http://dx.doi.org/10.4306/jknpa.2015.54.1.69

ORIGINAL ARTICLE

J Korean Neuropsychiatr Assoc
2015;54(1):69-75
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

팔리페리돈 장기지속형주사제의 약물 순응도와 치료 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신건강의학교실

김하린 · 이중선 · 김창윤 · 주연호

The Drug Adherence and Treatment Effect of the Paliperidone Long Acting Injection

Harin Kim, MD, Jungsun Lee, MD, PhD,
Changyoon Kim, MD, PhD, and Yeonho Joo, MD, PhD

Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives The aim of this study was to examine the drug adherence and treatment effect of the paliperidone long acting injection (LAI) in patients with schizophrenia or other psychotic disorders.

Methods We reviewed the medical charts of patients who were prescribed paliperidone LAI from January 2010 to April 2014. Date of each injection, last observation, and first admission after use of the drug were obtained. Kaplan-Meier survival analysis was used for calculation of drug adherence. The dose of paliperidone LAI, concurrent oral antipsychotics, and anticholinergic agent was also obtained. Antipsychotics dose was calculated as olanzapine equivalent dose.

Results The drug adherence of the paliperidone LAI on day 365 was 65%. The reasons for all cause discontinuation were follow-up loss, no effect, poor insight, rejection, extrapyramidal symptom, pain, etc. A total dose of 9.1 mg of oral antipsychotics was decreased, while the dose of anticholinergic agent was increased.

Conclusion The drug adherence of the paliperidone LAI was 65%, which was concordant with previous studies. The dose of concurrent oral antipsychotics was increased, while the dose of anticholinergic agent was decreased. **J Korean Neuropsychiatr Assoc 2015;54(1):69-75**

KEY WORDS Schizophrenia · Paliperidone palmitate · Long acting injection · Medication adherence · Treatment outcome.

Received October 31, 2014
Revised November 9, 2014
Accepted December 26, 2014

Address for correspondence
Jungsun Lee, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine,
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,
Seoul 138-736, Korea
Tel +82-2-3010-3422
Fax +82-2-485-8381
E-mail ljssmh@gmail.com

서 론

조현병은 만성 정신질환으로서 재발을 거듭할수록 임상양상이 악화되고 치료하기 어려워지는 것으로 알려져 있다.[1] 재발이 반복될수록 항정신병 약물에 대한 치료 반응이 떨어지고 다음 재발까지의 간격이 짧아지며 인지기능이 손상되고 음성증상이 악화되기에 이른다. 이로 인해서 조현병 환자들은 병전 기능을 회복하고 본래의 삶의 질을 갖는 것이 점점 더 어려워지며 만성화된다. 따라서 조현병의 치료 목적은 급성기의 증상 조절뿐만 아니라 재발을 최대한 억제함으로써 질병의 진행을 차단시키는 것이다.[2]

환자들은 장기간 약물을 복용하면서 순응도가 저하되는데, 이는 약물의 부작용으로 인한 거부감일 수도 있으며 병식이 부족하기 때문일 수도 있다. 또한 인지기능의 저하와 음성증상의 악화는 환자가 자발적으로 약물을 복용하는 데 큰 방해요인이 될 수 있다.[3] 605명의 초발 정신병 환자를 대상으로 한 연구에서는 18개월간 추적 조사했을 때 33.7%의 환자만이 처방대로 투약을 유지했다는 결과를 보고하였으며[4] 2009년의 전문가 합의에서는 51~70%의 환자만이 처방 받은 항정신병 약물을 복용한다는 결론이 도출되었다.[5] 이처럼 낮은 순응도를 보이는 조현병 환자들에게 경구 약물이 아닌 장기지속형주사제를 사용하는 것은 비순응과 부분순응 문제를 해결할 수 있는 좋은 해결책이 될 것이다.[6] Kishimoto 등[7]이 수행한 메타분석에서 장기지속형주사제는 경구 항정신병 약물보다 입원을 예방하는 효과가 크고 입원의 횟수를 감소시키는 것으로 나타났다.

Copyright © 2015 Korean Neuropsychiatric Association

최근 여러 비정형 항정신병 약물이 장기지속형주사제로 개발되기 시작했다. 처음 개발된 약물은 2003년에 미국에서 발매된 리스페리돈 장기지속형주사제(risperidone long acting injection)인데, 이 치료제는 기존의 주사제의 이점을 유지할 수 있을 것으로 기대되었다. 2009년에는 올란자핀 장기지속형주사제(olanzapine long acting injection)가 도입되었다.[8] 또한 다른 비정형 항정신병 약물을 기반으로 개발된 아리피프라졸 장기지속형주사제(aripiprazole long acting injection)나 일로페리돈 장기지속형주사제(iloperidone long acting injection)가 임상시험을 거치고 있다.[9] 이미 임상에서 사용하고 있는 리스페리돈 장기지속형주사제는 매 2주마다 주사제를 맞아야 하는 번거로움과 초기 3~4주 동안 경구약을 함께 복용해야 한다는 제한점이 있었다. 또한 올란자핀 장기지속형주사제는 주사후증후군(postinjection syndrome)의 위험성 때문에 주사제 투여 직후에 3시간의 관찰 시간이 필요했다.[10] 팔리페리돈 장기지속형주사제(paliperidone long acting injection)는 이러한 불편함 없이 사용할 수 있도록 개발되어 2009년에 미국에서 판매되기 시작했다. 이 약제는 초기의 경구약물 병용 투여를 최소화 했고, 4주에 한 번씩만 주사제를 맞으면 충분하다. 효과적인 측면에서 이 약제는 대규모 다기관 임상연구를 통해 조현병의 급성기 치료에 효과가 있을 뿐만 아니라 재발을 억제하는 측면에서도 우수한 효과를 보였다.[11-15] 국내에서는 2012년에 공식적으로 팔리페리돈 장기지속형주사제가 도입되었으며 한국인 환자에서도 우수한 치료 효과를 보일 뿐만 아니라 의료비용을 절감시키는 효과까지 있을 것으로 예상되었다.[16,17] 그러나 주사제가 도입된 이후에 약물의 사용 현황과 효과에 대한 연구는 아직 충분하지 않다.

본 연구에서는 일 병원에서 팔리페리돈 장기지속형주사제를 사용한 환자군을 대상으로 의무기록 검토를 통하여 기존에 경구용 항정신병 약물로 치료 받았던 환자를 주사제 치료로 변경하면서 발생하는 부작용과 약물의 사용 양상을 조사하였다. 주사제를 사용한 이후에 환자의 약물 순응도가 기존 연구들에서 제시한 경구용 항정신병 약물의 순응도와 비교해서 더 증가하는지 조사했으며 주사제의 사용 전후로 환자들의 재입원율의 변화를 살펴 보았다. 주사제를 사용한 환자는 질병의 경과가 안정화되어 병용 경구용 항정신병 약물의 용량과 처방 비율이 감소할 것이라고 예상했다.

방 법

본 연구는 병록 검토를 이용한 후향적 연구이며 본 병원 임상연구심의위원회(Institutional Review Board)의 공식적인 허가를 받았다. 대상 환자군은 2010년 1월 이후부터 2014년 3월까지 정신건강의학과 외래, 입원, 응급 진료를 통해서 팔리페리돈 장기지속형 주사제를 처방 받은 환자로 하였다. 기본 인구학적인 정보로서 성별, 나이, 학력과 진단명 등을 의무기록을 통해 조사했다. 또한 각 환자를 2014년 4월까지 관찰하여 주사제의 사용여부와 중단 시점, 부작용 등을 조사했다.

연구에 포함된 환자 148명 중에서 7명의 환자는 주사제를 사용하던 도중에 중단하였다가 수개월이 경과하여 재사용했기 때문에 개별 사례로 간주하여 총 155명의 자료를 사용하였다(그룹 1). 155명 중에서 추적 소실(follow-up loss)로 인해 주사제 유지 여부를 알 수 없는 환자는 50명으로 많은 수를 차지하였다. 따라서 이들 50명을 제외한 98명의 환자만을 대상으로 추가적인 조사를 시행했다(그룹 2). 그룹 1과 그룹 2 사이의 비교를 위하여 Student t-test와 chi-square test를 시행했다.

주사제를 사용한 이후에 질병이 재발한 간접적 지표로서 재입원 여부를 알아보았다. 주사제 사용 전후로 전체 환자의 입원 횟수와 관찰기간을 모두 합산하여 파악했으며 입원을 한 경우에는 첫 번째 입원까지 걸리는 데 경과한 시간을 조사했다.

주사제의 약물 순응도를 평가하기 위해서 주사제를 처음으로 처방 받은 이후 시간에 따른 사용 중단 수를 파악하고 이를 카플란-마이어 생존 곡선으로 표시하였다. 또한 의무기록을 토대로 주사제 사용 중단 사유를 조사했다.

주사제의 사용 용량을 파악하기 위해 주사를 처음 사용한 시점으로부터 6개월 이후까지의 주사제 용량과 처방 횟수를 조사했다. 병용 약물인 경구 항정신병 약물과 벤즈트로핀은 주사제를 사용하기 1개월 이전부터 6개월 이후까지 약물의 종류와 용량을 조사했다. 경구용 항정신병 약물의 종류가 다양하여 직접적인 비교가 어려웠기 때문에 항정신병 약물의 등가용량에 대한 전문가 합의를[18] 기준으로 올란자핀 등가용량을 적용하여 시간에 따른 병용 경구 항정신병 약물의 용량 변화를 분석하였다. 이 올란자핀 등가용량을 토대로 일평균 처방용량을 1개월 단위로 산출한 뒤에 변화 추이를 그래프로 표시했다. 추가적으로 주사제 사용에 따른 추체외로 부작용의 빈도 변화를 관찰하기 위해서 항콜린성 약제인 벤즈트로핀의 일평균 용량 변화를 주사제 사용 전후로 조사하였다.

통계적 분석은 STATA version 13.1(StataCorp LP, College Station, TX, USA)을 이용하였으며 양측 검증($p<0.05$)을 시행했다.

결 과

대 상

전체 환자군의 연령 분포는 19세부터 70세까지로 평균 연

령은 36.6세(표준편차, ±11.5세), 남성은 55명(35.5%), 고졸 이상의 학력을 가진 환자는 128명(82.6%)으로 조사되었다. 진단명은 조현병이 가장 많았으며(109명, 70.3%), 조현정동장애(28명, 18.1%), 양극성장애(14명, 9%), 비기질성 정신병(3명, 1.9%), 망상장애(1명, 0.6%) 등이 있었다(표 1). 질병의 평균 이환 기간은 11.7년(표준편차, ±8.2년), 주사제 사용 이전의 평균 입원 횟수는 3.8회(표준편차, ±3.8회)였다. 주사제를 사용하기 직전 1주일 이내에 경구 항정신병 약물을 복용한 환자는 112명으로 한 종류의 항정신병 약물을 복용한 경우는 72명, 두 종류 이상의 항정신병 약물을 복용한 경우는 40명으로 조사되었다(항정신병 약물 2종류, 33명 ; 3종류 이상, 7명)(표 1). 이 중에서도 경구 팔리페리돈 약물을 복용하다가 팔리페리돈 장기지속형주사제를 사용한 환자는 86명이었다.

약물 순응도

관찰 기간은 1일에서 1251일로 평균 관찰 기간은 451.8일(표준편차, ±323.4일)이었다. 이 중에서 연구 시점까지 주사제를 유지하고 있는 환자는 64명(41.3%)으로 평균 사용 일수는 243.9일로 조사되었다. 주사제를 사용한 시점부터 첫 1개월에는 120명(77.4%)이 주사제를 유지했고, 2개월에는 97명(62.6%), 3개월에는 84명(54.2%)이 주사제를 유지하고 있었다. 이것을 카플란-마이어 생존곡선으로 분석하면 365일에 65%, 607일 이후에는 59%의 환자가 주사제를 유지하는 것으로 나타났다(그림 1).

주사제 용량

첫 주사제의 평균 용량은 124.5 mg(±31.3 mg)으로 권장 용량인 150 mg에 비해서 낮은 용량으로 시작하고 있었고, 두 번째 평균 용량은 104.4 mg(±25.9 mg)으로 권장 용량인 100 mg에 비해서 높은 용량을 사용하고 있었다. 6개월 후의 주사제 평균 용량은 110.3 mg으로 조사되었다. 약물 사용 설명서에서 권장하는 바대로 150 mg을 첫 용량으로 주사하고 1주일 뒤에 100 mg을 사용한 환자는 54명(34.8%)이었다.

주사제 중단 사유

주사제를 중단한 이유는 빈도 순으로 추적 소실(n=55, 47.4%), 효과 부족(n=14, 12.1%), 병식 부족(n=11, 9.5%), 환자가 거절한 경우(n=10, 8.6%), 추체외로 증후군(n=6, 5.2%), 주사부위 통증(n=6, 5.2%)이었다. 기타 사유로는 혈중 프로락틴 증가(n=3, 2.6%), 졸림 및 체중 증가(n=2, 1.7%), 항콜린성 부작용(n=1, 0.9%), 어지럼(n=1, 0.9%), 보험문제(n=1, 0.9%), 관해(n=1, 0.9%), 원인 미상(n=5, 4.3%)이 있었다.

기간별 중단 사유를 조사해본 결과 첫 1개월에는 추적 소실(n=11), 병식 부족(n=6), 효과 부족(n=6)이 가장 높은 빈도를 보였다. 주사제 사용 이후 1개월에서 2개월 사이에는 추적 소실(n=6), 병식 부족(n=4), 효과 부족(n=4)이 많았고, 2개월

Table 1. Demographic characteristics of patients

Patients characteristics	Group 1* (n=155, %)	Group 2† (n=98, %)	t or χ^2	df	p-value
Age			−0.425	251	0.671
Mean, SD	36.6, 11.5	37.2, 11.3			
Min, max	19, 70	19, 70			
Gender			0.001	1	0.970
Male	55 (35.5)	35 (35.7)			
Female	100 (64.5)	63 (64.3)			
Education (years)			0.653	1	0.419
≥12	128 (82.6)	84 (85.7)			
<12	23 (14.8)	11 (11.2)			
Unknown	4 (2.6)	3 (3.1)			
Diagnosis			0.373	2	0.830
Schizophrenia	109 (70.3)	71 (72.4)			
Schizoaffective disorder	28 (18.1)	18 (18.4)			
Others	18 (11.6)	9 (9.2)			
Previous po medication					
Monotherapy	72 (64.3)	61 (65.6)			
2 antipsychotics	33 (29.5)	29 (31.2)			
3 antipsychotics	7 (6.2)	3 (3.2)			

* : All the patients including those who were lost during observation period, † : The patients who were not lost during observation period. SD : Standard deviation

에서 3개월 사이에는 추적 소실(n=4), 효과 부족(n=2), 추체외로 증후군(n=1) 순서로 나타났다.

입원 횟수

전체 환자군은 주사제를 사용하기 이전 총 1806년의 유병기간 동안 581회 입원했으며 주사제를 사용한 이후에는 총 1474개월의 관찰 기간 동안 41회 입원한 것으로 조사되었다. 주사제 사용 이후에 입원을 경험한 환자는 18명(11.6%)으로 입원까지 소요된 시간은 평균 9개월이었다. 18명 중에서 한 명의 환자는 주사제를 처방 받고 7일 만에 입원하여 재발보다는 급성기 증상 조절의 실패라고 판단되었다.

병용 경구 항정신병 약물의 용량과 사용 비율 변화

주사제를 사용하기 이전 1주일간 사용한 경구 항정신병 약물의 종류는 팔리페리돈이 가장 많았고(n=86, 76.8%), 그 다음으로는 올란자핀(n=26, 23.2%)과 쿠에티아핀(n=20, 17.9%)이 많았다. 이들 약물을 모두 올란자핀 등가용량으로 환산하여 일평균 사용량을 구해본 결과 17.7 mg을 매일 사용한 것으로 조사되었다. 주사제 사용 후 1개월 동안 병용 경구 항정신병 약물의 용량은 6.9 mg으로 처음보다 감소했다. 2개월에는 7.6 mg까지 증가했다가 이후에는 8.2 mg(3개월째), 8.8 mg(4개월째), 8.9 mg(5개월째), 8.6 mg(6개월째)을 사용하고 있었다(그림 2). 연구 시점까지 주사제를 꾸준히 처방 받은 환자만을 대상으로 병용 경구 항정신병 약물의 용량 변화를 보았을 때는 주사제 사용 전 1개월에는 일평균 22.3 mg을 사용하다가 1개월 후에는 9.9 mg으로 감소되었다. 이후로는 2개월에 9.9 mg, 3개월에 9.2 mg, 4개월에 8.0 mg, 5개월에는 6.5 mg까지 감소하다가 6개월에는 7.8 mg으로 증가하는 추세를 보였다.

주사제 사용 이후 첫 1개월 동안 병용 경구 항정신병 약물 없이 주사제만 사용한 환자는 64명(58.7%)이었고, 2개월에는 103명(70.1%)으로 증가하였다. 이후 3개월째에는 주사제 단독 사용 환자가 64명(64.6%), 4개월에는 47명(59.5%), 5개월에는 45명(66.2%), 6개월에는 42명(66.7%)으로 주사제를 처음 사용하는 시점보다 높은 비율을 나타냈다.

벤즈트로핀 용량 변화

주사제를 사용하기 이전에 1개월 동안 벤즈트로핀을 사용한 환자는 44명(28.4%)이었고, 주사제를 사용한 이후 첫 1개월은 48명(31%)으로 증가했다. 이후에는 한 달 간격으로 38명(24.5%), 31명(20%), 28명(18%), 20명(12.9%)까지 순차적으로 감소하다가 6개월에는 24명(15.5%)으로 증가했다. 벤즈트로핀의 일평균 사용량을 구했을 때는 주사제 사용 1개월 이전에 1.6 mg을 사용하다가 주사제 사용 1개월 이후에는 2.7 mg으로 증가한 뒤에 점차 줄어들어 6개월에는 2.1 mg을 사용하고 있었다.

그룹 2의 분석

그룹 2 환자의 평균 연령은 37.2세, 남성은 35명(35.7%), 고졸 이상의 학력은 84명(85.7%), 진단명은 조현병이 가장 많았다. 그룹 1과 그룹 2는 연령, 성별, 학력, 진단명에 있어서 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(표 1).

그룹 2의 관찰 기간은 1일에서 1160일로 평균 관찰 기간은 383.3일(표준편차, ±340.6일), 연구 시점까지 주사제를 유지한 환자는 62명(63.3%), 평균 사용 기간은 520.3일이었다. 주사제를 중단한 이유는 효과 부족(n=11, 38.9%), 환자가 거절한 경우(n=9, 27.8%), 병식 부족(n=4, 30.6%), 추체외로 증후군(n=4, 16.7%), 주사부위 통증(n=4, 16.7%) 순으로 조사되

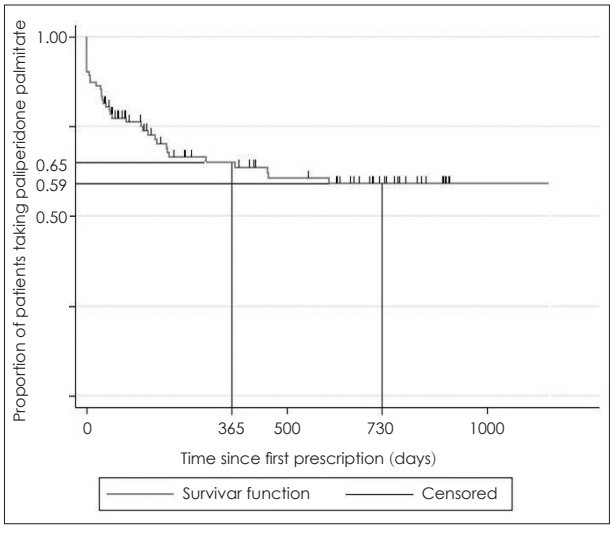

Fig. 1. The Kaplan-Meier survival analysis showing drug adherence of the paliperidone long acting injection.

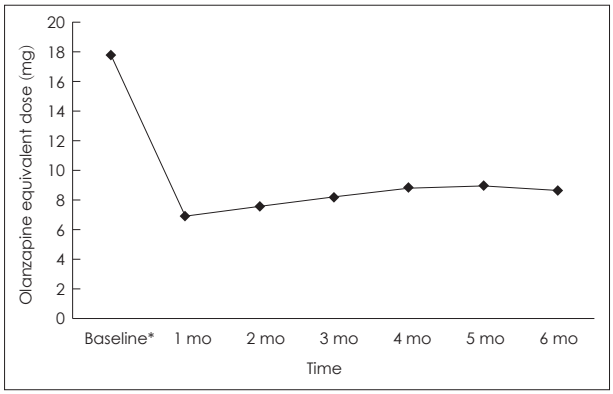

Fig. 2. The change of concurrent oral antipsychotics use calculated as daily olanzapine equivalent dose. * : Baseline refers to one month period before the first prescription of paliperidone long acting injection.

었다. 이들은 주사제를 사용하기 이전에 총 1182년의 유병 기간 동안 374회 입원했고, 주사제를 사용한 이후에는 총 1217개월의 관찰 기간 동안 25회 입원한 것으로 조사되었다.

고 찰

본 연구에서는 팔리페리돈 장기지속형주사제를 사용한 155명의 환자를 평균 451.8일 동안 관찰했으며 연구 시점에서 약물 순응도는 41.3%로 조사되었다. 이를 카플란-마이어 생존 분석을 시행하면 주사제 사용 1년 후에 65%, 2년 후에는 59%의 환자가 주사제를 유지하는 결과가 나왔다. 그룹 2는 평균 383.3일 동안 관찰한 결과 연구 시점에서 63.3%가 주사제를 유지하고 있었다. 이는 선행 연구에서 동일 주사제로 1년간 관찰하여 밝힌 바 있는 65% 약물 순응도와 비슷한 수준이면서 리스페리돈 장기지속형주사제 사용의 전향적 연구 결과에서 조사된 47.2%보다는 높았다.[19,20] 뿐만 아니라 기존 연구들에서는 경구 항정신병 약물로써 치료를 받는 환자의 26~50% 정도만이 처방대로 약물을 유지한다는[4,5,21,22] 결과를 제시했는데, 본 연구에서는 주사제를 사용한 환자가 더 높은 약물 순응도를 보였다고 할 수 있다. 즉 팔리페리돈 장기지속형주사제를 사용하는 환자군은 경구 항정신병 약물을 사용하거나 리스페리돈 장기지속형주사제를 사용하는 환자군에 비해 높은 약물 순응도를 보였다고 할 수 있다.

주사제를 중단한 사유로는 추적 소실을 제외하면 효과 부족, 병식 부족, 환자가 거절한 경우, 추체외로 증후군, 주사부위 통증, 원인 미상, 혈중 프로락틴 증가, 졸림 및 체중증가, 항콜린성 부작용, 어지럼, 보험 문제, 관해의 순으로 조사되었다. 첫 3개월 이내에 주사제 중단 환자의 약 50%가 주사제를 중단했으며 그 사유로는 추적 소실, 병식 부족, 효과 부족이 높은 비율을 보였다. 그 중에서 12명의 환자는 효과가 부족해서 주사제를 중단한 것으로 조사되었는데 이는 급성기 증상을 조절하는 데 실패한 것으로 파악되었다. 추적 소실되거나 병식이 부족해서 주사제를 중단한 환자 비율이 높았다는 점은 조현병 환자를 치료하는 데 있어서 병식 부족과 질병에 대한 낮은 이해도가 여전히 큰 걸림돌이 되고 있다는 것을 보여준다.

중단 사유 중에서 약물 자체의 부작용만을 고려한다면 추체외로 증후군과 주사부위 통증이 가장 높은 빈도를 보였다. 벤즈트로핀을 사용하는 환자 수와 일평균 용량이 주사제 사용 1개월 전에 비해서 사용 후 1개월에 더 많았다는 것으로 보아 추체외로 증후군이 주사제를 사용한 이후에 증가했음을 간접적으로 알 수 있었다. 이는 선행 연구에서 팔리페리돈 장기지속형주사제를 사용한 시점으로부터 첫 7일간 추체외로 부작용이 발생할 가능성이 가장 높았다는 결과와[23] 비슷하다. 추체외로 증후군은 항정신병 약물 치료의 순응도를 낮추는 데 가장 큰 영향을 미치는 부작용으로 알려져 있다.[24] 환자들이 주사제를 사용하기 이전에 경구 약물로서 팔리페리돈을 먼저 사용해본 경우는 155명 중에서 86명뿐이었는데, 나머지 69명은 팔리페리돈을 사용함으로써 발생할 가능성이 있는 추체외로 증후군에 대해 사전에 평가하지 않았기 때문에 주사제 사용 이후 부작용이 발생해서 치료 순응도가 낮아졌을 가능성이 있다. 팔리페리돈에 유달리 추체외로 증후군이 민감하게 나타나는 환자가 있기 때문에 기존에 경구 약물로써 치료를 받아본 적 없는 환자는 3 mg 정도의 최소 용량으로 안전성을 시험해 보는 것이 권장된다.[25] 이외의 부작용으로 조사된 프로락틴 증가, 졸림 및 체중증가, 항콜린성 부작용, 어지럼 등은 선행되었던 다른 연구에서 밝혔듯이 흔하게 관찰할 수 있는 부작용이었다.[26]

본 연구에서는 팔리페리돈 장기지속형주사제 사용 전후로 재입원의 횟수 변화를 조사했다. 주사제 사용 이전에는 155명의 환자들이 총 1806년의 유병 기간 동안에 581회 입원했고 주사제 사용 이후에는 총 1474개월의 관찰 기간 동안 41회 입원한 것으로 조사되어 의미 있는 차이를 보이지는 않았다. 주사제를 사용한 이후에 재발을 경험한 환자는 18명(11.6%)으로 평균 9개월 만에 재입원을 했는데 이것은 다른 선행 연구에서 동일 주사제를 사용한 환자군을 320일간 관찰한 결과 10%가 재발했다는 사실과[14] 비슷하다.

추적 소실된 환자를 제외한 그룹 2를 분석하면 주사제 이전에 1182년 동안 374회 입원, 주사제 이후에 1217개월 동안 25회 입원하여 산술적으로 주사제 사용 이후로 재입원까지 소요되는 기간이 더 길게 조사되었다.

그러나 주사제 사용 전에는 처방 받은 약물의 종류와 용량이 모두 다르며 꾸준히 관찰했는지 알 수 없었기 때문에 정확한 투약 순응도도 알 수 없었다. 또한 주사제를 임상에서 사용하기 시작한지 오래되지 않아서 주사제 사용 이후 관찰한 기간에 비해 질병의 유병 기간이 훨씬 더 길었다. 따라서 주사제의 사용 전후로 입원 횟수의 변화를 직접적으로 비교하는 것에는 한계가 있었다.

첫 주사제의 평균 용량은 124.4 mg으로 권장용량인 150 mg에 비해서 낮게 조사되었다. 이것은 주사제 사용 설명서에서 권장하는 바대로 경구 항정신병 약물을 중단하면서 주사제만 단독으로 투여하지 않았기 때문일 수 있다. 본 연구 결과에 따르면 환자들은 주사제 사용 전 1개월간 경구 항정신병 약물을 치료 용량으로 복용하고 있었으며 임상가들은 본래의 치료 약물을 고려하여 주사제의 첫 시작 용량을 권장 용량보다 낮게 처방했을 것으로 추측된다.

환자들은 주사제를 사용하기 1개월 전에 올란자핀 17.7 mg에 해당하는 항정신병 약물을 처방 받다가 주사제 사용 6개월 후에는 올란자핀 8.6 mg에 해당하는 항정신병 약물을 처방 받고 있었다. 이는 주사제 사용 전후로 경구 항정신병 약물의 용량이 9.1 mg 감량된 것이다. 환자들은 주사제 사용 6개월에 대략 100 mg의 팔리페리돈 장기지속형주사제까지 투여하고 있었는데 이것은 경구 팔리페리돈 9 mg 용량에 해당하고 올란자핀 등가용량으로는 약 20 mg이다.[18] 따라서 주사제 사용 전과 비교하여 사용 이후에는 항정신병 약물의 전체 사용량이 증가한 것처럼 보인다.

그러나 팔리페리돈 장기지속형주사제의 용량을 정확한 경구 항정신병 약물의 용량으로 환산하기에는 근거가 아직 부족한 실정이며 임상가들이 경구 항정신병 약물을 효과적으로 장기지속형주사제로 전환했다고 하더라도 경험적으로 사용하고 있던 기존의 약제를 일시에 중단하는 것이 아니라 서서히 감량했을 수도 있다. 한편으로는 팔리페리돈 장기지속형주사제를 투약 순응도를 높이기 위해서 사용한 것이 아니라 증상이 심한 환자군을 대상으로 복합 요법의 목적으로 사용했을 가능성도 있다. 또한 주사제 사용 6개월까지의 경구 항정신병 약물 용량에는 주사제를 중단하고 경구 약물로만 치료를 받는 환자군의 약물 용량까지 모두 포함되었다. 이러한 점을 감안하여 주사제를 유지한 환자 62명만을 대상으로 병용 경구 항정신병 약물의 용량 변화를 계산해보면 주사제 사용 전에 비해서 사용 후 6개월에 약 15.0 mg이 감량된 것으로 조사되었다.

약 60%의 환자들은 처음으로 주사제를 처방 받을 때 경구 항정신병 약물을 병용해서 투약하고 있었다. 그러나 주사제를 사용하는 기간이 늘어남에 따라서 주사제만 단독으로 사용하는 비율이 높아져서 6개월에는 약 66.7%의 환자들이 주사제만 단독으로 사용하고 있었다. 병용 경구 항정신병 약물의 사용 비율이 감소한다는 것은 팔리페리돈 장기지속형주사제를 사용함으로써 환자들의 투약이 간소화되었음을 의미한다.

요약한다면 일 병원에서의 팔리페리돈 장기지속형주사제 사용은 일반적으로 알려진 경구 항정신병 약물의 투약 순응도나 리스페리돈 장기지속형주사제의 약물 순응도보다 높았으며 다른 연구자의 팔리페리돈 장기지속형주사제 연구 결과와 비슷하게 조사되었다. 추적 소실되지 않은 환자군에 한해서 주사제 사용 이후에 재입원까지 소요되는 기간이 길어졌으나 사용 전후를 직접적으로 비교하는 것에는 한계가 있었다. 또한 주사제 사용 이후에 병용 경구 항정신병 약물의 용량과 사용 비율이 감소되는 효과를 보였다. 그러나 이는 앞서 기술한 점을 감안하여 해석에 주의를 요한다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째로 많은 환자들이 팔리페리돈 장기지속형주사제로 치료를 시작한 뒤에 추적 소실되어 치료를 중단한 환자에 포함되었다. 이 환자들을 제외한 뒤에 같은 방법으로 자료를 분석해보면 주사제의 치료 유지율이 높아지고 병용 경구 항정신병 약물의 용량이 더 많이 감소하는 것으로 조사되었다. 둘째로 주사제를 사용하기 이전에 동일한 환자를 대상으로 경구 항정신병 약물의 투약 순응도를 평가하지 못했다는 점이 있다. 주사제로의 전환이 기존의 치료에 비해서 투약 순응도를 높이는지의 여부를 정확히 알기 위해서는 본래의 투약 순응도가 밝혀져야만 비로소 가능할 것이다. 본 연구에서는 이미 다른 연구에서 조사된 바가 있는 경구 항정신병 약물의 일반적인 투약 순응도를 기준으로 비교할 수밖에 없었다. 마지막으로 주사제의 치료 효과를 재입원의 횟수를 통해서 간접적으로 파악했다는 점이다. 치료 효과를 판정하는 기준으로는 재입원 여부뿐만 아니라 임상 척도나 증상의 중증도 변화 등을 평가하는 방법도 있으나 이번 연구에서는 치료 효과를 여러 측면에서 평가하지 않았기 때문에 치료의 효과를 정확하게 파악하지 못했을 수 있다. 또한 대조군이 부재하여 주사제의 효과를 통계적으로 검증할 수 없었다.

향후 연구는 다양한 임상 척도와 중증도 평가를 사용함으로써 치료 효과를 좀 더 객관적이고 정량적으로 평가할 수 있어야 하겠다. 또한 재발 방지를 목적으로 주사제를 사용하는 환자군과 경구 항정신병 약물을 사용하는 환자군을 서로 비교하여 주사제의 효과를 비교하는 연구도 필요할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 155명의 팔리페리돈 장기지속형주사제 사용 환자 중에서 65%에 해당하는 환자가 1년간 약물을 유지하고 있음을 확인할 수 있었다. 이는 일반적으로 알려진 경구 항정신병 약물의 순응도나 리스페리돈 장기지속형주사제의 순응도보다 높았으며 다른 연구자가 동일 약제에 대해 진행한 연구 결과와는 비슷한 수준이다. 또한 주사제 사용 이후에 병용 경구 항정신병 약물의 용량과 사용 비율은 감소하는 효과가 있었으며 항콜린성 약제의 용량은 증가하였다.

중심 단어 : 조현병 · 팔리페리돈 팔미테이트 · 장기지속형 주사제 · 약물 순응도 · 치료 효과.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. Schizophr Bull 2009;35:528-548.
2) Lieberman JA, Perkins DO, Jarskog LF. Neuroprotection: a therapeutic strategy to prevent deterioration associated with schizophrenia. CNS Spectr 2007;12(3 Suppl 4):1-13; quiz 14.
3) Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines. J Psychiatr Pract 2010;16:306-324.
4) Lambert M, Conus P, Cotton S, Robinson J, McGorry PD, Schimmelmann BG. Prevalence, predictors, and consequences of long-term refusal of antipsychotic treatment in first-episode psychosis. J Clin Psychopharmacol 2010;30:565-572.
5) Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry 2009; 70 Suppl 4:1-46; quiz 47-48.
6) Bhanji NH, Chouinard G, Margolese HC. A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 2004;14:87-92.
7) 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.
8) Fleischhacker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review. Br J Psychiatry Suppl 2009;52:S29-S36.
9) Hill CL, Phadke D, Boyce KM. Four-week iloperidone depot injectable: safety and pharmacokinetic profile in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Proceedings of the 161st Annual Meeting of American Psychiatric Association: New Research Abstracts 169 (NR4-022); 2002 May 3-8. Washington, DC: APA;2008.
10) Citrome L. Olanzapine pamoate: a stick in time? A review of the efficacy and safety profile of a new depot formulation of a second-generation antipsychotic. Int J Clin Pract 2009;63:140-150.
11) Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2010;30:235-244.
12) Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. Int Clin Psychopharmacol 2010;25:247-256.
13) Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13:635-647.
14) Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdekens M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Schizophr Res 2010;116:107-117.
15) Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Turner N. Onset of efficacy with acute long-acting injectable paliperidone palmitate treatment in markedly to severely ill patients with schizophrenia: post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. Ann Gen Psychiatry 2011; 10:12.
16) Lee JS, Kim CY. Efficacy and tolerability of paliperidone palmitate in asian patients with schizophrenia. Korean J Psychopharmacol 2011; 22(Suppl 2):S49-S56.
17) Kim BR, Lee TJ, Woo JM, Park JI, Kwon JS. Cost-utility analysis of paliperidone palmitate long acting injection (plai) versus oral atypical antipsychotics in non-adherent schizophrenia patients in South Korea. Korean J Psychopharmacol 2012;23:17-27.
18) Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry 2010;167:686-693.
19) Attard A, Olofinjana O, Cornelius V, Curtis V, Taylor D. Paliperidone palmitate long-acting injection--prospective year-long follow-up of use in clinical practice. Acta Psychiatr Scand 2014;130:46-51.
20) Taylor DM, Young C, Patel MX. Prospective 6-month follow-up of patients prescribed risperidone long-acting injection: factors predicting favourable outcome. Int J Neuropsychopharmacol 2006;9:685-694.
21) 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.
22) Moritz S, Hünsche A, Lincoln TM. Nonadherence to antipsychotics: the role of positive attitudes towards positive symptoms. Eur Neuropsychopharmacol 2014;24:1745-1752.
23) Gopal S, Liu Y, Alphs L, Savitz A, Nuamah I, Hough D. Incidence and time course of extrapyramidal symptoms with oral and long-acting injectable paliperidone: a posthoc pooled analysis of seven randomized controlled studies. Neuropsychiatr Dis Treat 2013;9:1381-1392.
24) Leo RJ, Regno PD. Atypical antipsychotic use in the treatment of psychosis in primary Care. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2000; 2:194-204.
25) Kim YS, Ahn YM, Jeong SH. Dosing and switching. In: Oh YC, editor. Principle and practice of long-acting injectable antipsychotics. Seoul: Seoul National University Press;2012. p.256-262.
26) Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review. Pharmacotherapy 2013;33:1087-1106.