

돌파정신병과 항정신병약물 장기지속형 주사제

¹을지대학교 의과대학 정신건강의학교실, ²의정부을지대학교병원 정신건강의학과,

³노원을지대학교병원 정신건강의학과, ⁴대전을지대학교병원 정신건강의학과

주은정^{1,2} · 이규영^{1,3} · 정성훈^{1,4} · 김용식^{2,3}

Breakthrough Psychosis and Long-Acting Injectable Antipsychotics

Eun-Jeong Joo, MD, PhD^{1,2}, Kyu Young Lee, MD, PhD^{1,3},
Seong Hoon Jeong, MD, PhD^{1,4}, and Yong Sik Kim, MD, PhD^{2,3}
¹Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Eulji University, Daejeon,

²Department of Psychiatry, Uijeongbu Eulji Medical Center, Eulji University, Seoul,

³Department of Psychiatry, Nowon Eulji University Hospital, Seoul,

⁴Department of Psychiatry, Daejeon Eulji University Hospital, Daejeon, Korea

“Breakthrough” of psychosis despite good compliance of antipsychotics medication for a long time is a major obstacle to the treatment of schizophrenia, whether the mechanism is caused by dopamine hypersensitivity or insufficient dose of antipsychotics. Researchers advocating “Dopamine Supersensitivity Psychosis” (DSP) emphasize to avoid excessive inhibition of dopamine 2 receptors from the beginning of treatment. On the other hand, researchers advocating “Breakthrough psychosis on Antipsychotic Maintenance Medication” (BAMM) in which psychosis recurs due to insufficient medication despite continuous administration of antipsychotics without non-adherence argue that dose of antipsychotics should be increased to enhance therapeutic effect. In patients using long-acting antipsychotics injection (LAI), non-compliance can be ruled out. We believe that in treating non-affective psychosis, it is necessary to continuously maintain the lowest dose possible using the optimal dose considering the side effects of second-generation antipsychotics and the cycle and stage of psychosis, and the optimal formulation such as LAI. (Korean J Schizophr Res 2023;26:1-11)

Keywords: Antipsychotics; Breakthrough psychosis (BAMM); Dopamine supersensitivity psychosis (DSP); Long-acting injectable antipsychotics (LAI); Schizophrenia.

서론

항정신병약물이 조현병의 재발방지에 매우 효과적임에도¹⁾ 불구하고 대부분의 조현병 환자들은 평생 동안 다수의 재발을 경험한다.²⁻⁵⁾ 이에 대하여 항정신병약물에 대한 불량한 투약 순응도가 가장 중요한 원인의 하나로 보고되어 왔다.⁴⁻⁹⁾ 항정신병약물 장기지속형 주사제(long-acting injectable antipsychotics, 이하 LAI)는 투약 순응도를 확보할 수 있기 때문에 약물순응도 문제를 극복하는 데 좋은 선택이 될 수 있었지만,^{10,11)} 1세대 LAI는 1세대 항정신병약물이 갖는 추체외로

증상 등의 부작용, 주사 부위의 통증과 같은 단점에서 자유로울 수가 없었고, 과연 경구용 약물에 비하여 더 우수한가에 대한 논란도 있어서 널리 사용하는 것에는 제한이 있었다.^{12,13)} 2002년 유럽에서 2세대 항정신병약물인 risperidone LAI 등장과 그 이후의 olanzapine, paliperidone, aripiprazole 등 새로운 LAI의 등장은 LAI 사용 증가를 가져왔고 항정신병약물의 지속적인 투여가 확실하게 이루어짐으로써 환자들은 재발에 대한 염려에서 상당히 벗어 나는 성과가 있었다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 그러나 이러한 성과는 역설적으로 오랜 기간 동안 약을 잘 복용하였음에도 불구하고 정신병의 “돌파(Breakthrough)”가 일어나는 경우가 적지 않다는 사실을 일깨워주는 계기가 되었다. 문헌상으로 보면 항정신병약물의 지속적 사용에서 “돌파정신병(Breakthrough Psychosis)”이라는, 표현은 같지만 그 기전과 해법에서는 상당히 다른 주장인 도파민 초민감성 “돌파정신병”과 항정신병약물 유지치료 중 발생한 “돌파정신병”이라

Received: February 15, 2023 / Revised: April 12, 2023

Accepted: April 12, 2023

Address for correspondence: Yong Sik Kim, Department of Psychiatry, Nowon Eulji University Hospital, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, Korea

Tel: 02-970-8303, Fax: 02-970-2356

E-mail: kys@snu.ac.kr

는 두가지 개념을 찾아볼 수 있다.^{18,19)} 두 개념을 간단히 표현하면 지속적인 항정신병약물의 투여로 인하여, 즉 일종의 부정적인 작용(adverse reaction)으로서 돌파정신병(Psychosis breakthrough)이 발생한다는 것과 비순응 없이 항정신병약물이 지속적으로 투여되었음에도 불구하고 기존의 약물효과가 부족한 상태가 되어 돌파정신병이 발생한다는 것으로 그 개념이 서로 다르다.

최근에는 과거에 비해 주사간격이 긴 LAI가 속속 등장하고 있다. 2주 1회 주사의 Risperdal Consta (risperidone microspheres LAI)에 이어서 4주 1회의 Perseris (risperidone subcutaneous LAI), 4주 1회의 Invega Sustenna (paliperidone palmitate LAI) 12주 1회의 Invega Trinza (paliperidone palmitate 12-week LAI)에 이어서 6개월 1회인 Invega Hafyera (paliperidone palmitate 6-month LAI)가 소개되고 있다. 또한 4주 1회의 Abilify Maintena (aripiprazole monohydrate LAI)에 이어 8주 1회가 가능한 Aristada (aripiprazole lauroxil LAI)가 임상에 도입되고 있다. 돌파정신병을 개념적으로 어떻게 이해하는 지에 따라서 이들 LAI의 효율적인 임상 적용에 큰 영향을 줄 수 있으므로 이에 대한 검토가 필요한 시점이라 생각된다.

도파민 초민감성 돌파정신병과 항정신병약물 유지치료 중 발생한 돌파정신병

항정신병약물의 지속적 사용이 원인이 되어 돌파정신병이 일어난다는 보고는 오래 전부터 있었다. 그 원인은 Chouinard 등¹⁸⁾이 지속적인 항정신병약물 치료 도중에 정신병적 증상이 다시 출현하는 것, 이런 증상을 조절하기 위해 항정신병약물 용량을 높여야 하는 것, 항정신병 약물의 감량이나 중단시에 정신병이 빨리 발병하는 것과 같은 현상을 ‘항정신병약물 유발성 초민감성 정신병’이라고 처음 명명한 것으로 볼 수 있다. Chouinard 등¹⁸⁾은 신선조체 초민감성(neostriatal supersensitivity)에 의한 지연성 운동장애의 초민감성과 유사하게 항정신병약물 초민감성 정신병을 항정신병약물 유발성 중간변연계성 초민감성(neuroleptic-induced mesolimbic supersensitivity)으로, 다시 말해서 지연성 운동장애의 변연계적 현상(a limbic system equivalent of tardive dyskinesia)으로 보았고,²⁰⁾ 고강도 항정신병약물을 고용량으로 쓸수록 도파민 제2 수용체(DRD2)의 상향조절, 즉 도파민 초민감성 상태가 될 가능성이 높아진다고 하였다. Chouinard 등과 이에 동조하는 Iyo 등은 뇌 안에서 도파민 초민감성이 일단 발생하게 되면 이전에 효과적이었던 항정신병약물의 효과가 감소하고

정신병적 증상은 치료저항적이 되므로 치료 초기부터 이를 고려하여 D2수용체의 과도한 억제를 피하는 것이 중요하다고 역설하였다.²¹⁻²³⁾ 더불어 Chouinard와 Iyo 등²³⁾은 함께 항정신병약물 유발성 초민감성에서 도파민 초민감성으로 명칭을 바꾸어 진단기준을 제시하면서 그 핵심은 D2수용체의 도파민 자극이므로 항정신병약물 유발성 초민감성 정신병 보다는 도파민 초민감성 정신병(dopamine supersensitivity psychosis, 이하 DSP)으로 칭하는 것이 타당하다는 주장을 하고 있다.

최근에 이루어진 세 편의 연구를 보면,²⁴⁻²⁶⁾ 2세대 항정신병약물로 치료한 505명의 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서는 조현병 환자의 30%에서, 그리고 치료저항성 조현병 환자의 70%에서 초민감성 정신병이 있었다. Fallon과 Dursun²⁷⁾은 초민감성 정신병이 조현병 재발의 30%-40% 원인이 된다고 하였다. 파킨슨 증상과 기타 다른 운동장애를 일으킬 가능성이 있는 항정신병약물이 아마도 초민감성 정신병도 유발할 것이라는 주장도 있다.²²⁾ DSP의 임상적 특징은 항정신병약물을 중단없이 지속적으로 3개월 이상 복용한 환자에서, 약물 중단/용량 감소/항정신병약물 교체 후 빠른 재발(빠른 재발이란 경구제는 6주 이내 depot는 3개월 이내를 의미), 이전에 관찰된 치료 효과에 대한 내성(내성이란 심한 정신병 증상 및/또는 기타 양성증상이 나타났을 때 정신병적 증상을 조절하기 위해 이전 치료보다 더 높은 용량의 항정신병약물이 필요하며 경우에 따라 고용량 치료조차도 정신병을 통제할 수 없음을 의미), 지연성 운동장애의 병발 및 생활 스트레스 요인에 의한 정신병 악화라고 하였다.^{21,28)} DSP를 주장하는 학자들은 간헐적인 투약요법 혹은 연장(extended)요법 등 항정신병약물을 가능한 최소한으로 유지하는 것을 강조하고 있다.²²⁾ 역사적으로 보면 1세대 항정신병약물을 지속적으로 사용하였을 때의 위험에 대한 인식이 높아짐에 따라 부작용을 줄이면서 재발을 예방하거나 약화시킬 수 있는 대체 치료 전략에 대한 탐색이 이루어졌다.

한편 최근에 Rubio와 Kane¹⁹⁾은 항정신병약물 치료를 비순응 없이 잘 유지하고 있음에도 불구하고 사회적 위축, 불안, 우울, 음성증상, 초조와 같은 새로운 정신병적 증상을 경험하거나 악화되는 등 정신병이 재발되는 현상을 ‘항정신병약물 유지치료 중 발생한 돌파정신병’(Breakthrough Psychosis on Antipsychotic Maintenance Medication, 이하 BAMB)으로 명명하였다. 그 예로 Alphs 등⁹⁾의 만성환자에서 risperidone LAI로 장기간 꾸준히 치료함에도 1년의 관찰 기간 중 18.3%가 재발을 보이는 것, Emsely 등²⁹⁾이 초발 조현병 24개월 관찰에서 21%의 재발을 보이는 것, Leucht 등³⁾의 12개월 이상 된 LAI 임상연구 환자에서 재발율이 21.5%이라는 것 등이다.

Rubio 등³⁾은 1996년 1월-2015년 12월사이 핀란드의 국가적인 등록시스템을 사용하여 16,031명의 지속적인 LAI 치료군 연구에서(median duration=441 days) BMM을 LAI 또는 8 주 이상 경구용 항정신병약물을 지속적으로 잘 유지하고 있음에도 정신병으로 입원하게 된 경우로 정의하였을 때 LAI의 경우 31.5%에서, 경구약의 경우 31.1%에서 BMM이 발생함을 보고하였다. Rubio 등의 19개의 치료 코호트에 등록된 LAI를 사용하는 5,000명 이상의 환자들 자료를 체계적으로 통합해본 결과, LAI의 경우에는 100 patient-years 당 22.97의 재발율을 보였다고 한다. 이와 같이 지속적 항정신병약물 치료를 하는 환자 약 3명 중 한 명에서 BMM이 발생한다는 것은 BMM이 흔한 임상양상의 하나라는 것을 보여주는 것이다.³⁾ Takekita와 Kinoshita³⁰⁾은 Aphas 등⁹⁾ 및 Rubio 등³⁾ 문헌으로부터 제시한 것과 Emsely 등²⁹⁾의 보고를 통합하여 남성, 이른 발병 연령, 지연성 운동장애의 합병, 물질 사용장애의 합병(니코틴 포함), 높은 중증도, 강한 양성 증상, 심각한 기능저하, 긴 이환 기간, 사회적 관계 측면에서 나쁜 생활의 질, 그리고 LAI 시작 후 초기 1년 이내를 BMM의 예측 관련 인자라고 요약하였다.

BMM과 DSP 관련성에 대한 가설적 논의

항정신병약물로 유발된 도파민 수용체 초민감성은 먼저 실험 동물연구에서 보고되었다.^{31,32)} 쥐에게 haloperidol, olanzapine을 연속해서 투여했을 때 암페타민으로 유발된 운동과 조건화된 회피반응을 억제하는 효과가 점진적으로 떨어졌는데 항정신병약물의 용량을 좀 더 증가시킴으로써 일시적으로는 그러한 현상이 역전되는 것이 보고되었다.³³⁾ 항정신병효과의 상실은 D2/D3시냅스 후 수용체가 20%-40% 증가되는 것과 연관되었다. 고용량의 항정신병약물이 고양이에서 D2/D3수용체의 증가를 유발하였는데 수용체 점유율이 80% 이하이거나 일시적인 경우에는 그러한 현상이 일어나지 않았다. 즉, D2/D3 수용체의 상향 조절은 고용량 치료의 결과일 것으로 보인다.³³⁻³⁷⁾ 이러한 동물 연구의 결과는 도파민 초민감성이 지연성 운동장애나 치료저항성 조현병의 근간이 된다는 것을 직접적으로 시사하는 것이다.¹⁸⁾ DSP를 주장하는 Iyo 등²³⁾은 반 이상의 치료저항성 조현병 환자들이 DSP와 연관되고, D2수용체 밀도의 상향조절이 한가지 기전으로 장기적인 항정신병약물 치료 후에 사후 연구 결과와 일치하게 적어도 2배 이상 D2 수용체 밀도가 증가되는 것을 보았고, 따라서 항정신병약물을 최소한의 용량으로 사용하면서 치료적 효과를 유지할 것을 강조하고 있다.²¹⁾

사람에서 DSP 가설을 부정하는 학자들은 동물모델에서는 D2수용체 억제제를 통한 도파민 초민감성 가설을 지지하지만 임상적으로는 치료저항성 조현병에서 도파민 초민감성 가설을 지지하는 증거가 부족하다고 보았다.³⁸⁾ 실제로 동물에서는 초민감성이 항상 나타나지만 사람에서는 일부에서만 지연성 운동장애가 나타난다. 도파민 초민감성 쥐들은 유사 도파민 약물로 처리한 쥐에서 유발되는 행동적인 변화를 보이지 않는다. 이들 쥐들은 지연성 운동장애와 유사한 문제를 일으키는 데 도파민 초민감성이 사라진 후에도 그와 같은 운동장애를 지속적으로 보인다. 지연성 운동장애 환자에서 도파민 초민감성이 원인이 된다는 직접적인 증거는 사후연구, 뇌척수액 연구 또는 각종 영상 연구 어디에도 없다. 따라서 도파민 가설은 지연성 운동장애의 일부만을 설명할 뿐 전적으로 적합하지는 않은 것으로 보인다.³⁹⁾ 나이가 건강한 사람에서 항정신병약물을 쓰는 경우는 없으므로 건강한 동물을 대상으로 한 연구와 조현병 환자에 대한 임상 연구간에 연결점을 찾기는 현실적으로 어렵다.⁴⁰⁾ 특히 치료 초기 발생하는 추체외로 증상은 도파민 초민감성의 위험인자가 되므로 주의 깊게 관찰되어야 한다는 주장이 있었고,²³⁾ 경계선적인 추체외로 증상과 무감동증은 도파민 초민감성 발생의 초기단계 경고 징후로 여겨졌다.²¹⁾ 그러나 실제 임상에서는 파킨슨 증상이 반드시 선행되는 것은 아니며⁴¹⁾ 대규모의 임상연구(n=58,898)에서 누적된 항정신병약물에 대한 노출과 조현병 환자의 도파민 초민감성 정신병 사이에 관련을 찾지 못하였다고 한다.^{3,38)} 항정신병약물의 작용 기전을 다수의 GPCR 길항제(antagonist at multiple G-protein-coupled receptors: mGPCR antagonist)로 본 Seifert⁴²⁾는 mGPCR 길항제에서는 중독이 일어나지 않고 내성이 없기 때문에 장기간 치료하더라도 약물의 용량을 많이 증가시킬 필요가 없다고 설명하고 있다. 임상적으로는 역학연구 뿐 아니라⁴³⁾ 재발된 조현병 환자에서 항정신병약물을 투약한 연구에서도 찾아볼 수 없다는 것이다.⁴⁴⁻⁴⁶⁾ 또한 BMM이 젊은 층에서 질병의 초기에 잘 나타나고 대부분의 경우 치료 초기에 집중되어 나타난다는 사실은 항정신병약물의 만성적 사용과 BMM의 관련성 가설을 지지하지 않는 소견이다. 용량의존적 효과를 보고하기도 하였으나 일관성 있게 검증되지 못하였다는 것이다.^{3,47)} Rubio와 Kane¹⁹⁾은 유의하던 치료반응이 유지되지 못하는 BMM이라는 현상은 항정신병약물이 증상을 유의한 수준으로 감소시키지 못하는 치료저항성과 일부 요소를 공유할지는 몰라도 다른 현상일 것이라고 주장하였다.

핀란드의 Tiihonen 등⁴⁸⁾은 20년간의 추적 관찰을 한 광범위한 전국 코호트 연구에서 만약 항정신병약물 치료를 수년

간 지속하였다면 치료를 중단하는 것은 위험하다는 실질적인 결론을 내리고 있다. 항정신병약물의 장기간 사용으로 인한 심각한 잠재적 부작용을 피하기 위해서는 재발없이 투약을 중단할 수 있는 일부 환자군을 구분해내는 것이 필요할 것이다. 실제 16.4년간 지속적으로 항정신병약물 치료를 해 온 조현병 환자들의 사망률이 약물을 중단하였거나 첫 입원 이후 항정신병약물을 쓰지 않았던 환자들에 비해 상당히 낮음을 발견하였다. 이러한 결과는 장기적인 신체 건강 측면에서 첫 발병 조현병 환자의 항정신병약물 치료를 중단할 이유가 없다는 것을 시사한다. 그리고 이런 결과는 약물을 늦게 중단한 환자들 중 치료실패가 많은 것은 질병의 심각도에 기인하는 것이고 D2수용체의 초민감성이 치료실패의 중요한 이유는 아니라는 점을 시사한다.⁴⁸⁾ 그리고 Kahn⁴⁹⁾은 도파민 수용체 초민감성에 의한 재발이라면 항정신병약물이 중단된 후 가까운 시일에 재발이 일어났어야 하는데 대부분의 재발은 약물 중단 후 첫 6개월이 지난 이후에 일어났다고 하면서 이러한 관찰 결과는 항정신병약물의 위험대비 유용성에 대한 논란에 중지부를 찍는 것이고, 항정신병약물은 조현병 첫 발병이후의 사망률을 증가시키는 것이 아니라 실제 상당한 정도로 감소시키며, 첫 발병 조현병 환자에서 항정신병약물을 지속적으로 사용하는 것이 장기적으로는 재발의 위험성을 실질적으로 낮춘다는 것을 보여준다는 의견을 내고 있다.

Catts 등은 앞서 언급한 조현병 연구에 있어 세계적인 석학이라고 할 수 있는 Murray 등이 조현병 환자들의 장기간 약물치료를 반대한 것에 대해, 이는 오해의 소지가 있거나 심지어는 옳지 않은 소수의 증례보고와 문헌들^{50,51)}에 기초한 것이었다고 비판하였다. 실제 유지치료를 중단하게 되면 좀 더 많은 환자들 사망한다고 하면서 Murray 등의 의견을 강하게 비판하고 있다.⁴⁰⁾ Murray 등은 동물연구에 기초하고 있어 임상에 기초한 다른 연구자들과는 정 반대의 치료 방침을 권고했던 것으로 보인다. Catts 등은 또한 조현병은 대부분의 경우 치료저항성이 생기고, 진행되는 질병으로 보아야 하고, 항정신병약물이 뇌의 회백질의 부피를 감소시키지 않고, 약물을 유지함으로써 조현병에서 사망률을 줄일 수 있으며 특히 LAI는 경구약물보다 재발을 방지하는데 더 효과적이기 때문에 첫 삽화가 관해 되었다더라도 항정신병약물 유지치료를 중단되어서는 안된다고 주장하고 있다.⁵²⁾ 이와는 반대로 DSP를 지지하는 쪽에서는 D2 수용체 초민감성을 초래할 위험을 고려하여 예방적, 지속적 항정신병약물 치료의 필요성에 대해 주기적으로 재평가하면서 약물을 사용하여야 하며, 관해에 이른 초발정신병의 40%가 항정신병약물을 완전히 중지하거나 초민감화를 피할 수 있는 매우 적은 용량에서 장기적으로 좋

은 결과를 보인다는 Murray 등³⁷⁾의 언급에 가치를 부여하고 있는 것이다.⁵³⁾

이와 같은 논란에 대하여 WPA/CINP에서는 항정신병약물은 급성기뿐 아니라 유지기에도 효과적이고, 현존하는 자료들은 초민감성 반동정신병(rebound psychosis)의 존재를 지지하지 않는 것으로 결론 내리고 있다.⁵⁴⁾ 일찍이 Palmstier-na와 Wistedt⁴⁶⁾은 지연성 정신병(tardive psychosis)이 존재하는가라는 제목의 논문에서 적응적인 수용체 민감성의 변화에 대해서 이는 항정신병약물로 장기간 치료하였을 때 수용체 차단이 장기간 일어나는 것에 대한 반응으로, 일반적이고 예측되는 현상으로 보았다. 따라서 지연성 정신병은 여러 가지 현상의 복합적인 결과일 뿐 항정신병약물 치료에만 관련된 것은 아니라는 것이다. 장기간 항정신병 약물치료를 받아온 조현병 환자들에 대한 추적 연구 역시 지속적인 장기간의 약물치료를 권장하고 있으며 무작위 대조군 연구에서도 급성기 뿐 아니라 재발방지를 위한 약물치료의 효과가 밝혀져 왔다. 최근의 Hojlund 등⁵⁵⁾ 연구는 재발의 위험을 낮추고 정신병리의 악화를 줄이기 위해서는 조현병 유지치료에 있어 항정신병약물의 용량을 급성기 안정화에 효과적인 용량보다 낮추어서는 안 되는 것으로 보고하였다.

반면에 일본의 Sudo와 Takeuchi⁵⁶⁾는 아래와 같은 크게 세 가지 측면에서 BMM과 DSP는 공통점이 많다고 주장하고 있다. 첫째, 지금까지 치료 효과를 얻은 약물에 대한 내성이 생긴다는 DSP의 특성이 BMM에서도 해당된다는 주장을 하고 있는데 2019년 Rubio 등³⁾의 연구에서 항정신병약물의 누적 노출량의 증가에 따라 BMM의 발병률이 증가하고 있다고 한 것을 그 근거로 제시하고 있다. 그러나 이에 대해서는 질병의 초기 단계에 있는 젊은 층에서 BMM 발병률이 유의하게 높았기 때문에 항정신병 약물에 대한 누적 노출량과 BMM 발병률 사이의 관계는 중증 환자에게 고용량의 항정신병약이 투여된 결과이며, 반드시 만성적인 항정신병약물을 투여한 결과라고는 볼 수 없다고 분석된 점도 참고하여야 한다. 다음으로는 DSP와 TD가 관련이 있는데 BMM도 치료초기 TD와 관련이 있는 것으로 보아서 DSP와 BMM은 공통점이 있다는 주장이다. 2020년 Rubio 등⁵⁷⁾의 메타 분석 연구에서 비록 통계적인 유의성은 없지만 효과 크기가 큰 점으로 보면 치료 시작에서 보이는 지연성 운동장애가 돌파정신병의 가장 강력한 예측인자라고 주장하고 있다는 것을 한가지 근거로 들고 있다. 하지만 이에 대해서 Rubio 등은 이는 부작용을 겪는 환자들의 투약 비순응에만 원인이 있는 것이 아니라 적어도 부분적으로는 별도의 신경생물학적 기전이 작용하였을 것이라고 주장하였다. 마지막으로 대인 관계와 사회적 스트레스에

의한 정신병 증상의 악화가 DSP와 BAMM에 공통적으로 존재한다는 주장이다. 그러나 BAMM과 스트레스의 관계나 DSP와 스트레스 관계는 모두 비 특이적인 연관 관계이지 이를 인과를 입증하는 증거로 제시할 수 있는 사항은 아니라고 생각된다. 따라서 이를 바탕으로 DSP와 BAMM을 같은 현상으로 간주하는 것은 “돌파”라는 현상이 있다는 사실은 같은 지 몰라도 그 기전은 본 원고에서 논하고자 하는 도파민 관련성과는 전혀 다른 것이다. 또한 DSP와 BAMM이 항정신병약물의 장기사용에서만 발생하는 것이라고 지나치게 강조하는 것도 적절치 않다. 장기간 항우울제 사용후의 중단에서도 금단증상, 반동현상, 증상의 재출현이 가능하다. 결국 이는 어느 약물에서나 가능한 현상으로 다만 그 기전과 증상은 사용하는 각 약물의 약물학적 특성과 사용기간, 그리고 환자의 개인 특성에 따라서 다른 것으로 보아야 한다.²⁸⁾

Aripiprazole은 DRD2 부분효현제 특성을 가지기 때문에 다른 비전형 항정신병약물에 비해서 저용량에서는 추체외로 부작용이 유의하게 적다. 이는 aripiprazole 치료로는 고용량에서도 DRD2차단이 지나치게 되지 않는다는 것, DSP 유발이 적다는 것을 의미한다.⁵⁸⁾ aripiprazole이 DSP 발생을 예방하는 초기단계에서 효과적일 것이라는 가설에도 불구하고 aripiprazole로 바꾸어서 시작하는 경우에 DSP 환자에서 반동정신병이 보고된 바가 있어서 각별한 주의를 요한다.^{21,26)} 이에 대해서는 높은 용량의 항정신병약물을 처방받은 사람이 잠재적인 DSP상태에 있다가 DSP가 발현되는 것으로 보고,⁵⁹⁾ aripiprazole로 변경하면서 증상악화가 일어나는 것이 전형적인 반동정신병이고, 그것이 도파민 초민감성을 잘 보여주는 것이라고 해석된 바 있다.⁶⁰⁾ 그러나 그것은 낮은 용량에서 증상의 악화를 가져올 수 있는 aripiprazole의 약리학적 특성이 DSP라고 볼 수는 없다. 그리고 aripiprazole LAI에서도 DSP가 아닌 돌파정신병이 보고되었다.⁶¹⁾ 이는 aripiprazole의 도파민 부분효현제로서의 약물 특성이거나 새로 사용한 aripiprazole 용량이 치료에 필요한 용량으로는 부족한 데 기인한 것이라고 생각된다. 소위 말하는 2세대 항정신병약물은 p-mGPCR 길항제로서 다수의 GPCRs를 통하여 작용하는 데 각 약물마다 고유의 특징을 갖고 있다. 따라서 p-mGPCR 길항제의 임상적 사용은 해당약물에 대한 정신과 의사들의 개인적인 경험에 따라 효과와 부작용의 빈도가 다르고, 처방 패턴도 다를 수 있으므로 다른 연구자들이 주장하는 DSP 개념을 우리의 임상에 적용하는 데는 주의가 필요하다.⁴²⁾ Rubio를 포함하는 BAMM을 주장하는 연구자들은 항정신병 약물의 중단으로 인한 반동정신병의 가능성에 대하여 부정적이고 DSP의 생물학적 기전 자체를 의문시하는 논문을 발표하였다.⁶²⁾

LAI와 BAMM에 대한 논의

LAI와 조현병 재발방지에 대한 일반적 의견

회복과 재발방지는 조현병 환자뿐 아니라 그들을 치료하는 임상가에게도 최종적인 목표가 된다. 재발은 환자에게 부정적인 영향을 주고 재발 횟수가 많을수록 시간이 지나면서 더 많은 황폐화를 보인다.^{4,63,64)} 재발한 환자에서 약물치료에 대한 반응은 처음 약물치료시 만큼 좋지 못하다.⁶³⁾ 나쁜 순응도는 입원하게 될 위험도를 4배나 증가시키는 것으로 보고 하고 있다.^{65,66)} 따라서 약물복용을 확실하게 하고 입원이 필요한 재발을 막는 데는 경구용제에 비하여 약물 투여가 확실히 보장되는 LAI가 도움이 되는데 이는 무작위 대조군 연구,^{67,68)} 자연적 연구,⁶⁹⁾ 거울 이미지 연구^{10,67)}를 포함하는 다수의 다양한 약물연구 방식으로 재 검증되고 있는 사실이다. 국내에서 이루어진 R-LAI 개방연구에서도 R-LAI 사용은 24주에서 24.5%, 48주에서 65.2%의 관해를 가져왔다.⁷⁰⁾ 최근 가장 좋은 치료 결과와 그 근거에 대한 신뢰도를 보여주는 네트워크 메타분석 결과도 LAI들이 가장 좋은 효과를 보였고 재발방지와 수용성(acceptability)에 있어 확실한 근거를 가지고 있다고 보고하고 있다.⁷¹⁾ 조현병 치료의 임상지침서들도 약물 복용 순응도를 점진해야 할 필요가 있는 상황이거나 환자가 편의성으로 LAI를 선호하는 경우에는 LAI 사용을 권장하고 있다. 독일 지침서는 미국을 비롯한 다른 지침서보다 강력하게 재발방지를 위한 항정신병약물 유지치료가 필요한 환자들에게 근거 중심적이고 효과적인 치료 선택으로 LAI를 추천하고 있다. 우리나라 지침서에는 “임상가의 판단에 따라 어떤 단계에서 든 경구제로 내약성을 확인한 후 장기지속형 주사제를 사용할 수 있음”(2019 한국형 조현병 약물치료 지침서)이라고 되어 있다.⁷²⁾

흥미로운 것은 DSP를 주장하는 학자들도 LAI나 osmotic controlled release oral delivery system (OROS)는 고전적인 경구용 약제에 비해 약물농도의 변동이 적어서 도파민 초민감성 환자에서 더 나은 효과를 낼 수 있을 것으로 생각하였다.²³⁾ 이들의 설명을 좀 더 자세히 살펴보면 LAI가 DSP 환자를 안정시키는 것은 LAI의 장기간 사용이 도파민 초민감성을 야기하거나 임상적인 퇴보를 초래하지 않는다는 것을 보여준다. 일차로, LAI의 약역학적, 약동학적 특성으로 DRD2에 대한 높은 친화력과 긴 반감기가 DSP를 조절하는데 유리하게 작용하는 것으로 보인다. 두번째로는 LAI를 사용하게 되면 LAI와 경구용 항정신병약물의 전체 용량이 감소되어 나타나는 효과이다. 고용량의 항정신병약물에 의해 유발된 DSP 환자에서 LAI를 사용하면 전체 항정신병약물의 용량이 표준용량

(CP-eq 600 mg) 범위 내로 감소되고 질병상태도 안정화된다고 본다.^{59,73)} 그러나 동물에서 도파민 초민감성을 처음으로 기술한 Samaha 등⁷⁴⁾은 LAI에 의하여 DSP가 호전된다는 주장에 회의적이다. LAI가 DSP 병력을 가지는 환자들에게 도움이 될 것으로 보았지만^{24,75)} 위약이 없거나 눈가림이 되지 않은 연구였기 때문에 그 결과의 해석에는 주의를 요한다. 연구 결과들은 지속적인 D2수용체 차단이 실제로 도파민 과민증을 촉진한다는 것을 보여주는 통제된 동물 연구와 크게 상충된다.⁷⁶⁾ Samaha 등⁷⁴⁾은 자신들의 연장요법의 LAI 적용과 관련하여 Uchida 등⁷⁷⁾의 논문을 인용하면서 격주 투여 LAI risperidone을 1개월 간격으로 이용할 수 있다고 기술하고 있다.⁷⁸⁾ 이와 같이 LAI의 투여 간격을 연장해도 재발이 증가하지 않을 가능성은 있지만, 2세대 LAI에 대한 증거는 아직 부족하여 현시점에서 적극적인 추천은 할 수 없다.

LAI와 TD간의 관련성

BAMM에 LAI가 어떤 역할을 할지를 검토하기 전에 TD와 LAI의 관계가 어떠한 지를 살펴보는 것이 필요하다. 지연성 운동장애, 도파민 초민감성, LAI의 관계에 대해서는 많은 논란이 있어왔다. Chouinard와 Chouinard²²⁾ Iyo 등²³⁾의 입장이 아니더라도 장기간 지속한다는 의미에서 지속적인 D2수용체 차단을 하는 LAI가 도파민 초민감성을 유발할 가능성에 대한 우려는 불식될 수 없다. 1세대 항정신병 약물의 사용에서 TD는 임상적으로 큰 문제였기 때문에 2세대 LAI를 임상에 적극적으로 도입함에 있어 가장 큰 걸림돌로 여겨진 것은 TD의 발생 가능성이었다. 동물연구에서 항정신병약물을 지속적으로 투여한 쥐에서 간헐적으로 투여한 쥐보다 씹는 행동이 더 많이 나타났다. 그러나 앞서 언급한 바와 같이 빨리 나타나고 약물을 중단하면 빨리 사라지는 D2 수용체 초민감성과 관련된 동물에서의 운동장애가 사람의 TD와 동일할 것인가에 대한 의문이 있다. 항정신병약물은 시냅스전/후 수용체 또는 2차 전달계, 다양한 도파민 수용체들에 대해서 다중적인 영향을 미친다. D2 수용체 초민감성 모델은 TD가 왜 모든 환자에서 발생하지는 않는지, 약물투여 이후 왜 각기 다른 기간에 발생하는지에 대한 설명을 하지 못한다.⁴¹⁾ 그리고 LAI는 경구용 약제에 비해 긴 혈장내 반감기와 안정적인 혈중농도를 나타내기 때문에 오히려 도파민 초민감성의 발생을 방지할 가능성이 있다고 간주되기도 한다. Sasaki 등⁷⁹⁾도 LAI의 안정적인 혈장농도는 지연성 운동장애의 발생을 줄여줄 가능성이 높아서 TD의 발생이 경구제형 보다는 적을 것으로 예상하였다. 논란은 있지만 최근의 연구 결과는 동일한 항정신병 약물을 사용할 때 TD위험은 LAI와 경구제형 간에 차이가

없거나 2세대 LAI에서는 낮을 것으로 보고하고 있다. Misawa 등의 일본 국내자료를 이용한 최근의 보고를 보면 지연성 운동장애가 경구용 paliperidone에 비해 장기지속형에서 유의하게 적었다고 한다(aROR [95% confidence interval (CI)]=0.13 [0.05–0.36]). 2세대 LAI에서는 1세대 LAI에 비해 지연성 운동장애의 빈도가 유의하게 낮았다 (aROR [95% CI]=0.18 [0.08–0.43], LAI aripiprazole, 0.11 [0.04–0.35]; LAI risperidone, 0.09 [0.03–0.32]; LAI paliperidone, 0.02 [0.005–0.09]) vs. LAI haloperidol, 8.58 [1.85–39.72]). 이 연구는 경구용에 비해 LAI가 TD를 더 일으키지는 않는다는 것을 보여준다.⁸⁰⁾ Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER)를 이용한 연구에서 2세대 LAI는 TD를 덜 일으키는 것으로 발표되었다. 또한 무작위 통제된 메타연구에서 경구용과 LAI간에 내약성의 차이는 없었다. Misawa 등⁸⁰⁾은 이들 결과를 근거로 임상가는 부작용에 대한 우려로 LAI 사용을 주저해서는 안 된다고 주장하였다. 1세대 항정신병약물 사용시 있었던 심한 TD는 2세대 경구용 약제에서는 가끔 보이지만 LAI에서는 발견되지 않았는데 이는 경구용 약제에 비해 LAI의 경험이 상대적으로 적었기 때문일 수 있어서 TD의 발생 여부는 항상 예의 주시하여야 한다. DSP의 개념^{22,23)}으로 보아도 LAI에서 경구용 약제보다 BAMM 발생의 가능성은 낮다고 할 수 있다. Rubio를 포함하는 BAMM를 주장하는 저자들이 최근 발표한 논문에서 TD만으로 재발의 위험성을 높이지 않는다고 주장하고 있다.⁶²⁾

LAI 이용 중인 환자에서 BAMM 치료관리

LAI 치료 중 발생하는 BAMM을 치료하는 방침에 관해서는 자료가 부족하여 향후 많은 연구가 필요하다. BAMM과 관련된 진로지침은 Yang 등⁸¹⁾의 저술에 언급이 나와 있을 뿐인데 그조차 근거중심이 아닌 임상 전문가들의 의견을 정리한 내용이다. 또한 Correll 등⁸²⁾의 다음과 같은 권고사항(도식화된 그림 참조 가능)을 다른 문헌에서도 단순 인용하고 있다. BAMM이 생기면 신체적 질환 여부, 물질 남용, 정신과적 공존 질환, 스트레스요인, 치료 비순응 등의 원인을 살펴보고 악화를 설명할 수 있는지 따져보게 된다. 어떤 LAI를 사용하였는지, LAI를 시작한 이유는 무엇인지(환자의 선택, 치료 비순응, 비순응 방지 등)를 알아보는 것도 중요하다. 약물이 충분한 혈중 치료농도에 도달할 시간인지 알기 위해서는 마지막 LAI 투여 시점을 알아야 한다. 현재 보이는 악화나 재발 이전에 LAI가 언제 투여되었는지, 충분히 안정화될 시간이 지났는지를 아는 것은 중요하다. 또한 환자가 주사 시기를 놓치지 않았는지, 시기를 놓쳤을 때 해당 LAI에 맞는 방식으로 치

료가 재개되었는지에 대한 정보도 알아보아야 한다.

LAI를 이용하는 환자에서는 비순응을 배제할 수 있다. 그렇다면 항정신병약물에 대한 비가역적이고 점진적으로 증가되는 내성이 발생하여야 하지만 그것은 흔치 않다.⁴⁶⁾ 이론적으로 앞서 언급한 바와 같이 현재 임상에서 사용하는 모든 항정신병약물이 속하는 mGPCR 길항제에서는 내성이 생기지 않는다.⁴²⁾ 그럼에도 불구하고 만약 그런 일이 생긴다면 약물 상호작용이나 부적절한 주사(주사 전 약제를 충분히 흔들어 혼합하지 않았다는 등, 근육 깊숙이 주사를 하지 못한 경우, 주사시기를 놓쳐 뒤늦게 주사를 맞는 경우가 누적되는 등)와 같은 다양한 원인에 의하여 약물의 혈장농도가 낮아진 것이 BMM의 위험인자가 되므로 우선 사용하고 있는 LAI의 혈중농도가 적절한지 알아보아야 할 것이다.^{3,82)} 독일에서 결성된 TDM 전문가 그룹의 2017년 지침에서는 현재 사용되고 있는 2세대 항정신병약물의 LAI에 대한 약물농도 측정을 강력하게 권고하고 있다.^{83,84)} 그런데 이때 제안된 약물 농도가 경구용 제형을 이용한 연구를 이용한 것이어서 해당 지침을 LAI에 적용하는 것이 타당한지는 논의가 필요하다.⁸⁵⁾ 아쉽게도 LAI를 판매하고 있는 제약회사들은 항정신병약물의 TDM에 관심이 없는 상태이고⁸⁶⁾ BMM 치료에 있어 LAI의 TDM이 중요함에도 불구하고 실제적인 활용은 매우 제한적이다. 항정신병약물에 대한 실제 자료들을 보면 LAI 혈청 농도가 예상보다 낮은 경우가 흔하다는 보고가 많이 있다.^{85,87-89)} 재발은 다양한 요인에 의한 것이기는 하지만 LAI-TDM이 나쁜 결과를 보일 위험성이 있는 환자들을 가려낸다면 정밀의학적 측면에서 항정신병약물 유지치료를 최적화하는데 도움이 될 것이다. 실제 LAI 농도가 낮은 경우가 많다는 것은 임상적으로 안정적인 환자에서도 정신병적 증상악화의 초기 징후를 알아차리기 위한 약물 모니터링이 필요함을 시사한다.⁹⁰⁾ LAI 사용 중 발생한 BMM 환자들은 아마도 항정신병약물의 효과가 남아 있기 때문에 경구 약물 비순응 환자에 비해 입원 당시 심각한 양성증상이나 일반적인 증상이 상대적으로 적은 편이다.⁹¹⁾ 따라서 증상 악화의 원인을 모르더라도 다음 LAI를 시기적으로 앞당겨 투약하거나 용량을 높이는 것을 고려할 수 있다. 이처럼 LAI 용량을 높이는 선택을 하는 것은 무작위 대조시험의 체계적인 메타 분석에서 증상이 안정된 조현병 환자에서 경구용 항정신병약물에서 표준 용량, 저 용량(표준 용량의 50%–99%) 및 초저용량(표준 용량의 50% 미만)을 비교한 결과, 재발 리스크는 표준 용량에 비해 저용량은 44%, 초저용량은 72%가 상승하고, 모든 이유에 의한 항정신병약물 중단 리스크는 표준용량에 비해 저용량은 12%, 초저용량은 31%가 상승하는 것으로 나타났다는 연구⁵⁵⁾에 근거

한다. 유지 치료에 있어 항정신병약의 용량이 급성기에서 추천되는 용량범위보다 낮으면 재발 가능성이 높아졌다. LAI 사용 중 나타난 BMM은 LAI가 표준 용량 보다 저용량이기 때문일 가능성이 높다. 증상 완화가 부분적인 만성 치료제 항성 환자에서 환자나 보호자가 먼저 다음 LAI 주사 시점 1-2 주전에 환자 상태가 확연히 나빠지므로 주사를 조금 앞당겨 맞을 수 있는지를 문의하는 경우가 있다. 더불어 어떤 환자들은 이유는 알 수 없지만 짧은 주사간격이나 고용량의 주사를 필요로 한다는 타 연구자의 보고⁶¹⁾를 토대로 LAI 투여 간격이 다가옴에 따라 부분적인 반응만을 보이거나 증상이 재발되는 경우는 각 약물의 제시된 허용 범위를 참고하여 일차적으로 투약 간격을 앞당겨서 주사할 수 있다.

상태에 따라서 경구용 항정신병약물을 LAI와 동일한 약제로 추가하는 것이 급성적인 조치를 위해 필요할 수도 있다. LAI와 경구용 제제가 동시에 장기간 투약되었을 때 안전성에 대한 자료가 부족하기 때문에^{92,93)} 일반적으로 동일한 경구용 항정신병약물을 LAI에 병행해서 투약하는 것은 임시적인 목적으로 시행되어야 하며 그 효과와 안전성은 1-2주 이내에 평가되어야 하는 것으로 되어 있다. 물론 항정신병약물의 전체 용량의 증가는 부작용 빈도를 높이므로 증상을 조절할 수 있는 낮은 약물농도를 유지하는 것이 필요하지만 앞에서 언급한 바와 같이 LAI의 경우는 TDM의 유용성이 아직은 매우 제한적이어서 어느 정도로 유지하여야 하는 지 가늠하기 쉽지 않다. 부작용의 경우는 대부분 1-2주 사이에 문제가 드러나는데 표준 용량을 넘어서는 경우 TDM을 참고로 하여 부작용과 관련된 주관적 호소의 정도와 증상 호전에 대한 임상 평가를 통하여 병용 경구용 항정신병 약물의 감량 여부를 결정한다. 만약 환자가 고용량에 적응하고 약물의 효과가 있는 것으로 파악된다면 다음 LAI 주사시에는 추가된 경구용 항정신병약물 용량을 고려하여 보다 높은 용량의 LAI를 사용한다. 만약 이미 가장 높은 용량을 사용 중이라면 주사의 위치를 바꾸거나 주사 간격을 단축시키는 것을 고려한다. 삼각근 주사는 대둔근 주사에 비해 약물의 농도는 보다 높고 반감기는 짧다.^{15,82)} 경구용 항정신병약물의 추가가 성공적이면 증상이 안정화된 상태에서 LAI의 용량, 투여 간격 등 LAI를 다시 조절하는 시간을 확보하게 되고, 공존질환에 대한 약물학적 또는 비약물학적 치료를 조율할 수 있으며, 증상을 악화시킨 것으로 파악되는 다른 이유들을 알아볼 수 있다. 만약 환자가 충분히 안정되었다면 경구용 항정신병약물을 서서히 줄이는 것을 시도해 볼 수 있다. 하지만 만약 증상이 충분히 안정되지 않은 상태에서 경구용 항정신병약물을 중단하면 증상은 다시 나타나게 된다. 만약 다른 이유가 파악되지 않는다면 환자는

해당 약물치료에 반응하지 않는 것이고, 그럴 경우 치료자는 보조적인 경구용 항정신병약물을 교체하거나 LAI를 교체하는 것을 고려하여야 한다. Correll 등^{92,94)}은 LAI와 다른 경구용 항정신병약물을 추가하는 것은 실제 임상에서 많이 이루어지기는 하지만 그 근거가 강력한 것은 아니라고 하였다. 단 제요법에 비해 다제요법이 더 효과적이라는 것이 확립된 바는 아니지만 항정신병약물의 다제요법은 최근 들어 흔히 행해지고 좀더 쉽게 받아들여지고 있다. 실제 임상에서는 LAI와 더불어 보조적인 경구 항정신병약물이 30%~45%^{80,95)} 내지 73%⁹⁶⁾까지도 사용되고 있다. 예를 들면 APA 가이드라인은 한가지 약물로는 증상 감소에 이르지 못하는 치료저항성 조현병과 같은 경우에 이와 같은 병용 요법을 허용하고 있으며 Yang 등⁸¹⁾도 다른 LAI의 추가를 언급하고 있다. Evernden 등⁹⁷⁾은 동시에 paliperidone과 aripiprazole의 두가지 LAI를 동시에 이용하는 환자 증례를 보고하기도 하였다.

BAMM 발생의 원인으로는 우리가 알지 못하는, 질병의 만성화 등 질병과 관련된 요인이나 시간이 지남에 따라 약물의 효능이 감소하는 등의 이유가 고려되어야 한다. BAMM환자에서 치료자와 환자 모두 대인관계 갈등, 폭넓게는 사회적 스트레스가 재발과 재입원의 주요 원인이 된다는 의견이 있다.^{82,98)} 물론 스트레스의 증가가 원인인지, 증상이 악화된 결과인지는 모른다. 현재로서는 재발 당시 무슨 일이 일어났는지에 대한 연구가 부족한 실정이며, 향후 연구에서 재발을 일으키는 기전에 대해 좀 더 자세하게 무엇이 원인이 되고 스트레스와 증상이 시간적으로 어떻게 상호작용하는지에 대한 것을 알 수 있게 된다면 약물적인 그리고 행동적인 치료적 중재를 마련하는데 도움이 될 것이다.⁹¹⁾ 이렇게 치료를 조절하는 전 과정에 있어 환자, 환자의 가족, 치료자, 다양한 의료전문가 간에 충분한 의사소통을 하는 것이 매우 중요하다. 조현병 환자의 치료는 치료팀이 잘 조직화되어야 하고, 원칙 있는 치료가 이루어지는 다학제적 접근이 필수적이다.⁹⁹⁾

결론

오랜 기간 약을 잘 복용하였음에도 불구하고 정신병의 “돌파”가 일어나는 문제는 그 기전이 도파민 초민감성이든, 항정신병약물의 효과가 부족해서 유발되었건 간에 조현병 치료에 있어 중대한 장애물이 된다. Chouinard, Iyo^{23,28)}를 비롯한 DSP를 주장하는 학자들은 초민감성 정신병 환자에서 치료적인 효과를 유지하기 위해서 항정신병 약물의 용량이 증가하는 것은 치료저항성 정신병이 생기는 것과 종종 관련된다고 주장하고 있다. 따라서 간헐적 혹은 연장요법으로 항정신병약

물을 사용하는 등 항정신병약물 용량의 최소한의 치료적 유효성을 강조하고 있다. 반면에 Rubio, Kane의 BAMM에서는 치료효과의 제고를 위하여 약물 용량 증가에 비중을 두고 있다.¹⁹⁾ 흥미로운 것은, 연장요법을 주장하는 Samaha 등⁷⁴⁾은 예외지만, 양쪽 다 이 문제의 해결을 위해 LAI를 사용하는 것에 대해서는 허용적이라는 것이다. 임상가들은 지난 수십년간 1세대 항정신병약물의 고용량 요법을 시행해 보기도 하였고 자연성 운동장애로 치료상 어려움을 겪기도 하였다. 그간의 임상적 경험과 축적된 문헌적 지식들을 바탕으로 판단할 때, 비정동성 정신병을 치료함에 있어 2세대 항정신병약물의 부작용 및 정신병의 주기와 단계를 고려한 최적의 약물용량, 그리고 LAI와 같은 최적의 제형을 이용하여 가능한 낮은 용량을 지속적으로 유지하는 것이 필요하다고 생각한다. 또한 혹시 있을지 모르는 항정신병약물의 뇌에 미치는 해로운 작용을 우려한 나머지 선제적으로 항정신병약물을 감량 내지 중단하는 것은 조현병 환자의 기능적 회복이라는 궁극적 치료목표 달성에 도움이 되지 않을 것으로 생각한다.

중심 단어: 도파민 초민감성 정신병; 돌파정신병; 조현병; 항정신병약물 장기지속형 주사제; 항정신병약물.

ORCID iDs

Eun-Jeong Joo <https://orcid.org/0000-0001-8766-8713>
Kyu Young Lee <https://orcid.org/0000-0003-3214-6082>
Seong Hoon Jeong <https://orcid.org/0000-0002-7404-9056>
Yong Sik Kim <https://orcid.org/0000-0002-8845-5186>

REFERENCES

- 1) Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, *et al.* Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:2063-2071.
- 2) Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16:505-524.
- 3) Rubio JM, Taipale H, Correll CU, Tanskanen A, Kane JM, Tiihonen J. Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance: results from a nationwide study. *Psychol Med* 2020;50:1356-1367.
- 4) Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013;13:50.
- 5) Fellner C. New Schizophrenia Treatments Address Unmet Clinical Needs. *P T* 2017;42:130-134.
- 6) Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, *et al.* Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241-247.
- 7) Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gilson L, *et al.* Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002;40: 630-639.
- 8) Morken G, Widen JH, Grawe RW. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizo-

- phrenia. *BMC Psychiatry* 2008;8:32.
- 9) Alphas L, Nasrallah HA, Bossie CA, Fu DJ, Gopal S, Hough D, *et al.* Factors associated with relapse in schizophrenia despite adherence to long-acting injectable antipsychotic therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:202-209.
- 10) 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.
- 11) Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol* 2013;66:S37-S41.
- 12) Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:290-299.
- 13) Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S20-S28.
- 14) Waddell L, Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S43-S50.
- 15) Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Callo-way SM, *et al.* The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *J Clin Psychiatry* 2016; 77:1-24.
- 16) Doolabh U, Yeap S. Examining long-acting injectable antipsychotic (depot) medication in the elderly: a five-year retrospective cross-sectional study evaluating depot use in an Australian psychogeriatric service. *Australas Psychiatry* 2022;30:31-36.
- 17) Paton C, Okocha CI, Patel MX. Can the use of long-acting injectable antipsychotic preparations be increased in routine clinical practice and the benefits realised? *Ther Adv Psychopharmacol* 2022;12:20451253211072347.
- 18) Chouinard G, Jones BD, Annable L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry* 1978;135:1409-1410.
- 19) Rubio JM, Kane JM. Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance medication (BAMM): what can we learn? *NPJ Schizophr* 2017;3:36.
- 20) Davis KL, Rosenberg GS. Is there a limbic system equivalent of tardive dyskinesia? *Biol Psychiatry* 1979;14:699-703.
- 21) Nakata Y, Kanahara N, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: Concepts and implications in clinical practice. *J Psychopharmacol* 2017;31:1511-1518.
- 22) Chouinard G, Chouinard VA. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom* 2008;77:69-77.
- 23) Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N, Hashimoto T, Niitsu T, Watanabe H, *et al.* Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:398-404.
- 24) 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.
- 25) Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H, Takase M, Kimura H, Watanabe H, *et al.* Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 2015; 227:278-282.
- 26) Takase M, Kanahara N, Oda Y, Kimura H, Watanabe H, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: a retrospective survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2015;29:383-389.
- 27) Fallon P, Dursun SM. A naturalistic controlled study of relapsing schizophrenic patients with tardive dyskinesia and supersensitivity psychosis. *J Psychopharmacol* 2011;25:755-762.
- 28) Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, Peretti CS, Kanahara N, Takase M, *et al.* Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom* 2017;86:189-219.
- 29) Emsley R, Asmal L, Rubio JM, Correll CU, Kane JM. Predictors of psychosis breakthrough during 24 months of long-acting antipsychotic maintenance treatment in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2020;225:55-62.
- 30) Takekita Y, Kinoshita T. New developments in long-acting injectable antipsychotics LAI. *Jpn J Clin Psychopharmacol* 2021;24:1079-1087.
- 31) Smith RC, Davis JM. Behavioral evidence for supersensitivity after chronic administration of haloperidol, clozapine, and thioridazine. *Life Sci* 1976;19:725-731.
- 32) Grace AA. Dopamine System Dysregulation and the Pathophysiology of Schizophrenia: Insights From the Methylazoxymethanol Acetate Model. *Biol Psychiatry* 2017;81:5-8.
- 33) Samaha AN, Seeman P, Stewart J, Rajabi H, Kapur S. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci* 2007; 27:2979-2986.
- 34) Ginovart N, Wilson AA, Hussey D, Houle S, Kapur S. D2-receptor upregulation is dependent upon temporal course of D2-occupancy: a longitudinal [11C]-raclopride PET study in cats. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:662-671.
- 35) Murugaiah K, Theodorou A, Mann S, Clow A, Jenner P, Marsden CD. Chronic continuous administration of neuroleptic drugs alters cerebral dopamine receptors and increases spontaneous dopaminergic action in the striatum. *Nature* 1982;296:570-572.
- 36) Seeman P, Schwarz J, Chen JF, Szechtman H, Perreault M, McKnight GS, *et al.* Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse* 2006;60:319-346.
- 37) Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, *et al.* Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 2016;209: 361-365.
- 38) Wada M, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Yoshida K, Tani H, *et al.* Dopaminergic dysfunction and excitatory/inhibitory imbalance in treatment-resistant schizophrenia and novel neuromodulatory treatment. *Mol Psychiatry* 2022;27:2950-2967.
- 39) Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:355-369.
- 40) Catts SV, O'Toole BI. Reducing long-term antipsychotic use: a therapeutic dead end? *Br J Psychiatry* 2017;210:368.
- 41) Caroff SN. Recent Advances in the Pharmacology of Tardive Dyskinesia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020;18:493-506.
- 42) Seifert R. Drugs for treatment of schizophrenia. In: Seifert R, editor. *Basic Knowledge of Pharmacology*: Springer;2019.
- 43) Kolakowska T, Williams AO, Jambor K, Arden M. Schizophrenia with good and poor outcome. III: Neurological 'soft' signs, cognitive impairment and their clinical significance. *Br J Psychiatry* 1985;146:348-357.
- 44) Wistedt B, Ranta J. Comparative double-blind study of flupenthixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of patients relapsing in a schizophrenic symptomatology. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:378-388.
- 45) Gardos G, Cole JO, Rapkin RM, LaBrie RA, Baquelod E, Moore P, *et al.* Anticholinergic challenge and neuroleptic withdrawal. Changes in dyskinesia and symptom measures. *Arch Gen Psychiatry* 1984;

- 41:1030-1035.
- 46) Palmstierna T, Wistedt B. Tardive psychosis: does it exist? *Psychopharmacology (Berl)* 1988;94:144-145.
- 47) Dold M, Fugger G, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Dose escalation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 2015;166:187-193.
- 48) Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-Year Nationwide Follow-Up Study on Discontinuation of Antipsychotic Treatment in First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2018;175:765-773.
- 49) Kahn RS. On the Continued Benefit of Antipsychotics After the First Episode of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2018;175:712-713.
- 50) Mace S, Dzahini O, Cornelius V, Anthony D, Stewart R, Taylor D. Antipsychotic use and unexpected death: a hospital-based case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:479-488.
- 51) Vita A, De Peri L, Deste G, Barlati S, Sacchetti E. The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry* 2015;78:403-412.
- 52) Cats SV, O'Toole BI. The treatment of schizophrenia: Can we raise the standard of care? *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:1128-1138.
- 53) Lugg W. Antipsychotic-induced supersensitivity - A reappraisal. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56:437-444.
- 54) Fountoulakis KN, Moeller HJ, Kasper S, Tamminga C, Yamawaki S, Kahn R, *et al.* The report of the joint WPA/CINP workgroup on the use and usefulness of antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *CNS Spectr* 2020;1-25.
- 55) Hojlund M, Kemp AF, Haddad PM, Neill JC, Correll CU. Standard versus reduced dose of antipsychotics for relapse prevention in multi-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Psychiatry* 2021; 8:471-486.
- 56) Sudo A, Takeuchi H. Breakthrough psychotic symptoms on antipsychotic maintenance medication (BAMM). *Jpn J Clin Psychopharmacol* 2022;25:1011-1018.
- 57) Rubio JM, Schoretsanitis G, John M, Tiihonen J, Taipale H, Guinart D, *et al.* Psychosis relapse during treatment with long-acting injectable antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:749-761.
- 58) Citrome L. A review of aripiprazole in the treatment of patients with schizophrenia or bipolar I disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:427.
- 59) Kimura H, Kanahara N, Iyo M. Rationale and neurobiological effects of treatment with antipsychotics in patients with chronic schizophrenia considering dopamine supersensitivity. *Behav Brain Res* 2021;403:113126.
- 60) Kanahara N, Kimura H, Oda Y, Ito F, Iyo M. Recent Discussions on Dopamine Supersensitivity Psychosis: Eight Points to Consider When Diagnosing Treatment-Resistant Schizophrenia. *Curr Neuropsychopharmacol* 2021;19:2214-2226.
- 61) Eum S, Schneiderhan ME, Brown JT, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic evaluation to assess breakthrough psychosis with aripiprazole long-acting injection: a case report. *BMC Psychiatry* 2017;17:238.
- 62) Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, Rubio JM. Predictors of Lack of Relapse After Random Discontinuation of Oral and Long-acting Injectable Antipsychotics in Clinically Stabilized Patients with Schizophrenia: A Re-analysis of Individual Participant Data. *Schizophr Bull* 2022;48:296-306.
- 63) Takeuchi H, Siu C, Remington G, Fervaha G, Zipursky RB, Fousias G, *et al.* Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:1036-1042.
- 64) Kane JM, McEvoy JP, Correll CU, Llorca PM. Controversies Surrounding the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotic Medications for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *CNS Drugs* 2021;35:1189-1205.
- 65) Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, *et al.* Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2020;34:3-78.
- 66) Correll CU, Martin A, Patel C, Benson C, Gouling R, Kern-Sliwa J, *et al.* Systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines on acute and maintenance management with antipsychotics. *Schizophrenia (Heidelberg)* 2022;8:5.
- 67) Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry* 2021;8:387-404.
- 68) Kane JM, Schooler NR, Marcy P, Correll CU, Achtyes ED, Gibbons RD, *et al.* Effect of Long-Acting Injectable Antipsychotics vs Usual Care on Time to First Hospitalization in Early-Phase Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1217-1224.
- 69) Tiihonen J, Miettendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtala J, Hoti F, Jendelius E, *et al.* Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:686-693.
- 70) Lee NY, Kim SH, Cho SJ, Chung YC, Jung IK, Kim CY, *et al.* A prospective, open-label study to evaluate symptomatic remission in schizophrenia with risperidone long-acting injectable in Korea. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:279-287.
- 71) Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, *et al.* Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:199-210.
- 72) Yun JY, Lee JS, Kang SH, Nam B, 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.
- 73) Kogure M, Kanahara N, Kimura M, Hanaoka S, Hirano H, Iyo M. Long-Term Treatment With Long-Acting Injectable Antipsychotic in Schizophrenia Patients With and Without Dopamine Supersensitivity Psychosis: A 6-Year Retrospective Comparative Study. *J Clin Psychopharmacol* 2022;42:357-364.
- 74) Samaha AN, Reckless GE, Seeman P, Diwan M, Nobrega JN, Kapur S. Less is more: antipsychotic drug effects are greater with transient rather than continuous delivery. *Biol Psychiatry* 2008;64: 145-152.
- 75) Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K, *et al.* Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. *J Psychopharmacol* 2016;30:795-802.
- 76) Amato D, Canneva F, Cumming P, Maschauer S, Groos D, Dahlmans JK, *et al.* A dopaminergic mechanism of antipsychotic drug efficacy, failure, and failure reversal: the role of the dopamine transporter. *Mol Psychiatry* 2020;25:2101-2118.
- 77) Uchida H, Mamo DC, Kapur S, Labelle A, Shammi C, Mannaert EJ, *et al.* Monthly administration of long-acting injectable risperidone and striatal dopamine D2 receptor occupancy for the management of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1281-1286.
- 78) Servonnet A, Uchida H, Samaha AN. Continuous versus extended antipsychotic dosing in schizophrenia: Less is more. *Behav Brain Res* 2021;401:113076.
- 79) Sasaki H, Hashimoto K, Inada T, Fukui S, Iyo M. Suppression of oro-facial movements by rolipram, a cAMP phosphodiesterase in-

- hibitor, in rats chronically treated with haloperidol. *Eur J Pharmacol* 1995;282:71-76.
- 80) Misawa F, Fujii Y, Takeuchi H. Tardive Dyskinesia and Long-Acting Injectable Antipsychotics: Analyses Based on a Spontaneous Reporting System Database in Japan. *J Clin Psychiatry* 2022;83.
- 81) Yang KC, Liao YT, Yang YK, Lin SK, Liang CS, Bai YM. Evidence-Based Expert Consensus Regarding Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia from the Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (TSBPN). *CNS Drugs* 2021;35:893-905.
- 82) Correll CU, Sliwa JK, Najarian DM, Saklad SR. Practical considerations for managing breakthrough psychosis and symptomatic worsening in patients with schizophrenia on long-acting injectable antipsychotics. *CNS Spectr* 2019;24:354-370.
- 83) Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, *et al.* Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:e1.
- 84) de Leon J. A Critical Commentary on the 2017 AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:63-68.
- 85) Baldelli S, Clementi E, Cattaneo D. Can We Rely on AGNP Therapeutic Targets Also For LAI Antipsychotics? *Pharmacopsychiatry* 2018;51:270-271.
- 86) Schoretsanitis G, Spina E, Hiemke C, de Leon J. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for long-acting risperidone. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:965-981.
- 87) Baldelli S, Cheli S, Montrasio C, Cattaneo D, Clementi E. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics of antipsychotics and antidepressants in real life settings: A 5-year single centre experience. *World J Biol Psychiatry* 2021;22:34-45.
- 88) Mauri MC, Maffini M, Di Pace C, Reggiori A, Paletta S, Moliterno D, *et al.* "Long-acting" olanzapine in maintenance therapy of schizophrenia: A study with plasma levels. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2015;19:99-105.
- 89) Hyza M, Silhan P, Ceskova E, Skront T, Kacirova I, Urinovska R, *et al.* Plasma Levels of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Outpatient Care: A Retrospective Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:1069-1075.
- 90) D'Anna G, Rotella F, Santarelli G, Scannerini S, Fanelli A, Ricca V, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Long-Acting Injectable Antipsychotics as a Predictor of Relapse in Schizophrenia Spectrum Disorders: A 1-Year Pilot Study. *Ther Drug Monit* 2022;44:805-810.
- 91) Waghershauser M, Steinert T. Breakthrough psychosis under antipsychotic maintenance treatment and social stress. *Psychol Med* 2019;49:2808-2809.
- 92) Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA Psychiatry* 2017;74:675-684.
- 93) 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.
- 94) 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.
- 95) Dong M, Zeng LN, Zhang Q, Yang SY, Chen LY, Najoan E, *et al.* Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey. *Asian J Psychiatr* 2019;45:74-80.
- 96) Grover S, Sahoo S, Mehra A. Perceptions of Psychiatrists Toward the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics: An Online Survey Study From India. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:611-619.
- 97) Evernden C, Giang I, Anderson M. The use of concurrent long-acting injectable antipsychotic therapy with paliperidone palmitate and aripiprazole monohydrate in a patient with schizophrenia. *Ment Health Clin* 2021;11:305-310.
- 98) Schottle D, Janetzky W, Luedecke D, Beck E, Correll CU, Wiedemann K. Effectiveness of aripiprazole once-monthly in schizophrenia patients pretreated with oral aripiprazole: a 6-month, real-life non-interventional study. *BMC Psychiatry* 2018;18:365.
- 99) Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas* 2014;5:43-62.