

클로자핀 중단 이후 처방 패턴의 변화: 후향적 의무기록 분석

국립정신건강센터 정신사회재활과
강시현

Change of Prescribing Pattern after Clozapine Discontinuation: A Retrospective Chart Review

Shi Hyun Kang, MD, PhD

Department of Social Psychiatry and Rehabilitation, National Center for Mental Health, Seoul, Korea

Objectives: Despite the high discontinuation rate of clozapine in refractory schizophrenia, there is limited evidence regarding the suggested treatment after clozapine discontinuation.

Methods: The medical records of 37 patients who discontinued clozapine were retrospectively reviewed. The prescription patterns of antipsychotics, mood stabilizers, and antidepressants were compared at three points before and after clozapine treatment and at the most recent visit.

Results: After clozapine discontinuation, 75.6% of the subjects were receiving antipsychotic polypharmacy, and 32.4% were taking more than 3 antipsychotics. The frequently used antipsychotics were olanzapine (21.5%), quetiapine (21.5%), and paliperidone (12.7%). The rates of augmentation with mood stabilizers and antidepressants were 43.2% and 29.7%, respectively. Furthermore, valproate was the most commonly used mood stabilizer (87.5%).

Conclusion: Antipsychotic polypharmacy and augmentation are inevitable in schizophrenia patients for whom clozapine has been discontinued. Further research is required to improve the outcomes of polypharmacy and augmentation in schizophrenia patients. (Korean J Schizophr Res 2021;24:36-43)

Key Words: Augmentation · Clozapine · Discontinuation · Polypharmacy · Prescribing pattern · Schizophrenia.

서 론

클로자핀(clozapine)은 화학적으로 서로 다른 항정신병약물 두 가지를 클로르프로마진(chlorpromazine) 등가용량 600 mg/일 이상의 충분한 용량으로 4~8주 이상 충분한 기간 동안 사용했음에도 불구하고 치료 반응이 없는 치료 저항성 환자에서 우선적으로 고려되는 항정신병약물이다.^{1,2)} 다른 항정신병약물에 비하여 클로자핀이 치료 저항성 환자에서 갖는 치료 효능의 우월성은 대규모 대조군 연구^{3,4)}뿐 아니라 메타분석 연구⁵⁾에서도 보고된 바 있다. 클로자핀은 정신 증상의 호전 뿐 아니라 재입원률 감소,⁶⁾ 자해 행동 및 자살 감소 효

과가 있으며,⁷⁾ 재발 위험 요인으로 알려진 물질 남용을 경감시킨다.⁸⁾

이러한 우월한 치료 효능에도 불구하고, 클로자핀이 치료 저항성 환자 모두에게 효과를 보이는 것은 아니다. 치료 저항성 환자에서 클로자핀을 충분 용량 처방했음에도 불구하고 40~70%의 환자에서 클로자핀의 치료 효과가 나타나지 않았다고 보고된 바 있으며⁹⁾ 최근의 메타분석 연구 결과에서 클로자핀이 처방된 치료 저항성 환자의 40%만 치료 효과가 있다고 보고되었다.¹⁰⁾ 치료 저항성 환자에서 클로자핀 단독 사용에 치료 반응이 부족하다면 치료 효능을 향상시키기 위하여 항정신병약물 병용이나 기분 안정제와 항우울제의 강화 처방이 필요할 수 있으며¹¹⁾ 임상적으로 치료 효과가 있다고 알려져 있다. 일부 환자는 이런 병용 및 강화 치료로 치료적 이득이 있을 수 있으나 그에 반해 약물 간 상호 작용 또는 부작용 발생 경우가 증가할 우려가 있다.¹²⁾

더불어, 클로자핀은 타 항정신병약물에 비하여 졸림, 침흘림, 변비, 배뇨 장애, 체중 증가 등의 비교적 흔한 부작용 뿐

Received: November 26, 2020 / Revised: February 1, 2020

Accepted: February 5, 2020

Address for correspondence: Shi Hyun Kang, Department of Social Psychiatry and Rehabilitation, National Center for Mental Health, 127 Yongma-san-ro, Gwangjin-gu, Seoul 04933, Korea
Tel: 02-2204-0110, Fax: 02-2204-1490
E-mail: drshe@hanmail.net

국립정신건강센터 임상연구사업(2020-03)으로 지원된 연구임.

아니라 백혈구 수치 이상, 심근염, 경련 등 심각한 부작용 발생 가능성이 있기 때문에 부작용 측면에 대하여 의사와 환자 및 보호자의 우려가 높은 편이다.¹³⁾

임상에서 클로자핀의 치료 효능 부족이나 부작용 발생 등으로 인하여 클로자핀 사용이 중단될 수 있다. 클로자핀 처방 중단률과 관련하여, 외국 연구에서는 클로자핀 시작 후 6개월 이내 중단률은 30%, 2년 이내 중단률은 45%로 보고되었고¹⁴⁾ 국내에서도 6개월 이내 중단률은 28.9%, 1년 이내 중단률은 37.3%, 2년 이내 중단률은 49.4%로 보고되어¹⁵⁾ 임상에서 클로자핀 중단 환자의 비율이 결코 낮지 않음을 알 수 있다. 그럼에도 불구하고 클로자핀 중단 이후에 우선적으로 권장되는 약물 치료법은 아직 없다. 실제 임상에서 클로자핀 중단 환자가 적지 않음에도 불구하고, 우선적으로 권장되는 치료법이 없기 때문에 이런 환자에서 치료 방향을 제안하기 위한 근거가 될 수 있는 연구가 필요하다.

본 연구는 실제 임상에서 클로자핀 처방을 시작했으나 처방을 지속하지 못하고 중단한 환자들을 대상으로 클로자핀 중단 이후 현재 시행 중인 정신과 처방 패턴을 후향적으로 조사하고, 이것이 클로자핀 처방 직전 및 직후 처방과 어떻게 변화했는지 비교하고자 하며, 이를 통하여 클로자핀을 중단하는 환자들에게 우선적으로 권고할 수 있는 처방에 관한 기초적인 근거를 제공하고자 한다.

방 법

연구 대상 및 방법

본 연구는 2012~2019년 기간 동안 국내 일 정신건강의학과 전문병원 입원 및 외래에서 클로자핀 처방을 처음 시작한 모든 주요 정신증 환자 중에서 이후 치료 경과 중에 어떠한 이유로든 클로자핀 처방을 중단하였고, 클로자핀 중단 직후 및 최근 연구 시점까지 처방 약물이 확인 가능한 환자 37명을 대상으로 하였다. 본 연구에 포함된 대상자의 진단명은 ICD-10 진단 기준 상 조현병, 조현정동장애였으며, 진단은 의무기록 검토를 통하여 확인하였다. 연구 방법은 의무기록의 후향적 검토 방식이며, 검토 시기는 2020년 4~6월이었다.

연구 대상의 나이, 성별, 진단명, 교육 연수, 발병 시 나이, 유병 기간 등 인구학적 변인을 조사하였고, 클로자핀 처방에 관해서는 클로자핀 처방 시작 시 나이 및 유병 기간, 클로자핀 중단 이유, 클로자핀 중단 시 용량, 클로자핀 처방 기간, 클로자핀 병용 처방 여부 및 종류를 조사하였다.

정신약물 처방 패턴의 변화를 비교하기 위하여 각 대상자마다 세 군데 시점의 정신약물 처방력을 조사하였다. 첫 번째

는 클로자핀 시작 직전의 처방, 두 번째는 클로자핀 중단 직후 처방, 세 번째는 연구 시점을 기준으로 가장 최근 시행된 처방이었다. 이 세 시점을 선택한 이유는 클로자핀 처방 전후의 정신약물 처방 변화를 비교하고, 클로자핀 중단 직후의 처방이 최근까지 어떻게 변했는지 변화 추이를 연속적으로 파악하기 위함이다. 처방 관련하여 조사한 정보는 항정신병약물 처방 유형, 항정신병약물 종류 및 용량, 기분 안정제와 항우울제의 종류 및 용량이었다.

환자의 임상 상태 변화를 가능하기 위하여 클로자핀 중단 시점과 가장 최근 처방 시점의 임상적 심각성을 의무기록 검토를 통하여 Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)로 평가하여 조사하였다. 최근 시점과 클로자핀 중단 시점의 CGI-S의 변화량을 조사하여 최근에 CGI-S가 악화된 군(악화군), 변화가 없는 군(무변화군), 호전된 군(호전군)의 세 군으로 구분하였고 세 군간 처방 차이를 다시 조사하였다.

본 연구는 국립정신건강센터 임상시험심사위원회에서 후향적인 연구 방법론으로 심의 면제를 통보 받은 이후에 시행되었다.

자료 분석

세 군간 평균 차이를 검증하기 위하여 ANOVA 분석을 시행하였고, 빈도 차이를 검증하기 위하여 교차분석을 시행하였다. 기술통계는 평균±표준편차로 제시하였다. 분석에 사용된 통계 프로그램은 IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, USA)이었다. 통계적 유의수준은 양측검정에서 $p < 0.05$ 가 기준이었다.

결 과

인구학적 및 임상적 특성

본 연구에 포함된 주요 정신증 환자는 37명이었고, 진단 분포는 조현병이 31명(83.8%), 조현정동장애 6명(16.2%)이었다. 여자 환자가 17명(45.9%)이었고, 전체 대상자의 평균 나이는 46.5 ± 11.1 세, 발병 나이는 20.2 ± 7.6 세(7~39세), 전체 유병 기간은 25.8 ± 11.1 년(3~48년)이었다. 평균 교육 연수는 12.1 ± 2.7 년(6~18년)이었다. 클로자핀 시작 시점의 평균 나이는 37.2 ± 8.8 세(18~55세), 유병기간은 17.0 ± 9.1 년(2~38년)이었다.

클로자핀 중단 시점의 클로자핀 평균 용량은 214.5 ± 143.3 mg/d였고, 클로자핀 총 처방 기간은 평균 46 ± 57.5 개월이었다. 클로자핀 중단 이유는 부작용 18명(48.6%), 환자와 보호자 요구 9명(24.3%), 효과 불충분 7명(18.9%), 기타 3명(8.1%) 순이었다. 클로자핀 중단 시점의 항정신병약물 처방 패턴은 클로자

핀 단독처방 14명(37.8%), 항정신병약물 1개 병용 15명(40.5%), 2개 병용은 7명(18.9%), 3개 병용은 1명(2.7%)이었다. 기분 안정제 병용 환자는 12명(32.4%)이었고, 항우울제 병용은 6명(16.2%)였다.

클로자핀 중단 직후 및 가장 최근 시점의 약물 별 처방 패턴 변화

항정신병약물 2개 이상 병용 환자의 비율은 클로자핀 시작 전에 73% (n=27)로 이미 높았고, 클로자핀 중단 직후에 51.3% (n=19)로 약간 감소했다가 클로자핀 중단 후 가장 최근 시점에 75.6% (n=28)로 다시 증가하였다. 특히 3개 이상 항정신병약물 병용 비율은 클로자핀 시작 직전에 16.2% (n=6)에서 최근 시점에 32.4% (n=12)로 두 배 증가하였다(표 1).

항정신병약물 단독 처방 비율은 클로자핀 중단 직후에 45.9% (n=17)로 가장 높았고, 가장 최근 시점에 21.6% (n=8)로 감소했으며, 이 수치는 특이하게도 클로자핀 시작 직전의

단독 처방 비율인 24.3% (n=9)와 비슷하였다(표 1).

클로자핀 시작 직전과 가장 최근 시점에 처방된 항정신병약물의 구체적인 종류를 비교해보면, 클로자핀 시작 전에는 리스페리돈(17.6%), 할로페리돌(14.7%), 올란자핀(14.7%), 퀘티아핀(13.2%) 순으로 처방 빈도가 높았고, 최근 시점에는 올란자핀(21.5%), 퀘티아핀(21.5%), 팔리페리돈(12.7%) 순으로 처방 빈도가 높았다. 리스페리돈, 할로페리돌, 클로르프로마진 처방율은 클로자핀 시작 전에 각각 17.6%, 14.7%, 8.8%에서 가장 최근 시점에 6.3%, 7.6%, 2.5%로 감소하였다. 이에 반해 아미설프라이드, 팔리페리돈, 퀘티아핀, 올란자핀 처방율은 클로자핀 처방 전 4.4%, 4.4%, 13.2%, 14.7%에서 가장 최근에 각각 11.4%, 12.7%, 21.5%, 21.5%로 증가하였다. 클로자핀 중단 직후에 가장 흔히 처방된 항정신병약물은 퀘티아핀(n=10, 16.9%)과 올란자핀(n=9, 15.3%)이었다(표 1).

기분 안정제 병용 비율은 클로자핀 시작 전 51.4% (n=19)에서 클로자핀 중단 직후 32.4% (n=12)로 감소했다가 최근 시점

Table 1. Change of prescription pattern before and after clozapine trial in schizophrenia (n=37)

	Before clozapine start	Immediately after clozapine discontinuation	Most recent visit
Antipsychotics, type, n (%)			
1 antipsychotic	9 (24.3)	17 (45.9)	8 (21.6)
2 antipsychotics	21 (56.8)	14 (37.8)	16 (43.2)
≥ 3 antipsychotics	6 (16.2)	5 (13.5)	12 (32.4)
Antipsychotics, number of prescription, n (%)			
Risperidone	12 (17.6)	8 (13.6)	5 (6.3)
Haloperidol	10 (14.7)	3 (5.1)	6 (7.6)
Olanzapine	10 (14.7)	9 (15.3)	17 (21.5)
Quetiapine	9 (13.2)	10 (16.9)	17 (21.5)
Paliperidone	3 (4.4)	8 (13.6)	10 (12.7)
Amisulpride	3 (4.4)	7 (11.9)	9 (11.4)
Blonanserin	2 (2.9)	2 (3.4)	6 (7.6)
Chlorpromazine	6 (8.8)	2 (3.4)	2 (2.5)
Aripiprazole	4 (5.9)	6 (10.2)	3 (3.8)
Sulpiride	3 (4.4)	1 (1.7)	2 (2.5)
Zotepine	2 (2.9)	2 (3.4)	
Ziprasidone	1 (1.5)		1 (1.3)
Aripiprazole LAI	1 (1.5)		1 (1.3)
Other	2 (2.9)	1 (1.7)	
Mood stabilizers, n (%)			
Yes	19 (51.4)	12 (32.4)	16 (43.2)
1 mood stabilizer	14 (73.7)	9 (75)	12 (75)
2 mood stabilizers	5 (26.3)	3 (25)	4 (25)
Valproate (+)	11 (57.9)	9 (75)	14 (87.5)
Lithium (+)	8 (42.1)	3 (25)	2 (12.5)
Antidepressants, n (%)			
Yes	8 (21.6)	6 (16.2)	11 (29.7)

LAI: long-acting injectable

에 43.2% (n=16)으로 다소 증가하였다. 기분 안정제 중에서 발프로에이트 병용률은 클로자핀 시작 전 57.9% (n=11)에서 클로자핀 중단 직후 75% (n=9), 최근 시점에 87.5% (n=14)로 증가하였다. 이에 반하여 리튬 병용률은 클로자핀 시작 전 42.1% (n=8)에서 클로자핀 중단 직후 25% (n=3), 최근 시점에 12.5% (n=2)로 점점 감소하였다. 기분 안정제를 2개 이상 병용하는 경우는 세 시점에서 각각 26.3%, 25%, 25%로 별 차이가 없었다(표 1).

세 시점의 항우울제 병용률은 클로자핀 시작 직전 21.6% (n=8)에서 클로자핀 중단 직후 16.2% (n=6)로 낮아졌다가 최근 시점에 29.7% (n=11)로 증가하였다(표 1).

클로자핀 중단 직후와 최근 시점의 CGI-S 변화에 따른

세 군간 처방 패턴 비교

클로자핀 중단 직후와 가장 최근 시점의 CGI-S 변화량을 비교하여 악화군, 무변화군, 호전군으로 구분한 결과, 세 군의 빈도는 악화군 32.4% (n=12), 무변화군 37.8% (n=14), 호전군 29.7% (n=11)였다. 세 군간 CGI-S는 중단 시점($F=11.39$, $p<0.001$)과 최근 시점($F=6.01$, $p=0.006$) 모두 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 악화군의 CGI-S는 클로자핀 중단 시점에 3.75 ± 0.75 에서 최근 시점에 5.42 ± 1.00 였고, 호전군의 CGI-S는 클로자핀 중단 시점에 5.73 ± 0.91 에서 최근 시점에 4.00 ± 1.00 이었다(표 2).

세 군 간에 항정신병약물 3개 이상 병용 처방율을 클로자핀 시작 직전과 최근 시점을 비교해 보면, 악화군은 3개 이상 병용이 16.7% (n=2)에서 50% (n=6)로 3배 증가하였다. 무변화군도 클로자핀 시작 전 14.3% (n=2)에서 최근 시점에 35.7% (n=5)로 2배 이상 증가하였다. 이에 반하여 호전군은 항정신병약물 3개 이상 병용률은 18.2% (n=2)에서 9.1% (n=1)로 감소하였다(표 2).

기분 안정제 중에서 발프로에이트 처방을 세 군 간에 비교해 보면, 최근 시점에 호전군의 63.6% (n=7)가 발프로에이트 처방을 받고 있었고, 이는 호전군의 클로자핀 시작 전 발프로에이트 처방률(36.4%, n=4)보다 1.5배 이상 증가한 수치이며, 악화군의 최근 발프로에이트 처방률(16.7%, n=2)의 약 3배에 해당하였다. 이에 반해 악화군과 무변화군은 클로자핀 시작 직전과 최근 시점에 발프로에이트 처방률이 각각 16.2% (n=2)와 35.7% (n=5)로 동일하였다(표 2).

항우울제 병용률은 악화군은 클로자핀 처방 직전과 최근 시점에 33.3% (n=4)로 동일하였고, 무변화군은 7.1% (n=1)에서 21.4% (n=3)로 증가하였고, 호전군은 27.3% (n=3)에서 36.4% (n=4)로 역시 증가 하였으며, 최근 시점에 가장 높은 항우울제

병용률을 보였다(표 2).

고 찰

본 연구는 실제 임상에서 클로자핀 처방을 시작했으나 지속하지 못하고 중단한 환자들을 대상으로 클로자핀 처방 전후의 처방 패턴 변화를 구체적으로 조사한, 저자가 아는 한 최초의 연구라는 점에서 의의가 있다.

항정신병약물 병용 비율은 클로자핀 시작 직전 73%로 이미 높은 수치였고, 클로자핀 중단 직후 51.3%로 약간 감소했다가 최근 시점에 75.6%로 증가하였다. 특히 3개 이상 병용 비율은 클로자핀 시작 직전 16.2%에서 최근에 32.4%로 두 배 증가하였다. 항정신병약물 단독으로 치료 효과가 부족하여 병용 처방이 필요한 환자군이 임상에서 분명히 존재한다. 치료 환경이나 지역, 임상가에 따라 차이가 있을 수 있지만, 항정신병약물 병용 처방률의 중앙값은 19.6% (사분 범위 12.9~35.0%)로 보고되었다.¹⁶⁾ 국내에서는 일 대학 병원 퇴원 시점에 47.3%의 환자가 항정신병약물 병용 처방을 받았다는 연구 결과가 있으며,¹⁷⁾ 클로자핀 처방 환자의 61.5%가 클로자핀과 항정신병약물 병용 처방을 받고 있다는 연구 결과가 있었다.¹⁵⁾

국내의 여러 조현병 약물치료 지침서에서 항정신병약물 병용 치료를 제안하고 있으며,^{18,19)} 병용 치료 순서를 클로자핀 처방 이후 단계로 제안하고 있으나 이는 임상 현실과는 거리가 있었다. 본 연구에서도 클로자핀 시작 전에 이미 73%가, 그리고 클로자핀 중단 후에는 무려 76%가 병용 치료를 받았다. 클로자핀은 백혈구 감소 등 생명을 위협하는 부작용 발생 가능성이 있어서, 서면 동의와 혈액 검사 시행 등 처방이 까다롭다. 따라서 본 연구에서처럼 클로자핀 이전에 병용 처방이 널리 시행되고 있을 뿐 아니라, 클로자핀 유지에 실패한 환자의 거의 80%가 항정신병약물 병용 치료를 받는 것이 현실로 보인다. 하지만 항정신병약물 병용 치료에 대한 근거는 아직 충분히 확보되지 않았다.^{8,20-22)} 병용 요법은 연구 대상 선정 등 여러 측면에서 통제된 연구를 시행하기 어렵기 때문에 수준 높은 연구 결과를 얻기 어려울 수 있으나, 임상 진료의 질적 향상을 위하여 항정신병약물 병용 치료에 대한 근거 확보를 위한 연구가 반드시 필요하다.

본 연구에서 클로자핀 처방 전과 후에 주로 사용되는 항정신병약물 순위에 다소 차이가 있음을 확인하였다. 클로자핀 시작 전 높은 처방 빈도는 리스페리돈, 할로페리돌, 올란자핀, 퀘티아핀, 클로르프로마진 순이었으나, 클로자핀 중단 후에는 리스페리돈, 할로페리돌, 클로르프로마진 처방은 감소했고, 올란자핀, 퀘티아핀, 팔리페리돈, 아미선프라이드 처방이 증가

Table 2. Comparisons of the prescription pattern before and after clozapine according to changes in symptom severity

	Aggravated group n=12 (32.4)	No change group n=14 (37.8)	Improved group n=11 (29.7)
CGI-S, at clozapine discontinuation	3.75±0.754	4.50±1.019	5.73±0.905
CGI-S, at most recent visit	5.42±0.996	4.50±1.019	4.00±1.000
Antipsychotics, type, n (%)			
Before clozapine start			
1 AP	1 (8.3)	5 (35.7)	3 (27.3)
2 AP	9 (75)	7 (50)	5 (45.5)
≥3 AP	2 (16.7)	2 (14.3)	2 (18.2)
Unknown			1 (9.1)
Immediately after clozapine discontinuation			
No AP			1 (9.1)
1 AP	6 (50)	8 (57.1)	3 (27.3)
2 AP	3 (25)	4 (28.6)	7 (63.6)
≥3 AP	3 (25)	2 (14.3)	
Most recent visit			
No AP	1 (8.3)		
1 AP	1 (8.3)	5 (35.7)	2 (18.2)
2 AP	4 (33.3)	4 (28.6)	8 (72.7)
≥3 AP	6 (50)	5 (35.7)	1 (9.1)
Antipsychotics, number of prescription, n (%)			
Before clozapine start			
Risperidone	5 (20)	2 (8)	5 (26.3)
Paliperidone	1 (4)	1 (4)	1 (5.3)
Olanzapine	4 (16)	4 (16)	2 (10.5)
Quetiapine	4 (16)	2 (8)	3 (15.8)
Aripiprazole	3 (12)	1 (4)	
Blonanserin	1 (4)	1 (4)	
Amisulpride	1 (4)		2 (10.5)
Chlorpromazine	1 (4)	5 (20)	1 (5.3)
Haloperidol	4 (16)	4 (16)	2 (10.5)
Sulpiride		2 (8)	1 (5.3)
Other	1 (4)	3 (12)	2 (10.5)
Immediately after clozapine discontinuation			
Risperidone	1 (4.8)	3 (13.6)	4 (25)
Paliperidone	3 (14.3)	2 (9.1)	3 (18.8)
Olanzapine	2 (9.5)	4 (18.2)	3 (18.8)
Quetiapine	4 (19.0)	4 (18.2)	2 (12.5)
Aripiprazole	3 (14.3)	3 (13.6)	
Blonanserin	1 (4.8)	1 (4.5)	
Amisulpride	5 (23.8)	1 (4.5)	1 (6.3)
Chlorpromazine			2 (12.5)
Haloperidol	2 (9.5)	1 (4.5)	
Sulpiride			1 (6.3)
Other		3 (13.6)	

Table 2. Comparisons of the prescription pattern before and after clozapine according to changes in symptom severity (continued)

	Aggravated group n=12 (32.4)	No change group n=14 (37.8)	Improved group n=11 (29.7)
Most recent visit			
Risperidone	1 (3.6)	2 (6.9)	2 (9.1)
Paliperidone	4 (14.3)	3 (10.3)	3 (13.6)
Olanzapine	6 (21.4)	6 (20.7)	5 (22.7)
Quetiapine	6 (21.4)	5 (17.2)	6 (27.3)
Aripiprazole	1 (3.6)	1 (3.4)	1 (4.5)
Blonanserin	4 (14.3)	2 (6.9)	
Amisulpride	4 (14.3)	2 (6.9)	3 (13.6)
Chlorpromazine		2 (6.9)	
Haloperidol	1 (3.6)	4 (13.8)	1 (4.5)
Sulpiride	1 (3.6)	1 (3.4)	
Other		1 (3.4)	1 (4.5)
Mood stabilizers, n (%)			
Before clozapine start			
Yes	4 (33.3)	9 (75)	6 (54.5)
Valproate (+)	2 (16.7)	5 (35.7)	4 (36.4)
Lithium (+)	2 (16.7)	2 (14.3)	4 (36.4)
Immediately after clozapine discontinuation			
Yes	3 (25)	5 (35.7)	4 (36.4)
Valproate (+)	2 (16.7)	3 (21.4)	4 (36.4)
Lithium (+)	1 (8.3)	1 (7.1)	1 (9.1)
Most recent visit			
Yes	3 (33.3)	6 (42.9)	7 (63.6)
Valproate (+)	2 (16.7)	5 (35.7)	7 (63.6)
Lithium (+)	1 (8.3)	0	1 (9.1)
Antidepressants, n			
Before clozapine start			
Yes	4 (33.3)	1 (7.1)	3 (27.3)
Immediately after clozapine discontinuation			
Yes	3 (25)	0	3 (27.3)
Most recent visit			
Yes	4 (33.3)	3 (21.4)	4 (36.4)

'other' includes zotepine, ziprasidone, aripiprazole LAI, etc. CGI-S: Clinical Global Impression-severity, AP: antipsychotics

하였다. 클로자핀에 실패한 환자에서 우선적으로 권장되는 치료법은 아직까지 없다.^{23,24)} 일부 임상진료지침은 리스페리돈이나 올란자핀으로 변경을 추천하거나²⁵⁾ 비순응의 가능성이 있다면 장기지속형 주사제 처방을 권장하고 있다.²⁴⁾ 최근에, 클로자핀을 중단한 조현병 환자에서 효과적이고 안전한 약물로 올란자핀과 클로자핀을 확인한 연구가 보고 되었다.²⁶⁾ 항정신병약물 병용 시에는 약력학적으로 상이한 약물들(가령, 강한 길항제와 부분 효현제, 또는 도파민 수용체 결합 후 해리 속도가 서로 다른 약제)을 선택하는 것이 타당할 것이다.²²⁾

병용 치료의 단점으로 약물 상호 작용에 의한 위험성 증가와 부작용 발생 증가, 부적절한 고용량 처방 우려 등이 지적되

고 있다. 각 약제마다 부작용 양상에 다소 차이가 있는 점을 고려한 약물 병용에 관한 추가 연구를 통하여 효과적이고 안전한 항정신병약물 병용 요법을 밝혀내야 할 필요가 있다.

클로자핀 중단 후 환자들은 항정신병약물 병용 뿐 아니라 기분 안정제와 항우울제 병용 비율도 각각 43%와 30%를 보였다. 기분 안정제 중에서 발프로에이트 병용률은 최근 시점에 기분 안정제를 처방 받는 전체 환자의 88%였다. 흥미로운 점은 CGI-S상 최근 호전군에서 발프로에이트 처방 비율이 증가했다는 점이다. 조현병과 조현정동장애 환자에서 발프로에이트의 치료 효능은 항정신병약물 효과를 강화시키는 것으로 추정되고 있다. 조현병 스펙트럼 환자에서 발프로에이트가 우

월한 치료 효과를 보이는 환자군을 예측할 수 있는 연구가 향후 필요하다고 생각된다. 추가적으로 두 개 이상 항정신병약물에 기분 안정제 또는 항우울제까지 병합 처방 받고 있는 환자들에서 발생하는 부작용과 치료 부담 등에 관한 연구도 임상적으로 필요하겠다.

조현병 환자에서 항우울제 처방율은 약 30% (11~40%)로 알려져 있다.²⁷⁾ 이는 본 연구의 가장 최근 시점의 항우울제 처방 비율과 유사한 값으로, 클로자핀 처방 직전에는 항우울제 처방 비율이 낮았던 것으로 추정해 볼 수 있다. 조현병 환자에서 항우울제를 항정신병약물에 병용 처방하는 것은 우울 증상, 음성 증상, 전반적인 증상(overall symptoms) 호전 뿐 아니라 양성 증상과 치료 반응률(responder rate)에도 효과적인 것으로 메타분석 연구에서 보고 되었다.²⁸⁾ 양성 증상 호전은 표준화된 평균차(standardized mean difference)가 -0.17 (95% CI -0.33, -0.01, NNT 14)이었고, 저자들은 이것을 기분 증상 호전에 의한 이차적인 효과로 추정하였다. 치료 반응률의 경우 위험비(risk ratio) 1.52 (95% CI 1.29, 1.78, NNT 5)였다. 그리고 항우울제 병용군과 대조군 간에 정신증 악화에는 유의한 차이가 없었다고 한다.²⁸⁾ 따라서 양극성 기분 장애가 배제된 난치성 조현병 환자에서 치료 반응을 향상시키기 위하여 항우울제 병용을 임상에서 고려해 볼 수 있겠다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 갖고 있다. 첫째, 본 연구는 대상자 수가 충분히 크지 않아서 통계적 검증을 하는데 한계가 있었다. 따라서 본 논문에서 약물사용 빈도에 대한 증감의 기술은 통계적 결과에 의한 것이 아님을 주지하여야 한다. 둘째, 본 연구는 한 개 의료기관의 환자만 포함된 연구이므로, 본 병원이 갖고 있는 기관 및 지역 특성 등과 연관된 편향 가능성이 인하여 결과를 일반화하기 어려울 수 있다. 다만 본 의료기관은 다수의 전문의가 진료하는 곳으로 전문의 개인에 의한 편차는 배제할 수 있다. 따라서 본 연구 결과를 예비적인 연구 결과로 활용하여 향후 다기관 및 대규모 환자에서 정제된 연구방법론을 활용한 추가적인 확정 연구가 필요하다.

본 연구는 의무기록을 이용한 후향적 연구 분석이라는 특성 상 별도의 동기가 불필요하기 때문에 연구 기간 동안 클로자핀을 시작하고 중단한, 본원에서 추적 가능한 모든 환자가 연구에 포함되었고, 이는 임상 현장에서 실제로 발생하고 있는 치료 결과를 그대로 반영하고 있다는 점에서 임상적 의의를 갖는다.

결 론

항정신병약물 병용 처방율은 클로자핀 처방 직전 73%에서

클로자핀 중단 후 약 76%로 증가하였고, 3개 이상 병용 처방률은 클로자핀 처방 직전 16%에서 클로자핀 중단 후 32%로 두 배 증가하였다. 클로자핀 처방 전후에 기분안정제 병용률은 43%로 증가는 없었으나 기분 안정제 중에서 발프로에이트 처방율은 88%로 증가하였다. 클로자핀 처방 전후 항우울제 병용률을 22%에서 30%로 증가하였다. 클로자핀 중단 환자에서 임상 진료의 질적 향상을 위하여 항정신병약물 뿐 아니라 기분 안정제와 항우울제 병용에 대한 근거 확보를 위한 연구가 필요하다.

중심 단어: 강화 요법 · 클로자핀 · 중단 · 다제약물처방 · 처방 패턴 · 조현병.

ORCID iD

Shi Hyun Kang <https://orcid.org/0000-0001-8712-5698>

REFERENCES

- 1) National Collaborating Centre for Mental Health (UK) Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK);2014.
- 2) McIlwain ME, Harrison J, Wheeler AJ, Russell BR. Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:135-149.
- 3) Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, *et al.* Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-723.
- 4) McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, *et al.* Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-610.
- 5) 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.
- 6) Wheeler A, Humberstone V, Robinson G. Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment: how good does it get? *J Psychopharmacol* 2009;23:957-965.
- 7) Duggan A, Warner J, Knapp M, Kerwin R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *Br J Psychiatry* 2003;182:505-508.
- 8) Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006;32:637-643.
- 9) Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:165-182.
- 10) Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2017;62:772-777.
- 11) Wagner E, Lohrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies-a systematic meta-review of available evidence. *Treatment options for clozapine resistance. J Psychopharmacol* 2019;33:423-435.
- 12) Muscatello MRA, Bruno A, Fazio PD, Segura-Garcia C, Fandolfo G, Zoccali R. Augmentation strategies in partial responder and/or treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine.

- Expert Opin Pharmacother 2014;15:2329-2345.
- 13) Berardis DD, Rapini G, Olivieri L, Nicola DD, Tomasetti C, Valchera A, *et al.* Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther Adv Drug Saf* 2018;9:237-256.
 - 14) Hayhurst KP, Brown P, Lewis SW. The cost-effectiveness of clozapine: a controlled, population-based, mirror-image study. *J Psychopharmacology* 2002;16:169-175.
 - 15) Kang SH, Lee HW. Prescribing pattern of clozapine and clinical factors associated with discontinuation of clozapine. *Korean J Schizophr Res* 2019;22:1-7.
 - 16) Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from 1970s to 2009. *Schizophr Res* 2012;138:18-28.
 - 17) Chang JG, Roh DY, An SK, Cho HS, Kim CH. Antipsychotic polypharmacy in the treatment of patients with related psychosis at a university hospital. *Korean J Psychopharmacol* 2013;24:69-75.
 - 18) Yun JY, Lee JS, Kang SH, Nam BW, Lee SJ, Lee SH, *et al.* Korean treatment guideline on pharmacotherapy of co-existing symptoms and antipsychotics-related side effects in patients with schizophrenia. *Korean J Schizophr Res* 2019;22:21-33.
 - 19) Lee JS, Yun JY, Kang SH, Lee SJ, Choi JH, Nam BW, *et al.* Korean Medication Algorithm for Schizophrenia 2019, Second Revision: Treatment of Psychotic Symptoms. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020;18:386-394.
 - 20) Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443-457.
 - 21) Galling B, Roldan A, Hagi K, Rietschel L, Walyszada F, Zheng W, *et al.* Antipsychotic augmentation vs monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017;16:77-89.
 - 22) Guinart D, Correll CU. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: why not? *J Clin Psychiatry* 2020;83:3.
 - 23) Sinclair D, Adams CE. Treatment resistant schizophrenia: a comprehensive survey of randomised controlled trials. *BMC Psychiatry* 2014;12:253.
 - 24) Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health*. May 2014; 17:33-37.
 - 25) 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 I: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13:318-378.
 - 26) Luyckx JJ, Stam N, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *Br J Psychiatry* 2020;217:498-505.
 - 27) Mao YM, Zhang MD. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11: 701-713.
 - 28) Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, *et al.* Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173:876-886.