

SPECIAL ARTICLE

J Korean  
Neuropsychiatr Assoc  
2019;58(1):29-37  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

## 장기지속형 항정신병약물의 임상 실제

을지대학교 을지병원 정신건강의학과

이 규 영

### The Long-Acting Injectable Antipsychotics in Clinical Practice

KyuYoung Lee, MD, PhD

Department of Psychiatry, Eulji University, Eulji Medical Center, Seoul, Korea

Received January 31, 2019  
Revised February 8, 2019  
Accepted February 9, 2019

Address for correspondence  
KyuYoung Lee, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Eulji University, Eulji Medical Center,  
68 Hangeulbiseok-gil, Nowon-gu,  
Seoul 01830, Korea  
Tel +82-2-970-8604  
Fax +82-2-949-2356  
E-mail lky@eulji.ac.kr

Symptomatic relapse is observed frequently and often associated with social and/or occupational decline that can be difficult to reverse in patients with schizophrenia. Several atypical antipsychotics, including risperidone, olanzapine, paliperidone, and aripiprazole, have become available as long-acting injectable antipsychotics (LAIs), and new evidence has been accumulating. LAIs appear to have a significant role in at least a group of schizophrenia patients. Improving the adherence, continuous availability, managing changes in receptor sensitivity, and lowering the requirement of cumulative doses are some of the major advantages of LAIs. Patients with first episode psychosis, dopamine super-sensitivity syndromes, and comorbid substance abuse might particularly benefit. Delaying the initiation of LAI until the establishment of non-adherence is not recommended. The results of clinical trials comparing LAIs with oral antipsychotics (OAPs) are inconsistent because they are influenced considerably by the study design. On the other hand, several barriers to LAIs use in current practice include clinical lack of knowledge, and negative attitudes about LAIs. This article tries to help clinicians better characterize the role of LAIs in the treatment of schizophrenia.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58(1):29-37

KEY WORDS Schizophrenia · Long-acting injections · Antipsychotics · Medication adherence.

## 서 론

조현병은 대표적인 만성적인 정신질환이다. 증상의 재발이 자주 일어나게 되고, 질병 경과에 따라 재발의 반복은 사회적, 직업적 기능 감소가 발생하며 이들 기능의 저하는 대개 비가역적 경향을 보인다. 수년 동안의 연구들과 임상 경험에 비추어, 환자들의 질병 경과에 걸쳐 항정신병약물의 감량 혹은 중단으로 인하여 증상의 재발이 야기된다는 것은 점점 명확해졌다. 조현병에서의 치료 불응성은 40~90%에 달하는 것으로 추정된다. 대규모 임상연구였던 The Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness(CATIE)에서는 18개월 이후 항정신병약물의 중단은 74%에 이르는 것으로 보고하고 있다. 조현병에서의 높은 비순응은 당뇨 혹은 신부전과 같은 다른 만성 내과적 질환의 비순응에 비하여 월등히 높은 현실이다.<sup>1,2)</sup> 이와 병행하여, 지속적인 치료의 중요성과 순응도가 치료의 성과와 연관이 된다는 것은 익히 알려진 사실이다. 치료 순응도를 높이기 위하여, 좀 더 간편한 투약방법의 필요성이 대두되었으며, 이러한 개발들이 축적되어 장기지속형 약물이 필요하게 되었다.

이러한 기대에 발맞추어 장기지속형 주사제 항정신병약물 long-acting injectable antipsychotics(이하 LAIs)의 개발은 이미 1960년대부터 시작되었다. 초기 LAIs는 약물 순응의 문제가 있고, 약물 중단으로 인하여 심한 재발이 있는 환자들에게 대안이 되었다. 그러나 이들 약물들의 높은 추체외로 부작용으로 인하여 경구 부작용약을 동시에 복용할 수밖에 없었고, 투여 횟수를 줄이고 주사 이외 경구 투여를 하지 않으려는 기본적인 개념은 결국 실패하게 되었다. 의사들은 이러한 LAIs를 경구 투여 약물의 백업용으로 비순응에 대한 2차 선택약물로 간주하게 되었다.<sup>3)</sup>

1990년대 이후부터는 비정형 항정신병약물들이 조현병의 약물 치료에 있어서 대부분을 차지하고 있다. 이들의 사용빈도가 높아지면서 정형 약물들의 부작용 문제는 점점 감소하고 있고, 정형 항정신병약물들의 경구 뿐 아니라 장기지속형 주사제의 사용도 감소하게 되었다. 그럼에도 불구하고, 비순응과 재발의 이슈는 지속되고 있기 때문에 비정형 약물들을 이용한 장기지속형 약물들의 필요성은 증가하고 있고 새로운 기술들을 이용하여 개발되고 있다.<sup>4)</sup> 현재까지 risperidone, paliperidone, aripiprazole, olanzapine 등이 장기지속형 주사

형 약물들로 개발되었고 국내를 포함한 이미 여러 국가에서 사용되고 있다.

LAI는 전통적으로 비순응 이슈를 기반으로 만성 조현병 환자들에서 사용되어져 왔다. 그러나 이러한 환자군 이외에도 LAIs의 여러 장점들로 인하여 확장성이 대두되고 있다. 최근의 연구들에서 초기 또는 최초 발병 시기의 환자들에게 LAIs의 사용빈도가 많아지고 그 효과성이 입증되고 있다.<sup>5)</sup> 비록 초기의 환자들은 경구용 치료에서도 좋은 치료 반응을 보이고 있으나, 완치나 호전이 장기간 지속되는 것이 쉽지 않고, 이로 인하여 기능적 회복까지 이르는 경우가 적기 때문이다. LAIs는 조현병의 약물 치료에서 완치를 장기간 유지하고, 재발을 줄이며, 질환의 진행을 막아주는 좋은 치료 옵션이 되지만, 여러 이유들로 인하여 아직은 기대만큼 그 사용빈도가 높지 않다. 따라서 본문에서는 LAIs의 각 약물별 소개, 효과와 안정성 그리고 작용기전과 임상 실제에 대한 이슈들을 다루어보고자 한다.

## 비정형 장기지속형 주사형 항정신병 약물들(LAIs)

Risperidone LAI(이하 RLAI)는 2003년에 개발된, 비정형 항정신병약물 중 최초의 LAIs이다. Microspheres 제형으로서 2주 간격으로 처방해야 하고 첫 3주 동안 경구용 약물의 병행요법이 필요하다. 이 약물은 3개의 중요한 임상시험을 기반으로 허가되었는데, 위약과의 비교에서의 우위성, 경구용 risperidone과의 비열등성 그리고 장기간의 안정성에 대한 결과였다.<sup>6-8)</sup> 가장 일찍 소개된 이후로 널리 사용되었고, 보고된 임상시험들이 가장 많은 편이다. 미국에서 시행된 대규모 단일 눈가림 비교 연구에서 경구용 약물에 비하여 재입원율에 대한 차별화된 우위를 보이지 못한 결과를 보인 바 있으나,<sup>9)</sup> 핀란드의 전향적 개방형 연구에서는 경구용 약물에 비하여 재입원율에서 우위를 보인다고 발표하였다.<sup>5)</sup>

Olanzapine pamoate LAI(OLAI)는 EU에서는 2008년, 미국에서는 2009년에 발매되었으나 국내에는 소개되지 않았다. Olanzapine과 pamoic acid로 구성된 crystalline염 제제로, 투약 시초에 경구 olanzapine의 투여가 따로 필요하지 않다.<sup>10)</sup> 이 약물의 주요 이슈는 주사 투여 직후 발생하는 섬망/진정 증후군이다. 이 부작용은 대략 매 주사 후 0.07%에서 발생하고 실제 임상 실제에서는 1.03%에서 발생한다고 알려져 있다.<sup>11)</sup> 섬망/진정 증후군은 치명적인 것은 아니고 대부분의 경우 72시간 이내에 회복하게 된다. 그럼에도 불구하고 이러한 부작용으로 인하여 인증된 치료진에 의하여 투여가 이루어져야 하고, 모든 환자들은 주사 후 3시간 동안은 모니터를

해야 하는 번거로움이 있다.<sup>11)</sup> 현재 이 약물에 대한 연구들은 상당히 부족한 편이다.

Paliperidone palmitate(이하 PP)는 9-hydroxyrisperidone의 crystalline 구성체로 4주 지속형 LAIs 중 첫 번째로 개발된 약물이다. 첫 투여 1주 후 부스팅이 필요하지만 경구용 Paliperidone의 병행 투여는 필요하지 않다.<sup>10)</sup> 미국과 유럽 모두 2009년에 발매되었고, 국내에서도 처방빈도가 높은 편이다. 여러 임상시험들이 진행되었는데, 일반적으로 RLAI와 경구용 약제에 비하여 대부분의 조현병 대상군들 즉, 급성기, 만성기 그리고 최근 진단된 환자들 모두에서 유사한 효과와 안정성을 보인다.<sup>12-14)</sup> Three-monthly paliperidone palmitate(3MPP)는 2015년에 미국에 발매되었다. 미국과 국내 모두 4주형 제제인 PP를 최소 4회 이상 투여 받은 사람에게 허가되었다. 분자 크기가 PP 보다 작기 때문에 삼박투여 만으로도 가능하다. 위약과의 비교연구에서 재발률에 우위를 보인 바 있고,<sup>15)</sup> 48주간의 PP와의 무작위 대조군 비교연구에서 유사한 재발률을 보인 바 있다.<sup>16)</sup> 안정성 면에서도 두 집단 간 유사하였고, 가장 많은 부작용은 체중 증가였다.<sup>16)</sup>

Aripiprazole LAI(이하 ALAI)는 2013년에 미국에서 소개되었고, Aripiprazole의 lyophilized powder로 구성되었다. 첫 투여시 2주간 경구용 Aripiprazole의 병행 요법이 필요하다.<sup>10)</sup> 6개월의 위약과의 비교연구에서 재발률에 대한 효과성을 보였고,<sup>17)</sup> 두 개의 경구용 Aripiprazole과의 대조연구에서 경구용 약물에 대하여 재발률과 안정성 면에서 비열등성을 보였다.<sup>18,19)</sup> 특히, 최초의 비정형 LAIs 간의 비교연구가 진행되었는데, ALAI와 PP와의 삶의 질에 대한 비교에서 ALAI는 환자들의 삶의 질, 사회적 기능 그리고, 안정성 면에서 우위의 효과를 발표한 바 있다.<sup>20)</sup> 아직 국내에는 소개되지 않았지만 aripiprazole lauroxil은 미국에서 2015년에 발매되었다. Aripiprazole의 N-acyloxymethyl 전구약으로 파우더가 아닌 수용성 제제로 되어있다. 용량에 따라 3~6주까지 처방 간격이 가능한 약으로 경구용 Aripiprazole의 병행이 3주 정도 소요된다.<sup>21)</sup> 조현병의 급성 악화 환자들에서 유의한 효과성이 검증되었다.<sup>22)</sup>

## 임상시험을 통한 비정형 LAIs의 효과와 안정성

많은 임상시험들과 메타분석들을 통하여 비정형 LAIs와 위약 또는 경구용 약물들과의 비교를 통하여 효과와 안정성의 우위를 평가하려는 노력들이 있어왔다. 본문에서는 위약 대조연구들의 결과는 생략하고자 한다. 위약과 비교한 비정형 LAIs의 효과성 검증 연구와 메타분석에서는 모두 재발률

과 증상면에서 급성기 뿐 아니라 만성기 조현병 환자군 모두에서 LAIs의 긍정적인 결과를 보이고 있기 때문이다.<sup>23)</sup>

그러나 경구용 약물과의 비교연구에서는 연구디자인에 따라서 결과가 차이가 있었다. 21개의 무작위 배정 대조군 연구(n=5176)들을 분석한 메타연구에서는 비정형 LAIs와 경구용 약물들 사이에 재발률과 탈락률에서 차이를 보이지 않았다.<sup>24)</sup> 유일하게 fluphenazine-LAI에서는 같은 성분의 경구용 약물에 비하여 우위의 효과를 보였고, 다른 비정형 LAIs에서는 차이가 없었다. 이 연구의 또다른 중요한 결과로, 경구용 약물들의 클로르프로마진 등가용량은 같은 LAIs에 비하여 높은 경향을 보인다는 것이다. 이는 장기지속 제제 투여가 경구용 약물에 비하여 같은 효과를 위해서 더 적은 용량이 필요할 수 있다는 것을 암시한다.<sup>23)</sup> 최근 시행된 18개의 대조군 연구들을 분석한 메타연구에서도 여러 약물들에서 LAIs와 경구용 약물들 사이에 효과와 안정성 면에서 차이를 보이지 못했는데, 다만, ALAI의 경우에서는 적은 효과지만 경구 투여에 비하여 유의한 효과성 검증을 보고하였다(2개의 대조군연구, n=986, Relative ratio=0.78).<sup>25)</sup> 그러나 비정형 LAIs의 경구용 약물에 대한 우위성은 거울연구(전후 비교연구)들에서 두드러진다. 25개의 거울연구들(n=4066)의 메타분석에서 비정형 LAIs는 경구용 약물들보다 재입원을 우월하게 방지한다는 결과를 보여주었다.<sup>26)</sup>

무작위 대조군 연구는 다른 치료법이나 치료 약물간의 효과와 안정성을 비교하는데 가장 이상적으로 여겨진다. 그러나, LAIs와 경구용 약물들 사이의 비교평가에서는 이상적인 디자인은 아닐 수 있다.<sup>27)</sup> 대조군 연구의 강점은 객관적인 평가와 더불어 연구자들의 기대 등이 포함된 간섭들이 배제된다는 점에 있다. 그러나 연구디자인 자체가 연구자체에 대한 기대, 다음 예약의 약속, 더 자세한 평가, 참여에 대한 보상, 무상 제공되는 약물 등이 순응률을 높일 수 있기 때문에 1차 목표로 탈락률을 주로 평가하는 LAIs의 경우는 상호 모순되는 부분이 존재한다. 또한 대부분의 이러한 연구들에는 수개월에서 수년 동안 항정신병약물 치료를 받아왔던 만성화된 환자들이 참여하게 된다. 더 중요한 것은 무작위 배정된 이들의 참여 의지와도 관련이 있다. 실제 임상에서 LAIs를 처방받게 되는 환자들에 비하여 이들은 병의 심각도에서 더 낮을 수 있고, 순응도는 더 높을 수 있기 때문이다. 따라서 무작위 대조군 연구의 경우 우위성 보다 비열등성을 평가하는 것이 더 임상 실제에 근접할 것이다.<sup>23)</sup>

반면에 거울연구의 디자인 자체는 무작위 대조 연구보다 실제 임상 실제와 더 가까운 연구지만, 연구자와 대상자들이 새로운 치료법에 대한 기대가 디자인에 내재되어 있기 때문에 주요 효과성 검증에 영향을 미칠 수 있다. LAIs에 대한

거울연구들은 환자들은 모두 경구용에서 LAIs로의 전환을 검증하였지, 역으로의 검증은 없었기 때문에 새로운 치료법에 대한 기대 효과를 배제하기 어렵다. 또한 충분한 시간이 소요되면서 시간효과, 즉 투약기간이 길어지면서 발생하는 내재적인 효과성도 배제하기 어려울 것이다.<sup>23)</sup> 따라서 연구 디자인에 따른 상이한 결과들로 인해 이러한 간섭과 오류를 충분히 검토하고 해석해야 할 것이다.

이외에도 비정형 LAIs는 경구약물들에 비해 환자들의 순응과 예후를 향상시킨다는 또 다른 여러 증거들이 발표되고 있다.<sup>28)</sup> 비록 재발의 기회는 감소하지 않을지라도 증상 없는 기간이 훨씬 길었고, 재발까지의 기간이 명백하게 증가되었다.<sup>29)</sup> 또한 이는 순응과 예후의 긍정적 변화뿐 아니라 적절한 사회적 지지와 가족들의 지지의 질도 차이를 유발한다고 한다.<sup>30)</sup> 약물의존이 병행되는 환자들에서도 LAI의 사용은 이들의 폭력과 자살이 감소된다고 보고한 바 있다.<sup>28)</sup> RLAI로 치료 중인 조현병 환자들은 약물 사용 빈도가 현저하게 감소하였고, 적은 음성증상, 적은 EPS, 그리고 약물 남용에 대한 치료 프로그램에 좋은 순응을 보인다고 하였다.<sup>29)</sup> 모든 위의 요소들이 환자들의 효과와 만족에 영향을 미치고, 입원 기간의 단축, 헬스케어 시스템의 부담을 낮추고, 약물 남용의 감소 등 경구약에 비하여 우위에 있다고 알려졌다.<sup>29)</sup>

비정형 LAIs는 특히 초기 발병 또는 최초 발병의 환자들에서 유용하다. 이들은 특히 비순응과 관련이 있다. 최근에 발표된 두 개의 무작위 배정 대조군 연구에서 86명의 최초 발병된 환자들의 12개월 관찰기간 동안 경구용 risperidone 군에서는 33%의 재발률 또는 증상악화를 보였으나 RLAI 군에서는 오직 5%에 그쳤다.<sup>31)</sup> 다른 연구를 살펴보면, 5년 이내에 진단된 환자들을 대상으로 2년간의 개방형, 평가자 눈가림 연구를 통하여, 임상가가 자유롭게 선택한 여러 경구약물들을 투여했던 환자들(n=363)과 PP를 투여받는 군(n=352)을 비교하였을 때, 재발에 걸리는 시간이 LAIs에서 현저히 낮았고, 재발률에서도 유의하게 낮은 수치를 보였다.<sup>32)</sup> 핀란드에서 국가 기반형 코호트 연구로 진행된 여러 LAIs와 경구용 약물의 비교연구에서는 같은 경구용 제제들에 비하여 LAIs에서 유의하게 낮은 재입원율(hazard ratio : 0.36, p=0.007)을 보고하였다.<sup>5)</sup>

LAIs 사이의 효과 및 안정성에서의 비교는 아직 많이 이루어지지 않았다. 비록 증상의 호전과 재발률들은 다양한 LAIs 사이에서 유사할지라도, 재발률 이외의 다른 효과성에 대한 결과들은 보고되고 있다. 최근에 발표된 연구에서, ALAI 400 mg와 PP 사이의 28주 동안의 비교연구 진행 결과, 삶의 질은 ALAI 군에서 유의하게 더 높은 결과를 보였다. 특히 이 효과는 35세 이하의 젊은 환자들에서 두드러진 차이를 보이



고 있었다.<sup>20)</sup>

RLIA와 PP가 도입된 초기 약물의 안정성에 대한 의문들이 있었다. 비정형 LAIs로 치료중인 군에서 정신병적 증상들의 악화를 경험하는 비율이 위약 군과 비슷하게 18%에 이르고, 61%에서 정신과적 증상들의 추가 발생률을 보였다.<sup>33)</sup> 비록 작은 규모의 연구지만 PP로 교체한 환자들 중 58%에 이르는 환자들에서 탈락률을 보였고, 가장 큰 이유로 증상의 악화와 관계가 있었다.<sup>34)</sup> 상기의 연구들은 도입 초기에 진행한 연구들로 대부분의 관찰시점이 단기간에 국한되고, 이로 인하여 약물의 치료 레벨로의 도달이 지연되었을 가능성, 증상이 심한 환자들로 편향되어 구성되었을 가능성도 배제할 수 없다.<sup>35)</sup>

부작용에 대한 문제는 항정신병약물을 선택하는 데 중요하고 고려점이 된다. 비정형 LAIs와 관련한 부작용들은 이들의 경구용 약물들의 부작용들과 대체적으로 유사하다. 15가지의 항정신병약물의 대규모 메타분석에서 항정신병약물들의 부작용을 발생 빈도 상위 5가지로 분류(진정효과, 체외로 증후군, 체중 증가, 프로락틴 증가, QTc 상향)하고 있다.<sup>36)</sup> 사용하려는 약물의 부작용 정도가 상위 5가지로 분류된 부작용 사이에서 어느 위치에 존재하느냐에 따라 임상가들이 비정형 LAIs를 선택할 때 이를 참고하여 사용하여야 한다. 16개의 무작위 대조군 연구들의 메타분석에서는 LAIs와 경구용 약물 사이에서 부작용 면에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 다만 LAIs에서 프로락틴 변화에서 긍정적인 편이었고, 오히려 akinesia, LDL 수준, 그리고 불안 항목에서 부정적인 결과를 보였다.<sup>37)</sup>

## 장기지속형 항정신병약물들의 약리학적 특성

LAIs의 약력학적 장점은 높은 생체이용률과 긴 반감기에 있다. 경구가 아닌 주사를 통한 생체 내 투입은 first pass metabolism이 낮아지고 높은 생체이용률 덕분에 치료 약물의 총 용량을 낮추는 효과가 있다. 또한 경구 약물에 비하여 긴 반감기는 약한 혈중 농도가 수 주 동안 남아 있기 때문에 환자가 외래 방문이 지연된다 하더라도 재발 시점을 늦출 수 있는 장점이 있다. 투여 횟수의 수차례 반복으로 긴 반감기와 긴 작용시간이 안정화된다면, 경구용 약물에 비하여 혈중 농도 파동의 빈도와 강도가 훨씬 덜해지게 된다. 이러한 peak와 trough 사이의 간격이 작아지면 부작용을 낮출 수 있고, 치료 순응도를 높일 수 있다.<sup>29)</sup> 또한 갑작스런 금단 또는 리바운드 현상을 줄일 수 있다. 안정화된 혈중 농도의 예상치는 개인 간 변이를 줄이게 되고, 이러한 모든 요소들을 통하여 경구에 비하여 안심하고 처방이 가능하게 되는 경향

이 있다.<sup>23)</sup>

급성 정신병일 경우, D2 수용체의 65~80% 점유는 추체외로 부작용과 인지적 부작용을 감안해서도 가장 긍정적인 치료 반응을 보이는 치료 범위로 알려져 있다.<sup>38)</sup> 일반적인 치료 범위의 혈중 농도에서의 약동학적 차이는 같은 경구용 약물과 비정형 LAIs 사이에 뚜렷한 차이는 없다. 그러나 경구용 항정신병약물의 경우는 장기간에 걸쳐 진행되는 혈중 농도의 큰 이격과 잦은 파동으로 인한 변동성으로 도파민 수용체 민감도 변화를 가져올 수 있다. 수용체들은 항정신병 약제에 대한 내성이 발생하고 이것은 높은 용량에서도 증상에 대한 효과를 점진적으로 떨어뜨린다. 수용체들의 내성이 증가한 상태에서는 효과적인 길항효과를 위한 수용체 점유를 위하여 더 높은 항정신병약물이 필요하게 되고, 과도한 수용체 점유 상태에서 경구 약물의 짧고 일정한 반감기로 인하여 치료 범위의 극과 극을 오가는 더 높은 파동이 유발된다. 따라서 짧은 작용시간을 갖는 경구용 항정신병약물의 고용량 치료는 더 많은 부작용을 유발하며, 효과는 덜해지게 된다.<sup>39)</sup> 이와 관련한 증상 악화의 경우를 “과민감도 정신증 (supersensitivity psychosis)”으로 일컫기도 하는데, 장기간의 경구용 약물 치료를 하던 경우 갑자기 약물을 끊을 때 급성의 정신병적 악화를 경험하거나, 지속적인 약물 치료에도 작은 스트레스 하에서도 재발이 발생하게 되고, 결국 치료 불응으로 이어지기도 한다. 한 연구에서는 난치성 조현병의 약 50%에 이르기까지 도파민 수용체 과민감도의 결과라는 보고가 있다.<sup>40)</sup> 반면에 장기지속형 약물은 치료범위의 혈중 약물농도의 안정화를 향상시키고, 이것은 D2 수용체 점유율을 일정하고도 적절한 비율로 유도한다.<sup>40)</sup>

중독 질환에서의 장기간의 도파민 효현제 사용자들에서는 오히려 도파민 수용체의 저민감도 현상이 나타난다고 알려져 있다.<sup>41)</sup> 도파민 저민감성은 조현병의 전두엽에서 도파민 수용체의 활성이 저하되고, 이로 인하여 인지기능 저하와 음성증상을 초래한다. 따라서 이론적으로 작용 기간이 긴 안정적인 도파민 길항제 사용은 수용체 민감도를 안정화시킬 수 있다. 조현병 환자들 중 약물 남용을 가진 집단에서 장기 약물의 효과는 여러 연구들에서 보고되고 있고,<sup>29)</sup> 이러한 수용체 민감도를 통한 수용체 작용 기전의 역동과 관련이 있을 것이다.

Positron emission tomography와 single photon emission tomography를 이용한 수용체 점유율에 대한 연구에서 비정형 LAIs를 중단한 이후에도 수개월동안 지속적이고 높은 D2 점유율을 보였다고 보고하였다.<sup>38)</sup> 또 어떤 환자들에서는 치료 범위의 최소한인 수용체 점유율 65%의 컷오프가 굳이 필요하지 않고 성공적인 유지치료를 보이고 있는 경우도 있

고, 더 나아가 이러한 치료 범위로 일컫는 수용체 길항 점유율은 질환 전반이 아닌 특정기간에 국한된다고 말하고 있다. D2 점유가 높은 경우는 급성기에 주로 필요한 것이고, 유지기 동안 길게 필요하지 않을 수 있으며 치료 효능은 더 작은 용량의 LAIs에서도 충분히 가능할 것이라고 주장하고 있다.<sup>38)</sup>

## 장기지속형 약물의 임상 실제

### 순응과 약물 투여의 연속성이 환자의 회복에 기여하는가?

일반적으로 재발과 비순응은 상호 간 필요충분조건이 되는 것 같다. 재발하는 경우 언제나 비순응을 의심하게 된다. 그러나 순응을 객관적으로 설명하기 어렵다. 환자 또는 보호자의 보고와 주기적인 객관적 평가가 주의 깊게 적용되어야 하고, 객관적인 혈중 약물 농도를 모니터링하는 것이 이상적인 접근인데, 이는 쉽지 않다. 보장된 감독 하에서 투여 횟수를 줄이는 것이 약물의 순응을 향상시키는데 가장 효과적일 것이고, 이러한 이유들이 임상가들의 치료 옵션으로 비정형 LAIs를 선호하게 되는 계기가 될 것이다.<sup>42)</sup> 지역사회로 확장한다면, 보건당국과 환자의 접촉을 향상시켜 순응을 향상시킬 수 있을 것이다. 환자가 스케줄을 지키지 않을 때, 보건당국과의 협조하에 치료진에게 빠르게 연락을 취하거나 재발에 재빠르게 대처할 수 있다.<sup>43)</sup> 기본적으로, LAIs의 더 긴 작용시간은 환자의 망각으로 인한 빠먹음과 같은 비순응이나 낮은 병식으로 인한 비순응의 기회를 감소시키기도 한다.<sup>44)</sup>

그렇다면 순응은 회복과 관련이 있는가? 순응과 비순응은 역동적이고, 스펙트럼을 관통하며 좋을 때와 나쁠 때를 넘나들며, 효과와 악화사이에서 양방향적 관련성을 갖고 있다.<sup>45)</sup> 여러 연구들에서 순응도는 부작용의 위험도를 낮출 뿐 아니라 치료 효과를 향상시키는데 효과가 있다.<sup>43)</sup> 지속적인 투약은 증상과 기능들을 향상시키고 이것은 곧 다시 긍정적인 피드백을 이루며 좋은 순응도를 이끈다.<sup>28)</sup> 증상의 호전은 급성기 치료에만 정제되지 않고, 항정신병약물 치료를 시작한 후 4년에 걸쳐 점진적으로 향상됨이 보고된 바 있다.<sup>43)</sup> 이러한 장기간의 순응의 문제는 비정형 LAIs를 사용하는 환자들의 치료 결과를 호전시키는 중요한 계기가 되는 것이다.

장기간의 항정신병약물 치료의 노출로 인한 부작용의 문제로 인하여 20세기 말에 들어서 연속적인 약물 치료에 반하여 간헐적/표적치료의 역할이 대두되었다. 처음에는 '약물휴일'이 시도되었고, 일주에 4일에 이르기까지 투약 없는 기간을 길게 유지하여도 치료적 잇점이 있다는 설이 제기되었다. 이후에는 재발의 최초 사인들이 관찰되기까지 정신병적 삽화 사이의 완치기 동안에는 항정신병약물 치료를 중단하자는 제안도 있었는데, 전구기와 초기의 경고 증상들을 항정신

병약물의 재투약의 타겟으로 하여 안정화된 환자들의 약물 노출을 최소화하기 위하여 재발을 방지하지는 취지였다.<sup>42,46)</sup> 그러나 이러한 노력은 연속치료에 비하여 간헐적으로 치료한 환자들에서 재발률이 상당히 높다는 것이 알려지면서 비효과적인 방법으로 간주되었다. 또한 재발의 위험 뿐 아니라, 간헐적인 치료는 기능의 퇴화와 치료 불응으로 이어지는 것으로 알려졌다.<sup>46)</sup>

장기간의 항정신병약물의 노출은 부작용 뿐 아니라 뇌 용적 감소를 유발한다는 주장들은 연속적인 약물 치료의 문제점을 재차 제기한다. 한 연구에서 동물모델에서 항정신병약제의 장기간 노출로 인한 뇌용량 감소를 제시하기도 하였다.<sup>47)</sup> 그러나 항정신병약제의 뇌용적에 미치는 영향의 정도를 평가하는 것은 어려운 일이다.<sup>48)</sup> 또한 여러 연구들을 통하여 항정신병약물들의 장기간 치료를 통한 조현병 자체의 뇌내 용적 감소를 완화시킨다는 결과들도 있다. 비정형약물의 장기지속제는 같은 성분의 경구용 약물로 인한 감소에 비하여 백질용량의 안정화와 연관이 있다고 하였다.<sup>49)</sup> RLAI는 경구용에 비하여 수초형성에 영향을 주고 있고 더 나은 예후와 관련 있다고 한 바 있다.<sup>49)</sup> Dopamine-induced glycogen synthase kinase-3 beta(이하 GSK-3β)는 수초형성의 지연에 역할을 하게 되는데, 조현병에서 진행되는 뇌내 수초손실을 유도한다. 장기지속제는 D2 길항작용을 통하여 GSK-3β의 지속적인 일정한 길항을 통하여 그 효과성을 보이고, 수초화의 증가효과가 관찰되기도 하였다.<sup>49)</sup> 이러한 장기지속형 약제들의 뇌내 효과는 용적 증가 뿐 아니라 뇌조직의 정상화에도 관련이 있는 것으로 제안되었다. 그러나 약물의 장기간 노출과 보호효과로서의 약물의 위험과 장점에 대해서는 더 다양한 연구들을 통해서 입증되어야 할 것이다.

### LAIs 사용이 왜 임상실제에서는 확대되지 못하는가?

임상에서의 LAIs의 사용 정도는 제공자와 환자 모두 이전과 현재의 사용 경험과 관련된 인식도에 따라 상당히 차이가 있을 것이다. 퇴원 전 조현병 환자들에게 시행한 LAIs에 대한 태도 조사에서 LAIs의 긍정적인 수용도는 현재 사용하고 있는 환자들의 73%, 과거 사용자에서는 45%, 한번도 사용하지 않았던 환자들에서는 23%로 조사되었다.<sup>50)</sup> 이 결과에 따르면 환자들은 현재의 치료 방법에 더 호의적이라는 것이다. 임상가들에서는 조금 다른 결과가 나오는데, 영국에서 조사한 한 연구에서 정신과 의사들의 91%는 LAIs가 경구용 약물처럼 효과적이고, 81%는 순응도를 향상시킬 것이며, 94%에서 재발방지에 효과성을 보일 것이라고 하였다. 그러나 LAIs에 대한 임상적 견해가 상당히 수용적인데 반해 이들 중 48%는 LAIs 사용은 환자들의 사회적 낙인화에 영향

을 줄 것이고, 69%는 환자들이 LAIs에 덜 수용적이라고 부정적인 반응을 보였다.<sup>51)</sup> 또한 LAIs에 대한 지식이 높을수록 LAIs에 선호하는 쪽과 상관관계를 보였다. 그러나 같은 조사를 간호사들에게 시행했을 때, 의사들보다 더 부정적이고, 환자들의 독립성을 해친다는 조사결과가 우세하였다.<sup>52)</sup>

조현병에서 보이는 높은 비순응과 이로 인한 부정적 결과에도 정신과 의사들은 아직도 LAIs 사용에 있어 주저하고 있다. 특이한 점은 유럽에서 보다 북미에서는 장기지속 약물들에 대하여 더 부정적인 태도를 보인다는 것이고,<sup>53)</sup> 이는 여러 국가들 사이에서 LAIs의 사용빈도의 차이를 반영한다.<sup>28)</sup> 대부분의 정신과 의사들은 LAIs가 경구용 약물에 비해서 우위를 명백하게 보여줄 때, 비로소 관심을 갖을 것이라고 말한다. 예를 들어 106명의 독일 정신과 의사들에게 시행한 조사연구에서 경구용 약에 비해 최소 10% 이상의 재발률을 낮출 때 선호하게 될 것이라는 응답이 나왔다.<sup>54)</sup>

많은 의사들은 LAIs 사용에 있어 실제적 이슈들에 대한 지식들이 부족하다. 환자가 예정된 스케줄에 오지 않을 때 어떻게 해야 할지, 또는 투약을 시작하고도 증상들이 지속되는 경우들을 들 수 있다. 제한된 정보들과 경험들, LAIs에 대한 부정적 태도(LAIs에 대한 환자들의 부정적 지각에 대한 믿음, 개인적인 바늘에 대한 편견, LAIs에 대한 일부 장점에 대한 공론화의 부족), LAIs 처방에 대한 실습(일반적으로 비순응의 개인력이 있는 환자들에서 마지막으로 사용된다는 개념을 가진), LAIs 처방의 현실적인 벽(비용, 보관, 스태프)들이 처방에 주요 장애물이 된다. 그러나 사용 경험이 많아지는 경우 의사들의 약물에 대한 신뢰도와 만족도가 높아진다고 보고하고 있다.<sup>28,42)</sup>

앞서 언급하였듯이, 발병 초기의 조현병에서 LAIs의 사용은 여러 장점들을 제시하고 있지만, 많은 의사들은 발병 초기의 LAIs 사용은 부적절하다고 인식하고 있다. 영국에서 시행한 연구에서 정신과 의사 1/3에서 초발 환자들에서 사용은 부적절하다고 하였고, 독일의 의사들의 경우는 70%에 이르렀다.<sup>55,56)</sup> 의사들의 LAIs에 대한 이러한 부정적 믿음과 태도가 환자들 스스로가 LAIs의 사용으로 인한 치료 효과를 경험하는 기회마저 줄일 수 있다. 예를 들어 LAIs 처방과 관련한 의사와 환자 사이의 소통 패턴에 대한 연구에서 의사들이 부정적인 측면의 인터뷰를 환자들에게 진행할 때, 33%에 불과한 처방률을 보였고, 2차로 긍정적 측면과 다양한 정보들을 제공하면서 소통할 때, 1차에서 거절하였던 환자들의 96%에서 LAIs의 처방이 발생되었다.<sup>57)</sup> 환자들과의 소통이 배제된 강압적인 장기지속 처방은 종종 부정적 태도를 초래하게 된다. 이것은 환자의 관점에서 생각하고 LAIs에 대한 의사 스스로의 태도를 변화시키는 것으로부터 감소될 수

있다. 이것은 매우 중요한데, LAIs의 효과성은 환자들이 의사 결정에 반드시 참여하여 내린 결정일 때 비순응을 향상시키고 예후를 향상시킨다. LAIs는 잠재적 비순응에도 효과적이다. 모든 약물 치료가 일반적이지만 환자들의 LAIs에 대한 태도는 증상이 안정화될 때 점점 긍정적으로 나아진다.<sup>23)</sup>

### 어떤 환자들에게 LAIs를 처방해야 할까?

조현병의 경과에서 임상적, 사회적, 뇌용적 변화, 인지능력의 감소는 발병 후 첫 5년 동안 발생하게 되고, 많은 전문가들은 이 시기의 집중적인 치료와 회복의 경험이 향후 환자들의 긍정적인 예후를 보장한다고 하였다.<sup>58)</sup> 따라서 약리학적 장점과 순응도 제고의 개념하에서도 이 시기, 최초 발병 또는 발병 초기의 최초 약물로 LAIs를 선택해야 한다고 권하고 있다.<sup>58,59)</sup> 대부분의 초기 단계의 환자들은 질환에 대하여 병식이 낮다. 병식이 일부 갖추어진 환자들에서도 치료는 불필요하다는 잘못된 생각이나 초창기에 만연하게 되는 심리적 부담 때문에 치료를 중단하기도 한다.<sup>30)</sup> 치료 경과 중 LAIs를 일찍 시작하게 된다면 환자가 병식을 잃는다 해도 그전에 비순응을 감소시키는 결과를 가져올 것이라 하였다.<sup>28)</sup> 초기 발병의 환자들에서 항정신병약물 치료 경험에는 부작용이 더 민감하게 작용한다. 따라서 더 적은 용량으로 충분히 치료하는 경우 더 나은 효과를 가져온다.<sup>60)</sup> 만성 환자에서 보다 초기 환자들에서 비교적 적은 용량이 필요하고 LAIs 용량을 만성화 기준이 아닌 초기 환자들에서 새롭게 표준화할 필요도 있을 것이다.

비순응이 장기지속을 시작하는데 필수적인 것은 아니다. 경구약으로도 순응도가 좋은 안정화된 회복기 환자들에서 장기지속으로 교체하는 것은 필수적 적응증은 아니다. 그러나 재발 후 호전되어 가는 경과 중 LAIs로의 교체는 적은 용량으로 인한 높은 생체이용률과 순응도 향상을 고려할 때 시도해 볼만하다.<sup>61)</sup> 심지어 경구에 대하여 낮거나 부분반응을 보이는 일부 환자들에서 LAIs를 병행했을 때, 순응도는 높아지고 임상실제에서 상당히 유용하게 처방되고 있다.<sup>62)</sup>

## 결론

비순응의 문제는 조현병의 치료 효과 및 예후에 강력한 영향을 미친다. LAIs의 도입은 순응도가 낮은 환자들의 대안적 치료 방법으로 이루어졌지만 2000년대 들어서 비정형 LAIs들이 도입되면서 만성 조현병 환자들 뿐 아니라 발병 초기의 환자들에서 사용이 확장되고 있다. LAIs의 효과에 대하여 위약과의 비교에서는 우위로 알려지고 있으나 같은 성분의 경구용 약물에 대한 효과성에 대해서는 아직 결론을



내리기에 이른다. 지금까지 시행되어온 연구디자인에 따른 차이와도 관련이 있다. LAIs의 효과를 검증하기 위해서는 탈락률에 기반한 내재된 간섭으로 인하여 일반적인 무작위 대조군 연구에서는 경구 약물에 비하여 우위성 보다는 비열등성에 대한 검증이 필요할 것이다. 그러나 초기 발병 환자군에서는 현재까지의 연구들에서는 재발률을 낮추는 것으로 알려지고 있다. 안정성 면에서는 같은 성분의 경구용 약물과 유사한 부작용들을 보이고 있고 경구용 약물에 비하여 차이를 보이지 않고 있다. 앞으로의 임상연구들은 임상 실재를 반영하는 객관적인 연구디자인으로 경구용 약물과의 효과성 검증과 또한 현재 소개되어 있는 LAIs 사이의 치료 효과와 안정성에 대한 비교연구들의 결과들이 충분히 소개되어야 할 것이다. 긴 반감기와 작용시간은 약리학 뿐 아니라 약동학적 장점을 갖고 있다. 안정화된 평형 상태에서 감소된 혈중농도의 파동은 수용체 민감도를 안정화 시키기 때문에 과민감성 정신증의 빈도를 낮추고, 부작용을 낮추는데 긍정적인 영향을 미치고 있다. 또한 긴 작용 시간과 처방 간격의 확장은 순응도를 확대하는 긍정적 효과가 있고, 재발을 낮추는 효과가 있다. 그러나 이러한 약리학적 장점과 임상 시험 결과를 토대로 한 결과들에도 불구하고 LAIs의 사용빈도는 예상과는 달리 폭발적이지 않은 현실이다. 이것은 환자들의 태도뿐 아니라 제공자로서의 의사들의 태도와 인식에서 비롯된다. LAIs의 사용은 비순응 환자들에 국한될 필요는 없다. 특히 발병 초기의 환자들에서 LAIs의 사용은 이들의 장기적 예후를 위해서도 중요할 것이다.

**중심 단어 :** 조현병 · 장기지속형 주사제 · 항정신병제 · 투약 순응도.

## Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Agid O, Foussias G, Remington G. Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: their role in relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2301-2317.
- 2) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
- 3) Johnson DA. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S7-S12.
- 4) Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia. *CNS Drugs* 2009;23:649-659.
- 5) 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.
- 6) Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003;160:1125-1132.
- 7) Fleischhacker WW, Eerdekens M, Karcher K, Remington G, Llorca PM, Chrzanowski W, et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1250-1257.
- 8) Chue P, Eerdekens M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:111-117.
- 9) Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364:842-851.
- 10) Rauch AS, Fleischhacker WW. Long-acting injectable formulations of new-generation antipsychotics: a review from a clinical perspective. *CNS Drugs* 2013;27:637-652.
- 11) Bushe CJ, Falk D, Anand E, Casillas M, Perrin E, Chhabra-Khanna R, et al. Olanzapine long-acting injection: a review of first experiences of post-injection delirium/sedation syndrome in routine clinical practice. *BMC Psychiatry* 2015;15:65.
- 12) Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Fu DJ, Ma YW, Hulihan J. Paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone or other oral antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:341-350.
- 13) Fu DJ, Bossie CA, Kern Sliwa J, Ma YW, Alphs L. Paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injection in markedly-to-severely ill schizophrenia subjects: onset of efficacy with recommended initiation regimens. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2014;8:101-109.
- 14) Fu DJ, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Alphs L. Paliperidone palmitate versus oral risperidone and risperidone longacting injection in patients with recently diagnosed schizophrenia: a tolerability and efficacy comparison. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:45-55.
- 15) Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A, et al. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:830-839.
- 16) Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:pyw018.
- 17) Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:617-624.
- 18) Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, et al. Aripiprazole oncemonthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014;205:135-144.
- 19) Ishigooka J, Nakamura J, Fujii Y, Iwata N, Kishimoto T, Iyo M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole oncemonthly in Asian patients with schizophrenia: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. *Schizophr Res* 2015;161:421-428.
- 20) Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, Sapin C, Beillat M, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:498-504.
- 21) Aggarwal A, Gopalakrishna G, Lauriello J. Aripiprazole lauroxil long-acting injectable: the latest addition to second-generation long-acting agents. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016;10:58-63.
- 22) Meltzer HY, Risinger R, Nasrallah HA, Du Y, Zummo J, Corey L, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of aripiprazole lauroxil in acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1085-1090.

- 23) Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry* 2016;77(suppl 3):1-24.
- 24) Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40:192-213.
- 25) Ostuzzi G, Bighelli I, So R, Furukawa TA, Barbui C. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res* 2017;183:10-21.
- 26) Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:957-965.
- 27) Haddad PM, Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Patel MX, Korhonen P. The place of observational studies in assessing the effectiveness of depot antipsychotics. *Schizophr Res* 2011;131:260-261.
- 28) Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanza-Martinez V. The role of longacting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4:198-219.
- 29) Zhornitsky S, Stip E. Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment nonadherence: a systematic review. *Schizophr Res Treat* 2012;2012:407171.
- 30) Iyer S, Banks N, Roy MA, Tibbo P, Williams R, Manchanda R, et al. A qualitative study of experiences with and perceptions regarding longacting injectable antipsychotics: part I-patient perspectives. *Can J Psychiatry* 2013;58(5 Suppl 1):14S-22S.
- 31) 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. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:822-829.
- 32) Schreiner A, Aadamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznanov NG, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;169:393-399.
- 33) Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review. *Pharmacotherapy* 2013;33:1087-1106.
- 34) Hamer J, Norman TR, Kanaan R. One-year treatment continuation in patients switched to paliperidone palmitate: a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1267-1269.
- 35) Malla A, Tibbo P, Chue P, Levy E, Manchanda R, Teehan M, et al. Long-acting injectable antipsychotics: recommendations for clinicians. *Can J Psychiatry* 2013;58(5 Suppl 1):30S-35S.
- 36) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-962.
- 37) Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016;176:220-230.
- 38) Uchida H, Suzuki T. Dose and dosing frequency of long-acting injectable antipsychotics: a systematic review of PET and SPECT data and clinical implications. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:728-735.
- 39) Seeman P, Seeman MV. Schizophrenia and the supersensitive synapse. *Neuropsychiatry* 2011;1:233-242.
- 40) Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K, Yoshimura M, et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res* 2014;155:52-58.
- 41) Muller P, Seeman P. Presynaptic subsensitivity as a possible basis for sensitization by long-term dopamine mimetics. *Eur J Pharmacol* 1979;55:149-157.
- 42) Sreeraj VS, Shivakumar V, Rao NP, Venkatasubramanian G. A critical appraisal of long acting injectable antipsychotics: translating research to clinics. *Asian J Psychiatr* 2017;28:57-64.
- 43) Morrisette DA, Stahl SM. Optimizing outcomes in schizophrenia: longacting depots and long-term treatment. *CNS Spectr* 2012;17:10-21.
- 44) Patel MX, Taylor M, David AS. Antipsychotic long-acting injections: mind the gap. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S1-S4.
- 45) Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr Bull* 2004;30:255-264.
- 46) De Hert M, Sermon J, Geerts P, Vansteelandt K, Peuskens J, Detraux J. The use of continuous treatment versus placebo or intermittent treatment strategies in stabilized patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with first-and second-generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2015;29:637-658.
- 47) 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.
- 48) Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 2013;39:1129-1138.
- 49) Bartzokis G, Lu PH, Raven EP, Amar CP, Detore NR, Couvrette AJ, et al. Impact on intracortical myelination trajectory of long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;140:122-128.
- 50) Heres S, Reichhart T, Hamann J, Mendel R, Leucht S, Kissling W. Psychiatrists' attitudes to antipsychotic depot treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011;26:297-301.
- 51) Patel MX, Nikolaou V, David AS. Psychiatrists' attitudes to maintenance medication for patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2003;33:83-89.
- 52) Patel MX, DE Zoysa N, Baker D, David AS. Antipsychotic depot medication and attitudes of community psychiatric nurses. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2005;12:237-244.
- 53) Iyer S, Banks N, Roy MA, Tibbo P, Williams R, Manchanda R, et al. A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: part II-physician perspectives. *Can J Psychiatry* 2013;58(5 Suppl 1):23S-29S.
- 54) Hamann J, Mendel R, Heres S, Leucht S, Kissling W. How much more effective do depot antipsychotics have to be compared to oral antipsychotics before they are prescribed? *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:276-279.
- 55) Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1948-1953.
- 56) Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, McLoughlin S, Husain N, David AS. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol* 2010;24:1473-1482.
- 57) Weiden PJ, Roma RS, Velligan DI, Alphas L, DiChiara M, Davidson B. The challenge of offering long-acting antipsychotic therapies: a preliminary discourse analysis of psychiatrist recommendations for injectable therapy to patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2015;76:684-690.
- 58) Carpenter WT Jr, Buchanan RW. Expanding therapy with long-acting antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:745-746.
- 59) Salgueiro M, Segarra R. Long-acting injectable second-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a narrative review. *Int Clin Psychopharmacol* 2019;34:51-56.



- 60) Agid O, Schulze L, Arenovich T, Sajeev G, McDonald K, Foussias G, et al. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1017-1022.
- 61) Suzuki T. A further consideration on long-acting injectable versus oral antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a narrative review and critical appraisal. *Expert Opin Drug Deliv* 2016;13:253-264.
- 62) Bruijnzeel D, Suryadevara U, Tandon R. Antipsychotic treatment of schizophrenia: an update. *Asian J Psychiatry* 2014;11:3-7.