

조현병 환자에서 항정신병약물 병용요법의 최근 동향

장진구¹ · 노대영¹ · 김찬형^{1,2}

세브란스 정신건강병원,¹ 연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소²

Recent Trends of Antipsychotics Polypharmacy in Schizophrenia

Jhin-Goo Chang, MD,¹ Daeyoung Roh, MD¹ and Chan-Hyung Kim, MD, PhD^{1,2}

¹Severance Mental Health Hospital, Yonsei University College of Medicine, Gwangju,

²Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Antipsychotics polypharmacy is a common practice in clinical settings despite the opposition of most guidelines for treatment of schizophrenia. This article reviews the evidence of antipsychotics polypharmacy and summarizes advantages and disadvantages shown in clinical trials. Clinicians choose antipsychotics polypharmacy to control the positive and negative symptoms more effectively especially in treatment resistant patients or to reduce adverse effects. There are some theoretical possibilities that antipsychotics polypharmacy affects a broader range of receptors, enhances D₂-receptor blockade and optimizes pharmacokinetic effects. Clinical evidence suggests that clozapine co-administered with risperidone, sulpiride, or amisulpride reduces psychotic symptoms in treatment-resistant patients and that aripiprazole with other antipsychotics reduces metabolic side effects. On the other hand, antipsychotics polypharmacy is associated with problems such as dose-dependent side effects, metabolic problems, increased mortality and treatment cost. Considering pros and cons, antipsychotics polypharmacy must be started after close scrutiny of the patient's medication history not just by clinical judgment. Also, changing the regimen from polypharmacy to monotherapy should be considered as a reasonable option to schizophrenic patients in stationary status.

Korean J Psychopharmacol 2013;24:137-146

Key Words Antipsychotics · Polypharmacy · Schizophrenia.

Received: July 15, 2013 Revised: August 28, 2013 Accepted: September 24, 2013

Correspondence author: Chan-Hyung Kim, MD, PhD

Severance Mental Health Hospital, Yonsei University College of Medicine, 119 Gyeongchung-daero 1926beon-gil, Gwangju 464-100, Korea
Tel: +82-31-760-9530, Fax: +82-31-764-8662, E-mail: spr88@yuhs.ac

서 론

비정형 항정신병약물의 등장 이후, 조현병 치료에 있어 두 가지 이상의 항정신병약물을 동시에 처방 받는 환자의 비율은 점차 증가하고 있다.¹⁻³⁾ 임상에서 병용요법의 사용빈도는 조사 시기와 방법, 그리고 지역에 따라 다양하지만 미국의^{4,5)} 경우 대략 10~30%, 많게는 69%에 이르고 유럽의⁶⁻⁸⁾ 경우에도 20~30%에 달한다. 아시아에서는⁹⁾ 9개국을 조사한 결과 평균적으로 43.4%의 환자들이 병용요법을 처방 받고 있다고 하며 한국의 대학병원에서 실시된 연구현황에 따르면 2010년 외래환자들의 병용요법 처방비율은 40% 이상이었다.¹⁰⁾ 또한 병용요법을 사용하는 기간도 짧지 않아, Faries 등¹¹⁾은 796명의 환자들을 1년 동안 관찰한 결과 57.7%의 환자들이 60일 이상 병용요법을 처방 받고 있다고 보고했다.

그러나 임상 현장과는 달리 임상치료 지침들은 여전히 항정신병약물의 병용요법의 사용에 대해 소극적인 입장이다. 한

국형 조현병 치료지침¹²⁾이나 Texas Medication Algorithm Project의 조현병 치료지침¹³⁾에서는 치료의 처음 두 단계에서 항정신병약물을 단독으로 사용하고, 세 번째 단계에서 clozapine을 사용한 후에도 효과가 부족한 경우 마지막 방법으로 병용요법을 시도해볼 것을 권유한다. 2012년 World federation of Societies of Biological Psychiatry의 치료지침¹⁴⁾은 치료저항성 환자들에게도 단독요법 사용을 권유하고 병용요법에 대해서는 추가적인 논의가 필요하다고 언급하였다. 다만 clozapine과 risperidone의 병용에 있어선, 무작위 대조군 연구의 증거는 없으나 경험적으로 효과를 기대할 수 있는 치료 방법(Category C)이라고 제시하였다. 또한 National Collaborating Centre for Mental health 치료지침¹⁵⁾에서는 약물의 교체기간 이외에는 두 가지 항정신병약물을 동시에 사용하지 않을 것을 권고하고 있다.

이처럼 조현병 환자들에게 병용요법의 처방 근거는 아직 부족한 수준이며,¹⁶⁻¹⁹⁾ 부작용^{20,21)} 및 치료비 증가,^{22,23)} 그리고

높은 사망률²⁴⁾과의 연관성도 제기되고 있어 병용요법의 이론 및 임상적 근거와 실제 부작용에 대한 정확한 이해가 필요하다.

따라서 본고에서는 병용요법의 사용 배경과 근거를 살펴보고 현재까지 임상연구를 통해 나타난 병용요법의 효과와 부작용을 정리해 보고자 한다. 이를 위해 현재까지 시행된 항정신병약물 병용요법의 효과를 비교한 무작위 대조군 연구들을 정리하였고, 최근 부각되고 있는 병용요법 사용의 문제점과 추후의 사용방안을 고찰해 보았다.

항정신병약물 병용요법의 사용 배경

일반적으로 병용요법(polypharmacy)이란 한 환자에게 여러 종류의 약물을 함께 사용하는 것을 총칭하여 말한다. 여러 논문과 문헌들에서, 병합하는 방법이나 약물의 종류에 따라 병합요법(combination therapy), 부가요법(augmentation therapy) 등 다양한 용어들을 사용하여 병용요법을 불리왔다.^{25,26)} 본고에서는 한 환자에게 한 가지의 항정신병약물을 사용하는 것을 단독요법(antipsychotic monotherapy)으로, 동시에 두 가지 이상의 항정신병약물을 사용하는 것을 항정신병약물 병용요법(antipsychotics polypharmacy)으로 통칭하여 쓰기로 한다.

항정신병약물 병용요법이 사용되는 첫 번째 이유는 단독요법으로 충분한 치료 효과를 얻지 못한 치료저항성 조현병 환자를 치료하기 위함이다. 항정신병약물 치료에 충분한 효과가 없는 경우 clozapine을 사용해 볼 수 있지만, 환자의 1/3~1/5은 부작용으로 clozapine 사용을 중단하거나, 충분한 용량의 clozapine을 복용한 후에도 양성증상이 관해되지 않는다.²⁷⁾ 항정신병약물 병용요법은 이러한 치료저항성 환자들에게 한 가지 치료 방법으로 선택될 수 있다. 임상 의들에게 항정신병약물 병용요법을 사용하는 이유에 대해 질문한 설문조사²⁸⁾에서 임상 의들은 양성(61%) 및 음성증상(20%)을 효과적으로 조절하기 위해 병용요법을 선택한다고 응답하였다. 또한, 영국의 47개 병원의 입원환자들의 처방에 대한 조사²⁹⁾에서도 단독요법으로 증상 조절에 실패한 경우 대안으로 병용요법을 사용하는 경우가 가장 많았다. 항정신병약물 병용요법은 두 번째로 폭력성을 보이는 환자들에게 약물의 효과를 빠르게 얻을 필요가 있는 경우 선택될 수 있다. 비정형 항정신병약물로 치료받는 환자들에게 약물의 효과가 나타나기 전, 정형 항정신병약물을 병용할 경우 폭력적인 행동과 초조감을 조절할 수 있다.³⁰⁾ 특히 clozapine은 공격적 행동을 감소시키고³¹⁾ 다른 항정신병약물에 비해 자살 예방효과가 뛰어나,³²⁾ 자해 및 타해의 위험성이 높은 환자들에게 clozapine을 병용해 볼 수 있다. 환자의 젊은 나이, 조증, 심한 공격성이 높은 병용요법

사용 비율과 연관성이 있다는 점^{9,17,33)}과 병용요법이 일반적인 외래환자들보다 단기 입원병원에 입원한 환자나 수감중인 환자들에게 더 많이 사용된다는 점은 병용요법이 급성기의 폭력적 행동이나 초조감을 조절하기 위해 사용되고 있음을 시사한다. 세 번째로 병용요법은 한 가지 약물을 과량으로 사용함으로써 발생하는 부작용을 줄이기 위해 사용된다. 앞서 언급된 병용요법을 처방하는 이유에 대한 설문조사²⁸⁾에서 임상 의들은 정신병적 증상 조절(81%) 이외에도 항정신병약물의 총 용량을 줄이거나(9%), 추체외로계 부작용을 줄이기 위해(5%) 병용요법을 선택한다고 응답하였다. 약물 부작용의 증가는 환자들의 약물 순응도를 낮추는 가장 중요한 요인 중 하나이며,³⁴⁾ 환자들의 삶의 질을 낮춘다.³⁵⁾ 항정신병약물의 부작용은 병용요법의 사용 여부보다, 한 환자에게 투여되는 항정신병약물의 총 용량과 더 관련 있을 수 있다는 점³⁶⁾은 병용요법을 통해 부작용을 줄일 수 있는 가능성을 제시한다. 병용요법을 통해 약물의 총 용량을 줄이는 것 이외에도 병용하는 항정신병약물의 특이한 수용체 친화성을 이용하여 부작용을 줄이기도 한다. 예를 들어, dopamine 수용체 부분 효현제인 aripiprazole은 risperidone과 병용할 경우, 고프로락틴혈증을 호전시킬 수 있다.³⁷⁾ 네 번째로 정신병적 증상을 제외한 다른 부가적인 증상을 조절하기 위해 병용요법이 선택될 수 있다. quetiapine은 가장 많은 빈도로 병용되는 항정신병약물 중 하나로,^{11,16)} 연구자들은 quetiapine이 항정신병효과 이외에, 불면 및 불안 감소 효과를 위해 병용되었을 것으로 판단하였다. 마지막으로 첫 번째 항정신병약물로 만족할 만한 효과를 얻지 못해 다른 약물로 교체시 일시적으로 두 약물이 병용될 수 있다.

병용요법 사용의 이론적 근거

항정신병약물 병용요법의 사용 근거로 가장 많이 언급되는 것은 dopamine 수용체의 점유율을 높일 수 있다는 것이다. 조현병의 병태생리를 설명하는 이론 중, dopamine 가설에서는 양성 증상의 원인으로 dopamine 기능의 이상조절을 제시하고 있다.³⁸⁾ 현재까지 승인된 모든 항정신병약물이 dopamine 수용체를 차단하고,³⁹⁾ 약물들의 상대적인 임상적 강도가 각 약물의 D₂ 수용체의 친화도와 거의 비슷하다는 것^{40,41)}은 dopamine 가설을 지지하는 강력한 임상적 근거가 될 수 있다. 이를 고려할 때, 항정신병약물을 병용하여 선조체 D₂ 수용체의 차단효과를 증가시키는 것은 약물의 임상적 효과를 증가시킬 수 있는 가능성이 있다. 양전자방출촬영(positron emission tomography) 연구 결과⁴²⁾ 항정신병약물이 임상적 효과를 갖기 위해서는 60~80% 이상의 D₂ 수용체 점유

율이 필요하다고 알려졌다. 이를 고려할 때 낮은 수용체 점유율을 갖는 clozapine 혹은 quetiapine과 risperidone을 병용할 경우, 수용체 점유율을 높여^{36,43)} 추가적인 효과를 기대할 수 있다.

두 번째로, 항정신병약물을 병용함으로써 dopamine 수용체를 제외한 여러 수용체를 동시에 차단하거나 항진시킬 수 있다. 예를 들어, risperidone이나 ziprasidone 단독요법으로 치료 받는 환자들은 충분한 D₂ 혹은 5-HT₂ 수용체 차단 효과를 갖지만, adrenergic, muscarinic, histaminic 수용체 차단 효과는 부족하기 때문에 quetiapine이나 olanzapine을 함께 사용하여 그 효과를 보완할 수 있다.³⁶⁾ 5-HT_{1A}, D₁ 수용체 표현 효과를 갖는 ziprasidone은 세로토닌 재흡수를 막는 항우울 효과가 인정되고 있어, 다른 항정신병약물과 병용함으로써 추가적인 이득을 얻을 수 있다.^{44,45)} 또한 dopamine 부분 표현제인 aripiprazole은 D₂ 수용체를 차단하는 다른 항정신병약물의 사용으로 인해 발생한 고프로락틴혈증을 호전시킬 수 있다.^{46,47)}

세 번째로, 병용하는 항정신병약물들이 서로의 대사과정에 영향을 미쳐 약물의 혈중 농도가 변화되어 효과가 나타날 수 있다. 알려진 것처럼, 대부분의 항정신병약물의 대사과정에 cytochrome P450 효소가 관여하며 fluvoxamine이나 carbamazepine은 이의 길항제 혹은 효현제로 다른 약물을 함께 복용할 경우 그 약물의 대사속도를 변화시킬 수 있다.^{48,49)} 정형 항정신병약물 중 phenothiazine 유도체인 thioridazine 역시 risperidone, aripiprazole 등의 대사에 관여하는 CYP2D6에 길항 효과가 있어,⁵⁰⁾ 병용할 경우 약물의 농도가 변화할 수 있다. 비정형 항정신병약물의 경우 현재 사용되고 있는 대부분의 약물들은 CYP450 효소 활성화에 영향을 미치지 않는다.^{49,51)} 그러나 인체에서 약물의 대사과정은 완전히 예측할 수 없어 clozapine과 risperidone을 함께 복용하였을 때 clozapine의 농도가 증가하였다는 보고들^{52,53)}도 있으며, CYP3A4를 통해 대사되는 quetiapine을 복용하고 있는 환자에게 CYP2D6 길항효과를 가진 thioridazine을 병용했을 때 알려지지 않은 대사경로가 활성화 되어 quetiapine의 청소율이 68% 증가하는 경우도 있다.⁵⁴⁾ 이처럼 항정신병약물의 병용이 약물 대사과정에 변화를 줄 수 있다는 것을 고려할 때, 병용요법을 통한 약동학적 변화가 병용요법의 근거가 될 수 있다.

병용요법의 임상적 근거

앞에서 기술한 바와 같이, 임상자들은 다양한 배경과 근거로 항정신병약물의 병용요법을 사용하기 때문에, 병용요법의 효용성을 한 가지 측면에서만 평가할 수는 없다. 또한, 항정신병약물 병용요법의 효과를 평가한 연구 중, 신뢰할 만한 무

작위 대조군 연구는 그 수가 많지 않으며, 그 연구들도 clozapine과 다른 항정신병약물의 병용요법의 효과를 관찰하였다는 제한점이 있어 병용요법의 효과를 이분법적으로 규정하기는 힘들다. Correll 등⁴⁾은 항정신병약물의 단독요법과 병용요법의 효과를 비교한 19개 연구에 대한 메타분석을 실시하여 질병의 급성악화기나 clozapine과의 조합일 경우, 연구기간이 10주 이상이었던 경우, 치료 유지면에서 단독요법보다 병용요법이 유리할 수 있음을 보고하였다. 그러나 저자들은 긍정적인 결과가 나온 경우들은 특정국가에서 시행된 연구들이 많고 병용요법의 부작용에 대한 고려가 부족하여, 병용요법의 효용성을 인정하기에는 한계가 있다고 언급하였다. Cipriani 등⁵⁵⁾은 병용요법의 효과에 대한 연구들을 고찰한 결과, 각 연구들의 대상환자 수가 적고, 비교하려는 결과가 다양하며, 연구 설계의 제한점으로 인해 얻을 수 있는 정보의 질이 떨어져, 병용요법의 효과를 체계적으로 종합하여 설명하는 것은 불가능하다고 결론지었다. 따라서 병용요법의 효과를 확인하기 위해서는 각 조합의 연구 결과들을 개별적으로 살펴보는 것이 필요하다.

clozapine과의 병용

임상자들은 clozapine 단독요법으로 충분한 효과를 얻지 못한 치료저항성 환자들에게 주로 amisulpride, haloperidole, 그리고 sulpiride 등을 병용하며,⁵⁶⁾ 이는 앞서 이야기된 것처럼 clozapine의 부족한 D₂ 수용체 점유율을 보완할 수 있다는 이론적 근거를 가지고 있다.^{36,43)} 현재까지 clozapine과 다른 항정신병약물과의 조합의 효과를 살펴보기 위해 시행된 무작위 대조군 연구로는 risperidone,⁵⁷⁻⁶⁰⁾ sulpiride,⁶¹⁾ amisulpride,⁶²⁾ 그리고 aripiprazole^{63,64)}과의 조합에 관한 연구들이 있다. 무작위 연구들의 결과는 Table 1과 Table 2에 정리되어 있다.

clozapine과 risperidone 조합의 효과를 비교한 4가지 연구⁵⁷⁻⁶⁰⁾의 결과는 각각 달랐다. Josiassen 등⁵⁷⁾은 3개월간 600 mg 이상의 clozapine을 사용하여도 정신병적 증상이 지속되는 환자 40명을 대상으로 risperidone과 위약을 무작위로 병용하여 12주간 관찰한 결과 risperidone을 투여한 환자들의 Brief Psychiatric Rating Scale(이하 BPRS) 총점과 BPRS 양성증상 점수가 유의하게 호전되었음을 관찰하였다. 그러나 risperidone을 병용한 환자들의 clozapine 사용량이 위약을 사용한 환자들보다 100 mg 이상 많았으며, 병용요법을 사용한 20명의 환자들 중 11명은 risperidone 단독요법을 사용한 과거력이 없었다는 점은 해석에 고려가 필요하다. Anil Yagcioglu 등⁵⁹⁾은 clozapine에 부분 반응(partial response)을 보인 30명의 환자들을 대상으로 위약과 risperidone을 추가하는 연구를 시행하였으나, 오히려 위약을 사용한 환자들의 Positive and Ne-

Table 1. Summary of randomized controlled studies of clozapine combination therapy with risperidone

Reference	Patients	Dose/Duration	Results	Adverse effect
Josiassen et al. ⁵⁷⁾	Schizophrenia, no or partial response to CLOZ; n=40	12 weeks; double-blind; CLOZ (mean 529 mg/d)+ RIS up to 6 mg/d (n=20) vs. CLOZ (mean 403 mg/d)+ PLC (n=20)	Significantly greater reduction with CLOZ+RIS than CLOZ+PLC on BPRS	
Anil Yağcıoğlu et al. ⁵⁹⁾	Schizophrenia, partial response to CLOZ; n=30	6 weeks; double-blind; CLOZ (mean 516 mg/d)+ RIS up to 6 mg/d (n=16) vs. CLOZ (mean 414 mg/d)+ PLC (n=14)	Significant improvement in PANSS positive subscale and single cognitive functions in the PLC group	Under RIS significantly more sedation and prolactin increase
Honer et al. ⁵⁸⁾	Schizophrenia, poor response to CLOZ; n=68	8 weeks; double-blind; CLOZ (mean 494 mg/d)+ RIS up to 3 mg/d (n=34) vs. CLOZ (mean 487 mg/d)+ PLC (n=34), optional continuation for over 18 weeks	No differences in PANSS between the groups, significant slight improvement in verbal working memory under PLC	Significant slight increase in fasting glucose level in the RIS group
Freudenreich et al. ⁶⁰⁾	Schizophrenia, partial response to CLOZ; n=24	6 weeks; double-blind; CLOZ+RIS 4 mg/d (n=12) vs. CLOZ+PLC (n=12)	No significant differences in PANSS total score, although significant improvement in subscale "thought disorganization" under RIS	

CLOZ: clozapine, RIS: risperidone, PLC: placebo, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

gative Syndrome Scale(이하 PANSS) 양성증상 척도가 더 호전되었다. Honer 등⁵⁸⁾이 clozapine 단독요법에 반응하지 않은 환자들에게 8주간 위약과 3 mg/day의 risperidone을 추가한 효과를 관찰한 무작위 대조군 연구에서도 두 군 간의 정신병리의 차이는 없었다. 그러나 Freudenreich 등⁶⁰⁾은 안정적인 외래 환자들을 대상으로 risperidone을 병용하는 대조군 연구에서 PANSS 소항목 중 와해된 사고 영역에서 호전이 있었다고 보고하였다. 긍정적인 결과를 보인 Josiassen 등⁵⁷⁾의 연구에 비해 부정적 결과를 보인 연구들은 병용요법을 사용하기 전 clozapine에 부분반응을 보였거나,⁵⁹⁾ 효과 판정을 위한 관찰기간이 짧고(12주 vs. 6주) risperidone의 사용용량이 적었던(6 mg/day vs. 3 mg/day) 점⁵⁸⁾에서 차이가 있었다. risperidone과의 병용은 가장 흔하게 사용되는 조합 중 한 가지로 무작위 대조군 연구들 이외에 몇몇 개방연구들도 진행된 바 있지만, 결과는 무작위 대조군에서와 같이 분분하다. Henderson과 Goff⁶⁵⁾는 clozapine을 사용하는 만성 조현병 환자들에게 risperidone을 병용할 때 BPRS의 점수가 감소되었음을, Taylor 등⁶⁶⁾은 PANSS 점수가 호전되었다고 보고하였지만, 변화가 없다는 연구 결과⁶⁷⁾도 있었다.

clozapine과 sulpiride, amisulpride의 병용에 관한 무작위 대조군 연구는 몇 가지 진행된 바 있다. Shiloh 등⁶¹⁾은 clozap-

ine에 부분반응만을 보인 환자 28명에게 위약과 sulpiride를 병용한 결과 sulpiride를 병용한 환자군이 위약을 사용한 환자군보다 양성 및 음성증상이 유의하게 호전됨을 보고하였다. 또한 Genç 등⁶²⁾이 clozapine에 부분반응을 나타낸 환자들에게 8주 동안 amisulpride와 quetiapine을 병용하는 연구에서 amisulpride를 병용한 군이 quetiapine을 병용한 군보다 정신병리가 감소하였다. 그 외에도 clozapine에 부분반응을 보인 환자들에게 amisulpride를 병용한 연구들을 고찰한 결과 특별한 부작용 없이 정신병적 증상을 줄였다는 개방 연구들이 있다.^{30,68)} clozapine과 sulpiride 병합요법에 대한 4가지 연구를 고찰한 Cochrane review⁶⁹⁾에서는 음성증상이 뚜렷하거나 치료저항성 환자에게 sulpiride를 병용하는 것이 도움을 줄 수 있지만, 추후 연구가 더 필요하다고 언급하였다.

aripiprazole의 경우 clozapine과 aripiprazole을 병용하는 조합의 효과를 관찰한 2편의 무작위 대조군 연구가 있지만, 두 연구 모두에서 정신병적 증상의 호전은 없었다. 그러나 clozapine 사용으로 인해 발생한 부작용을 조절하는 효과가 관찰되어 Chang 등⁶⁴⁾은 clozapine 복용 후에도 BPRS 총점이 35점 이상인 62명의 환자에게 8주간 aripiprazole을 추가한 결과, 위약군에 비해 음성증상과 혈중 프로락틴 수치와 중성 지방 수치가 호전되었다고 보고하였다. Fleischhacker 등⁶³⁾

Table 2. Summary of randomized controlled studies of clozapine combination therapy with amisulpride, quetiapine, and aripiprazole

Reference	Patients	Dose/Duration	Results	Adverse effect
Genç et al. ⁶²⁾	Schizophrenia, partial response to CLOZ; n=56	8 weeks; single-blind; CLOZ+AMI up to 800 mg/d (n=28) vs. CLOZ+QUET up to 900 mg/d (n=28)	Significant improvement in BPRS, SAPS, SANS, CGI under combination with AMI	
Assion et al. ⁶⁸⁾	Schizophrenia, partial response to CLOZ; n=16	6 weeks; double-blind; CLOZ+AMI 400 mg/d (n=7) vs. CLOZ+AMI 600 mg/d (n=6) vs. CLOZ+PLC (n=3)	Significant improvement in GAF, CGI and MADRS under combination with AMI 600 mg, no reduction in BPRS total score	Tremor, bradykinesia, akathisia and elevated prolactin levels were recorded
Shiloh et al. ⁶¹⁾	Schizophrenia, partial response to CLOZ; n=28	10 weeks; double-blind; CLOZ (mean 425 mg/d)+PLC (n=12) vs. CLOZ (mean 425 mg/d)+SUL 600 mg/d (n=16)	Significant improvement in BPRS total score, SAPS, SANS under the combination, together	Significant prolactin increase, worsening of the pre-existing tardive dyskinesia in one patient
Chang et al. ⁶⁴⁾	Schizophrenia, no or partial response to CLOZ, n=62	8 weeks; double-blind; CLOZ (290.6 mg/d)+PLC (n=32) vs. CLOZ (304.3 mg/d)+ARP (n=29)	No significant differences in BPRS total score, significant improvement BPRS, negative symptom subscale, SANS total score	prolactin and triglyceride levels were significantly lower in the ARP
Fleischhacker et al. ⁶³⁾	Schizophrenia, partial response to CLOZ, weight gain ≥ 2.5 kg, n=207	16 weeks; double-blind; CLOZ (363 mg/d)+PLC (n=99) vs. CLOZ (384 mg/d)+ARP (n=108)	No significant differences in PANSS significant weight loss, BMI, waist circumference, LDL-cholesterol reduction	

CLOZ: clozapine, AMI: amisulpride, SUL: sulpiride, ARP: aripiprazole, QUET: quetiapine, PLC: placebo, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms, CGI: Clinical Global Impression, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, BMI: body mass index, LDL: low density lipoprotein

의 연구에서는 clozapine을 복용하며 2.5 kg 이상의 체중 증가가 있었던 207명의 치료저항성 환자에게 16주 동안 aripiprazole을 병용하였을 경우 양성 및 음성증상의 호전은 없었지만, clinical global impression의 호전과 체중, 체질량지수(body mass index), 콜레스테롤이 낮아졌다. 이외에도 몇몇 개방연구들에서 clozapine-aripiprazole 조합은 대사표지자 뿐만 아니라 졸립, 과수면 등의 부작용을 감소시키는 것으로 나타났다.^{70,71)}

한편, clozapine과 ziprasidone 조합의 효과를 위약 대조군과 비교한 무작위 연구는 없지만, Zink 등⁷²⁾은 치료저항성 조현병 환자에게 ziprasidone(n=12)과 risperidone(n=12)을 병용하였을 경우, 두 군 모두에서 PANSS로 평가한 정신병적 증상이 호전되었다고 보고하였다. 또한 다른 개방연구들에서도 ziprasidone을 병합하여 정신병적 증상이 호전되거나⁷³⁾ 인지기능이 호전되는⁷⁴⁾ 결과가 있었다.

clozapine을 포함하지 않은 약물들의 병용

일반적 치료에 반응하지 않은 환자들에게 현재까지 clozapine을 제외한 항정신병약물 병용요법의 효과를 관찰한 신뢰할 만한 연구는 부족한 실정이다. Chan과 Sweeting⁷⁵⁾은 2005년 Medline을 통해 clozapine을 제외한 비정형 항정신병약물 병용요법에 대한 연구들을 검색하여 4가지 개방 연구와 5가지 사례 모음, 그리고 12가지 사례 발표를 찾았다. 고찰 결과, olanzapine과 risperidone, quetiapine과 risperidone, olanzapine과 amisulpride의 조합이 흔하게 사용되고 있었으며, 그 중 8개 연구에서는 긍정적 결과가 보고되었다. 그러나 저자들은 효과가 없는 것으로 나타난 연구들은 보고되지 않았을 가능성이 높고, 많은 연구들이 치료저항성에 대한 정의와 이전 단독요법의 사용 방법 등에 대한 자료를 제시하지 않아 신뢰도가 낮다고 언급하였다. Pandurangi와 Dalkilic⁷⁶⁾도 2008년, 75개의 연구를 검토하여 clozapine을 제외한 다

른 항정신병약물의 병용요법을 사용하는 것은 그 효과가 충분히 입증되지 않았다고 보고하였다.

그러나 항정신병약물로 인한 부작용을 줄이거나 정신병적 증상 외의 기타 증상을 조절하기 위해 병용요법을 사용하여 긍정적인 결과를 얻은 연구들^{30,37,63}이 있다. aripiprazole의 경우 독특한 작용기전으로 clozapine과 병용하였을 때와 같이 혈중 프로락틴 수치와 대사표지자를 호전시켰다. Kane 등³⁷은 risperidone이나 quetiapine을 사용하는 323명의 환자들에게 aripiprazole을 추가할 경우 체질량 지수나 콜레스테롤 수치에는 변화가 없었지만 혈중 프로락틴 농도가 감소한다고 보고하였다. Henderson 등은 olanzapine을 복용하는 16명의 환자에게 aripiprazole을 병용하여 체중과 triglyceride가 감소하였다. 초기에 비정형 항정신병약물 사용하는 환자들에게 aripiprazole을 병용하는 것이 정신병적 증상을 악화시킨다는 보고^{77,78}도 있었으나 최근 실시된 무작위 대조군 연구³⁷에서 정신병적 증상에는 차이가 없었다.

부작용 및 위험성

병용요법을 경계하는 첫 번째 이유는 병용요법이 비정형 항정신병약물의 비정형성을 없애고 결국 부작용을 증가시킬 수 있기 때문이다. 항정신병약물 병용요법이 유발할 수 있는 부작용에 대한 임상 연구들은 비대조군 연구이거나 관찰연구 등이 대부분이지만, 부작용의 증가와 연관성이 있다는 연구 결과는 일관적이다.^{79,80} Gallego 등⁸¹은 항정신병약물 병용요법과 연관된 부작용에 대한 연구들을 고찰하여 병용요법은 추체외로 부작용, 항콜린성약물 사용의 증가 및 혈중 프로락틴 농도 증가의 위험성이 있다고 언급하였다. 항정신병약물 병용요법은 약물의 과량사용을 유발할 수 있으며 이로 인해 고용량의 항정신병약물이 유발할 수 있는 부작용을 증가시킬 수 있다.^{79,82} CATIE 연구에 참여한 1,380명의 환자들을 관찰할 결과, 정형 항정신병약물을 사용하거나 항정신병약물 병용요법을 사용한 환자들은 항콜린제제의 사용이 많았다.⁸³ 병용요법으로 인한 혈중 프로락틴 농도의 증가는 clozapine과 dopamine 수용체 결합력이 높은 risperidone⁵⁹이나 sulpiride⁶¹를 병용할 경우뿐만 아니라, quetiapine이나 olanzapine 등 혈중 프로락틴 농도에 큰 영향을 미치지 않는 약물의 조합에서도 증가한다는 보고⁸⁴가 있다. 이 외에도 비정형 항정신병약물의 대사성 부작용과 연관되어 병용요법이 체중증가와 당뇨병의 유병률을 높인다는 보고도 있다.⁵⁸

항정신병약물 병용요법은 또한 환자들의 높은 사망률과 연관성이 있다는 연구도 있다. 조현병 환자들은 항정신병약물이 유발하는 심혈관계 이상과 식습관의 변화, 높은 물질사용, 자

살 등으로 일반인에 비해 사망률이 높다.⁸⁵ Waddington 등²⁴은 88명의 환자를 10년간 관찰한 결과 항정신병약물 병용요법과 생존율의 감소의 연관성을 확인하였으며, 사용하는 항정신병약물의 개수가 늘어나는 것은 높은 사망률과 연관이 있다는 보고⁸⁶도 있다. 그러나, Baandrup 등,²² Tiihonen 등⁸⁷이 보고한 대규모 코호트연구 결과에 따르면, 항정신병약물을 병용하여 사용하는 것은 사망률과 관계 없었다. 항정신병약물 병용요법과 사망률에 대한 연구결과는 다르지만, 비정형 항정신병약물이 대사질환을 증가시킬 수 있다는 점을 고려할 때, 특히 심혈관계 질환 및 대사증후군을 가진 환자들에게 병용요법의 사용은 더욱 주의 깊게 선택되어야 한다.

세 번째로, 항정신병약물의 병용요법을 사용할 때 치료비가 상승할 수 있다는 점을 고려해야 할 필요가 있다. 병용요법은 항정신병약물뿐만 아니라, 다른 종류의 약물 사용을 늘려 많은 비용이 소모될 수 있다.^{23,88} 비용의 측면에서 항정신병약물의 효율성을 평가하는 일은 쉽지 않다. 약제비뿐 아니라 환자가 적절한 약물 치료를 받지 못해 직업을 잃거나, 응급실을 방문 혹은 입원하게 되었을 경우 소모되는 비용도 고려해야 하기 때문이다. Baandrup 등²²은 2년간 항정신병약물 병용요법을 사용하는 환자들과 단독요법을 사용하는 환자들의 치료에 필요한 총 금액을 비교한 결과 병용요법이 높은 치료비와 연관되어 있다고 보고하였다. 우리나라의 경우, 국민건강 보험 요양급여 기준에 따라 1품목의 처방·투여로는 치료효과를 기대하기 어렵다고 의학적으로 인정되는 경우에 한하여 병용 처방의 보험 급여를 인정하고 있어,⁸⁹ 병용요법 사용을 통한 의료비 증가를 경계하고 있다.

병용요법 사용시 고려해야 할 점

경험적 사용

항정신병약물 병용요법의 사용에 있어 문제가 되는 것은 병용요법의 선택이 계획적으로 이루어지지 않는다는 점이다. Tsutsumi 등⁹⁰이 일본의 4개 병원에서 외래 치료를 받는 조현병 환자들의 처방 변화를 조사한 결과, 약물을 변경한 환자의 47.4%는 충분한 용량과 기간 동안 항정신병약물을 사용해 보지 않았다. 정신과 의사들이 임상 치료지침에 대해 가지는 회의적인 태도가 병용요법의 사용빈도를 높이고,^{91,92} 병용요법을 많이 사용하는 치료자들의 임상경험이 적게 사용하는 치료자들에 비해 더 길었던 점을 고려할 때, 병용요법이 치료자의 임상경험에 의존하여 사용되는 경우가 있음을 추측할 수 있다. 항정신병약물을 ‘필요시마다’(PRN) 사용하는 것도 계획적이지 않은 병용요법의 사용을 증가시킨다.⁹³ 항정신병약물을 PRN으로 사용하는 것은 처방 당시에는 단기간의

행동 조절을 위해 사용되지만, 치료 효과를 유지하기 위해 장기간의 사용으로 변경되는 경우가 있다.⁹⁴⁾ PRN 사용은 병동 간호진들의 요구에 큰 영향을 받고, 처방을 시작할 당시에 이전에 약물에 대한 고찰이나 부작용, 치료의 목표 반응에 대한 평가가 부족한 상태에서 사용되는 경우가 많다. 또한, 약물 교체 중 환자의 상태가 호전되면, 환자가 다시 악화될 것을 걱정하여 계획과 다르게 병용요법을 유지하는 경우도 적지 않다.^{30,95)} 항정신병약물 병용요법을 합리적으로 사용하기 위해서는 사용하기 전 그 필요성뿐만 아니라 약동학, 약력학적 이론과 임상적 효과, 안전성에 대한 고려가 필요하며,⁹⁶⁾ 경험에만 의존한 사용이나, 비 계획적인 사용에 대한 경계가 필요하다.

지속적 사용

임상에서 이미 항정신병약물 병용요법을 처방 받고 있는 환자들의 약물 치료방향에 관한 문제 또한 논의가 필요한 부분이다. 치료자들은 항정신병약물 병용요법을 장기간 사용하는 환자에게서 다른 한 가지 약을 중단하지 않는 경향이 있다.⁹⁷⁾ 그러나, 항정신병약물 병용요법을 단독요법으로 바꾸는 것의 효과를 관찰한 연구들을 살펴보면, Suzuki 등⁹⁸⁾이 44명의 환자들에게 병용요법에서 단일요법으로 바꾼 결과 23%는 증상이 악화되었지만, 55%는 변화가 없었으며 23%에서는 오히려 증상이 호전되었다. 또한, 최근 항정신병약물 병용요법을 사용하고 있는 안정기 환자 127명을 대상으로 6개월간 단독요법으로 변경하는 무작위 대조군 연구⁹⁹⁾에 따르면 비록 병용요법을 유지하는 군이 한 가지 약물을 끊는 군보다 치료가 유지되는 비율이 더 높았으나(86% vs. 69%), 2/3는 성공적으로 단독요법으로 교체하였고, 정신병적 증상의 악화 없이, 체중이 감소하여 병용요법을 사용한 환자들의 처방을 단독요법으로 다시 교환할 수 있는 근거가 제시된 바 있다. Tani 등¹⁰⁰⁾은 병용요법을 단독요법으로 변경한 연구결과들을 고찰한 결과, 병용요법의 여러 가지 부작용들을 고려하였을 때 병용요법을 사용하는 안정기 환자들의 처방을 단독요법으로 바꾸는 시도가 긍정적일 수 있다고 언급하였다.

결 론

임상에서 항정신병약물 병용요법은 여러 가지 목적으로 사용되기 때문에 효과에 대한 평가 또한 다면적, 개별적으로 이루어져야 한다. clozapine 치료에 실패한 치료 저항성 환자들에게 sulpiride, amisulpride나 risperidone을 병용할 경우 양성증상이 호전되었다는 보고들이 있으며, aripiprazole을 추가하는 것은 대사성 부작용을 줄일 수 있어, 다른 항정신병약물과 병용할 수 있는 가능성이 있다. 그러나 병용요법은 전만

적으로 추체외로 부작용 및 치료비 부담을 가중시키고, 사망률의 증가와도 연관되어 있어 선택에 주의를 기울여야 한다. 병용요법은 치료자의 경험에만 의존하기 보다 단독요법의 효과에 대해 충분히 고찰한 후, 환자의 개별적인 특성까지 고려하여 사용되어야 한다. 또한 임상자들은 항정신병약물 병용요법의 단점을 염두에 두고, 증상이 호전된 이후 단독요법으로 바꾸려는 시도를 고려할 필요가 있겠다.

요 약

항정신병약물 병용요법은 조현병 임상치료지침들의 소극적 태도에도 불구하고 임상현장에서 높은 빈도로 사용되고 있다. 이 중설에서는 항정신병약물 병용요법의 사용배경과 이론적, 임상적 근거를 살펴보고 최근 병용요법 사용의 문제점을 정리하였다. 임상자들은 치료저항성 조현병 환자들의 증상을 조절하거나 한 가지 항정신병약물을 사용하며 발생하는 부작용을 조절하기 위해 병용요법을 선택하는 경우가 많다. 병용요법의 이론적 근거로는 각 항정신병약물은 특징적인 수용체 길항 및 효현 효과가 있어 병용요법을 통해 D₂ 수용체를 비롯한 여러 수용체 활성을 변화시킬 수 있다는 점과 약동학적 변화를 일으킬 수 있다는 점 등이 있다. 몇몇 무작위 대조군 연구들에서 clozapine에 저항을 보인 환자들에게 clozapine과 risperidone 혹은 sulpiride, amisulpride를 병용하는 것의 긍정적 효과가 보고되었으며, aripiprazole의 병용을 통해 대사성 부작용을 줄일 수 있는 가능성이 있다고 알려져 있다. 그러나 병용요법은 항정신병약물의 총 용량 증가에 따른 부작용이나 대사성 부작용을 증가시키고, 사망률 증가와 관련이 있다는 보고도 있다. 따라서, 항정신병약물 병용요법을 적절하게 사용하기 위해서는 환자의 과거 약물 사용력 등을 신중히 검토하여 필요성을 다시 확인하고, 명확한 사용 목표를 세워야 한다. 또한, 병용요법을 사용하고 있는 안정기 환자들에게서 단독요법으로 약물을 변경하는 것은 합리적인 시도일 수 있다.

중심 단어: 항정신병약물 · 병용요법 · 조현병.

Acknowledgments

본 논문의 요지는 2013년 2월 14~16일까지 인도네시아 발리에서 개최된 제3차 아시아조현병학회(Asian Congress of Schizophrenia Research)의 기초심포지움(plenary symposium)에서 발표되었음.

REFERENCES

- Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1377-1388.

2. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. *Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy.* *Schizophr Bull* 2002;28:75-84.
3. Hermann RC, Yang D, Ettner SL, Marcus SC, Yoon C, Abraham M. *Prescription of antipsychotic drugs by office-based physicians in the United States, 1989-1997.* *Psychiatr Serv* 2002;53:425-430.
4. 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.
5. Ito H, Koyama A, Higuchi T. *Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription.* *Br J Psychiatry* 2005;187:243-247.
6. Längle G, Steinert T, Weiser P, Schepp W, Jaeger S, Pffiffer C, et al. *Effects of polypharmacy on outcome in patients with schizophrenia in routine psychiatric treatment.* *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:372-381.
7. Taylor M, Shajahan P, Lawrie SM. *Comparing the use and discontinuation of antipsychotics in clinical practice: an observational study.* *J Clin Psychiatry* 2008;69:240-245.
8. Santone G, Bellantuono C, Rucci P, Picardi A, Preti A, de Girolamo G. *Patient characteristics and process factors associated with antipsychotic polypharmacy in a nationwide sample of psychiatric inpatients in Italy.* *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:441-449.
9. Xiang YT, Wang CY, Si TM, Lee EH, He YL, Ungvari GS, et al. *Antipsychotic polypharmacy in inpatients with schizophrenia in Asia (2001-2009).* *Pharmacopsychiatry* 2012;45:7-12.
10. Chang JG, Roh D, An SK, Cho HS, Kim CH. *Antipsychotic polypharmacy in the treatment of patients with related psychoses at a university hospital.* *Korean J Psychopharmacol* 2013;24:69-75.
11. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. *Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics.* *BMC Psychiatry* 2005;5:26.
12. Kim DJ, Ahn YM, Kang DY, Kim SH, Kim CY, Min KJ, et al. *Korean Medication Algorithm Projects for major psychiatric disorders (II): background, basic plan, organization of KMAP and principles, methods of algorithm development and limitation, caution when using KMAP.* *Korean J Psychopharmacol* 2002;13:30-36.
13. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. *The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update.* *J Clin Psychiatry* 2007;68:1751-1762.
14. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance.* *World J Biol Psychiatry* 2012;13:318-378.
15. National Collaborating Centre for Mental Health. *The NICE Guidelines on Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care. Update ed.* London: British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists;2010.
16. Correll CU, Shaikh L, Gallego JA, Nachbar J, Olshanskiy V, Kishimoto T, et al. *Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior.* *Schizophr Res* 2011;131:58-62.
17. Biancosino B, Barbui C, Marmai L, Donà S, Grassi L. *Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric inpatients: a prospective study.* *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:305-309.
18. Magliano L, Fiorillo A, Guarnieri M, Marasco C, De Rosa C, Malanzone C, et al. *Prescription of psychotropic drugs to patients with schizophrenia: an Italian national survey.* *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:513-522.
19. Kreyenbuhl J, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. *Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia.* *Schizophr Res* 2006;84:90-99.
20. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. *Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits.* *Am J Psychiatry* 2004;161:700-706.
21. Barbui C, Nosè M, Mazzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T, et al. *Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries.* *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:355-362.
22. Baandrup L, Sørensen J, Lublin H, Nordentoft M, Glenthøj B. *Association of antipsychotic polypharmacy with health service cost: a register-based cost analysis.* *Eur J Health Econ* 2012;13:355-363.
23. Zhu B, Ascher-Svanum H, Faries DE, Correll CU, Kane JM. *Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia.* *BMC Psychiatry* 2008;8:19.
24. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. *Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study.* *Br J Psychiatry* 1998;173:325-329.
25. Wolff-Menzler C, Hasan A, Malchow B, Falkai P, Wobrock T. *Combination therapy in the treatment of schizophrenia.* *Pharmacopsychiatry* 2010;43:122-129.
26. Tranulis C, Skalli L, Lalonde P, Nicole L, Stip E. *Benefits and risks of antipsychotic polypharmacy: an evidence-based review of the literature.* *Drug Saf* 2008;31:7-20.
27. Conley RR, Kelly DL. *Management of treatment resistance in schizophrenia.* *Biol Psychiatry* 2001;50:898-911.
28. Sernyak MJ, Rosenheck R. *Clinicians' reasons for antipsychotic co-prescribing.* *J Clin Psychiatry* 2004;65:1597-1600.
29. Harrington M, Lelliott P, Paton C, Okocha C, Duffett R, Sensky T. *The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK.* *Psychiatric Bulletin* 2002;26:414-418.
30. Stahl SM. *Antipsychotic polypharmacy, Part 1: Therapeutic option or dirty little secret?* *J Clin Psychiatry* 1999;60:425-426.
31. Bitter I, Czobor P, Dossenbach M, Volavka J. *Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO).* *Eur Psychiatry* 2005;20:403-408.
32. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. *Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT).* *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
33. 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 the 1970s to 2009.* *Schizophr Res* 2012;138:18-28.
34. 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.
35. Yamauchi K, Aki H, Tomotake M, Iga J, Numata S, Motoki I, et al. *Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia.* *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:404-411.
36. Freudenreich O, Goff DC. *Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations.* *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:323-330.
37. Kane JM, Correll CU, Goff DC, Kirkpatrick B, Marder SR, Vester-Blokland E, et al. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy.* *J Clin Psychiatry* 2009;70:1348-1357.

38. Howes OD, Kapur S. *The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway*. *Schizophr Bull* 2009;35:549-562.
39. Talbot PS, Laruelle M. *The role of in vivo molecular imaging with PET and SPECT in the elucidation of psychiatric drug action and new drug development*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:503-511.
40. Creese I, Burt DR, Snyder SH. *Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs*. *Science* 1976;192:481-483.
41. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. *Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 2000;157:514-520.
42. Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, et al. *Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients*. *Biol Psychiatry* 1993;33:227-235.
43. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, et al. *5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation*. *Am J Psychiatry* 1998;155:921-928.
44. Baca E, Azanza JR, Giner J, Saiz-Ruiz J, Vallejo J, Diez T, et al. *Ziprasidone: from pharmacology to the clinical practice. One year of experience*. *Actas Esp Psiquiatr* 2005;33:311-324.
45. Nemeroff CB, Lieberman JA, Weiden PJ, Harvey PD, Newcomer JW, Schatzberg AF, et al. *From clinical research to clinical practice: a 4-year review of ziprasidone*. *CNS Spectr* 2005;10(11 suppl 17):1-20.
46. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. *Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial*. *Am J Psychiatry* 2007;164:1404-1410.
47. Hoffer ZS, Roth RL, Mathews M. *Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorigenic hyperprolactinemia*. *Psychosomatics* 2009;50:317-324.
48. Hiemke C, Weigmann H, Härtter S, Dahmen N, Wetzel H, Müller H. *Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine*. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:279-281.
49. Spina E, de Leon J. *Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100:4-22.
50. Mulsant BH, Foglia JP, Sweet RA, Rosen J, Lo KH, Pollock BG. *The effects of perphenazine on the concentration of nortriptyline and its hydroxymetabolites in older patients*. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:318-321.
51. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, et al. *Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:520-532.
52. Korean AR, Lieberman JA, Kronig M, Cooper TB. *Cross-tapering clozapine and risperidone*. *Am J Psychiatry* 1995;152:1690.
53. Tyson SC, Devane CL, Risch SC. *Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine*. *Am J Psychiatry* 1995;152:1401-1402.
54. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Bera R, Yeh C, Arvanitis LA. *The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone, or thioridazine*. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:121-130.
55. Cipriani A, Boso M, Barbui C. *Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006324.
56. Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. *Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment*. *J Psychopharmacol* 2010;24:965-971.
57. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, et al. *Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Am J Psychiatry* 2005;162:130-136.
58. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, et al. *Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia*. *N Engl J Med* 2006;354:472-482.
59. Anil Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici MK, Alptekin K, et al. *A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:63-72.
60. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. *Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial*. *Schizophr Res* 2007;92:90-94.
61. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, et al. *Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled study*. *Br J Psychiatry* 1997;171:569-573.
62. Genç Y, Taner E, Candansayar S. *Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study*. *Adv Ther* 2007;24:1-13.
63. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. *Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1115-1125.
64. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. *Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *J Clin Psychiatry* 2008;69:720-731.
65. Henderson DC, Goff DC. *Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics*. *J Clin Psychiatry* 1996;57:395-397.
66. Taylor CG, Flynn SW, Altman S, Ehmann T, MacEwan GW, Honer WG. *An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine*. *Schizophr Res* 2001;48:155-158.
67. de Groot IW, Heck AH, van Harten PN. *Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:129-130.
68. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. *Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:24-28.
69. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. *Sulpiride augmentation for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008125.
70. Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. *Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia?* *J Psychopharmacol* 2007;21:453-456.
71. Rocha FL, Hara C. *Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1167-1169.
72. Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, Dressing H. *Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial*. *J Psychopharmacol* 2009;23:305-314.
73. Ziegenbein M, Kropp S, Kuenzel HE. *Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study*. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:220-224.
74. Kaye NS. *Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients*. *J Clin Psychiatry* 2003;64:215-216.
75. Chan J, Sweeting M. *Review: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence*.

- J Psychopharmacol* 2007;21:657-664.
76. Pandurangi AK, Dalkilic A. Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatr Pract* 2008;14:345-367.
 77. Ramaswamy S, Vijay D, William M, Sattar SP, Praveen F, Petty F. Aripiprazole possibly worsens psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:45-48.
 78. Reeves RR, Mack JE. Worsening schizoaffective disorder with aripiprazole. *Am J Psychiatry* 2004;161:1308.
 79. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-235.
 80. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, Miyata R, Koshiishi F, Kobayashi M, et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2011;11:118.
 81. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:527-542.
 82. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:160-170.
 83. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller DD, Patel JK, et al. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv* 2006;57:1094-1101.
 84. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1491-1498.
 85. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10:138-151.
 86. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122-127.
 87. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:476-483.
 88. Stahl SM, Grady MM. High-cost use of second-generation antipsychotics under California's Medicaid program. *Psychiatr Serv* 2006;57:127-129.
 89. Korea Ministry of Health and Welfare. Available from: http://www.mw.go.kr/front_new/jb/sjb0402vw.jsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=030402&CONT_SEQ=282692&page=1. Accessed June 18, 2013.
 90. Tsutsumi C, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Takeuchi H, Nakajima S, et al. The evolution of antipsychotic switch and polypharmacy in natural practice--a longitudinal perspective. *Schizophr Res* 2011;130:40-46.
 91. Sernyak MJ, Dausey D, Desai R, Rosenheck R. Prescribers' nonadherence to treatment guidelines for schizophrenia when prescribing neuroleptics. *Psychiatr Serv* 2003;54:246-248.
 92. Leslie DL, Rosenheck RA. Adherence of schizophrenia pharmacotherapy to published treatment recommendations: patient, facility, and provider predictors. *Schizophr Bull* 2004;30:649-658.
 93. Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs* 2011;25:383-399.
 94. Whicher E, Morrison M, Douglas-Hall P. 'As required' medication regimens for seriously mentally ill people in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003441.
 95. Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Psychopharmacology: rational and irrational polypharmacy. *Psychiatr Serv* 2001;52:1033-1036.
 96. Preskorn SH, Lacey RL. Polypharmacy: when is it rational? *J Psychiatr Pract* 2007;13:97-105.
 97. Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004;11:313-327.
 98. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, et al. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:133-142.
 99. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, et al. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry* 2011;168:702-708.
 100. Tani H, Uchida H, Suzuki T, Fujii Y, Mimura M. Interventions to reduce antipsychotic polypharmacy: a systematic review. *Schizophr Res* 2013;143:215-220.