

# 국내 정신분열병 환자에서 항정신병약물 장기지속형 주사제의 과거, 현재 및 향후 가능성

노 대 영<sup>1</sup> · 김 찬 형<sup>1,2</sup>

연세대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>1</sup> 의학행동과학연구소<sup>2</sup>

## The Past, Present and Future Possibility of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Korean Patients with Schizophrenia

Daeyoung Roh, MD<sup>1</sup> and Chan-Hyung Kim, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, <sup>2</sup>Institute of Behavioral Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Long-acting injectable (LAI) antipsychotics were developed to increase adherence rates in patients requiring maintenance therapy for schizophrenia. Although, evidence was established that LAIs reduce the risk of relapse and rehospitalization, they were underused or misguided by physician for bias and reluctance of patients. Prevalent uses of LAIs were hindered as well by a strict health insurance regulation in Korea. Shared decision-making by both patients and clinicians should be promoted to maximize the potential advantage of LAIs. Large clinical studies are required to develop a broader understanding about pros and cons of LAIs. Advanced and newly-developed LAIs are about to be introduced in Korea in near future and are expected to broaden the treatment choice in schizophrenia. LAIs should be considered as a valuable treatment option in facilitating relapse prevention and optimum outcome.

**Korean J Psychopharmacol 2011;22 Suppl:S64-S72**

**Key Words** Long-acting injectable antipsychotics · Schizophrenia · Adherence · Antipsychotics.

**Correspondence author:** Chan-Hyung Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Severance Mental Health Hospital, 696-6 Tanbeol-dong, Gwangju 464-100, Korea  
Tel: +82-31-760-9530, Fax: +82-31-764-8662, E-mail: spr88@yuhs.ac

### 서 론

정신분열병은 재발이 흔하고, 만성적인 경과를 보이는 질환이다. 정신분열병의 초발 환자 중 완전 회복을 하는 경우는 20%에도 미치지 못한다.<sup>1)</sup> 또한 첫 삽회에서 회복된 환자가 치료를 중단하면, 40~60%에서 재발한다고 보고되었다.<sup>2,3)</sup> 증상이 재발되면 사회적 기능, 직업으로의 복귀뿐 아니라 장기적인 회복 역시 어려워진다. 따라서 적합한 항정신병약물을 사용하고, 심리사회적 치료를 포함한 지역사회 지원을 통해 환자의 사회적응과 삶의 질을 향상시켜 장기적 복귀를 촉진함으로써 재발을 막는 것이 중요하다. 특히 정신분열병의 재발 방지에 항정신병약물의 장기지속형 주사제가 효과적인 것으로 알려지면서 지금까지 많은 논의가 진행되어 왔다.

### 정신분열병환자의 복약 충실도 문제

정신분열병의 재발 방지에 있어 항정신병약물의 유지치료가 중요하다는 점은 임상 경험과 연구를 통해 잘 알려져 있다.

충분히 복용하여 장기간 관해 상태가 유지되었다고 해도 안심할 수는 없다. 장기간 관해 상태에 있었어도, 약물치료를 중단할 경우 재발률은 약 73%에 달하였다.<sup>4)</sup> 따라서 재발 방지를 목적으로 한 장기 약물치료는 보다 강조 되고 있으며, 평생 동안 약물을 복용해야 하는 환자들도 많다.

꾸준히 약을 복용해야 하는 당위성에도 불구하고 투약을 유지하기란 어렵다. 당뇨나 고혈압 같은 만성 질환 환자들도 6개월간 투약을 유지하는 비율이 50%를 넘지 않는다는 보고를 고려한다면 병식도 부족하고 인지기능도 떨어지는 정신분열병 환자에게는 더욱 쉽지 않은 일이다. 약을 거의 먹지 않는 복약 불충실(non-adherence) 뿐 아니라 복약 처방을 따르지 않는 부분 복약 충실(partial adherence)도 문제이다.<sup>5)</sup> 여기에 치료자는 자신의 환자들의 복약 충실도를 과대평가하는 경향이 있어<sup>6)</sup> 복약 충실도를 둘러싼 혼란을 가중시킨다. 국내 정신과 의사들의 설문 결과에서도 자신들의 정신분열병 환자가 경구제로 충분한 복약 충실도를 보인다고 생각하고 있었다.<sup>7)</sup>

환자의 복약 충실도를 높이기 위해 다양한 측면에서의 접근

이 시도되어 왔다. 그러나 약물이나 질병에 대한 교육도 별다른 효용이 없었고,<sup>8)</sup> 정형 항정신병약물을 부작용이 적은 비정형약물로 교체했을 때에도 복약 충실도에 있어 큰 차이를 보이지 않았다.<sup>9)</sup> 장기지속형 주사제는 매일 약을 챙겨 먹을 필요가 없고, 안정된 혈중농도 유지와 복약 충실도를 보장할 수 있기 때문에 복약 불충실과 부분 복약 충실 문제를 해결할 수 있는 유력한 선택일 수 있다.

### 항정신병 약물 장기지속형 주사제의 개발

1950년대 chlorpromazine을 필두로 한 항정신병약물의 도입 이후로, 꾸준한 약물 유지와 복약 충실도 문제는 치료 성과의 가장 중요한 요인이 되었다. 약물의 작용 시간을 늘리기 위해 약물의 흡수를 늦추는 방법을 모색한 결과 1957년 최초로 임상 도입된 장기지속형 주사제인 fluphenazine enanthate가 개발되었다. 뒤이어 fluphenazine decanoate가 그 자리를 대신하였고, 거의 비슷한 시기에 haloperidol decanoate가 임상에 도입되었다. 이들 주사제는 공통적으로 항정신병약물에 긴사슬 지방산(long-chain fatty acid)을 붙임으로써 지용성을 높여 근주 시 확산속도를 더 늦출 수 있도록 고안되었다. 이들 약제는 정신분열병 환자의 입원 기간 단축과 더불어 재발률 감소 효과가 있음이 확인된 바 있다.<sup>10)</sup> 이들 장기지속형 주사제는 탈원화 운동에 힘입어 유럽을 중심으로 널리 사용되어 왔으나 비정형 항정신병약물이 상용화되면서 정형 약물의 단점을 극복하지 못한 한계를 드러냈다.

이후 비정형 항정신병약물인 risperidone을 기반으로 2003년에 Janssen에서 risperidone 장기지속형 주사제(리스페달콘스타<sup>®</sup>)를 출시하였다. 이 약은 이전의 에스테르화 과정 대신 Medisorb<sup>®</sup> 기술을 이용하여 활성약물이 체내에서 일정 속도로 방출되도록 만들어졌다. 약물 주입 이후 활성약물의 방출에 이르기까지 약 2주가 걸리기 때문에 약물 투여 간격은 2주로 되어 있다. 수용성 용매를 사용함으로써 기존의 지용성 제제에 비해 주사부위의 통증도 적고, 약동학적으로도 약물 전달에 있어 보다 안정적이다. 또한, 혈중농도의 변동폭이 적어 안정적인 용량 유지가 가능한 약역학적 이점 때문에 부작용 발생도 경구용 제제에 비해 상대적으로 적다. 따라서 risperidone 장기지속형 주사제는 복약 충실도가 낮은 정신분열병 환자의 재발 위험성을 낮추는 것으로 알려져 있다(Fig. 1).<sup>11)</sup>

또 다른 비정형약물 기반의 제제인 olanzapine 장기지속형 주사제는 파모익산(pamoic acid)의 염과 활성약물인 olanzapine으로 구성된 수용성인 약물이다. 약물의 반감기는 약 30일 정도로 2주에서 4주에 한 번씩 투여하게끔 되어 있다. 최근 이중 맹검 대조군 연구에서 유의한 효능이 입증되었으며,<sup>12)</sup>

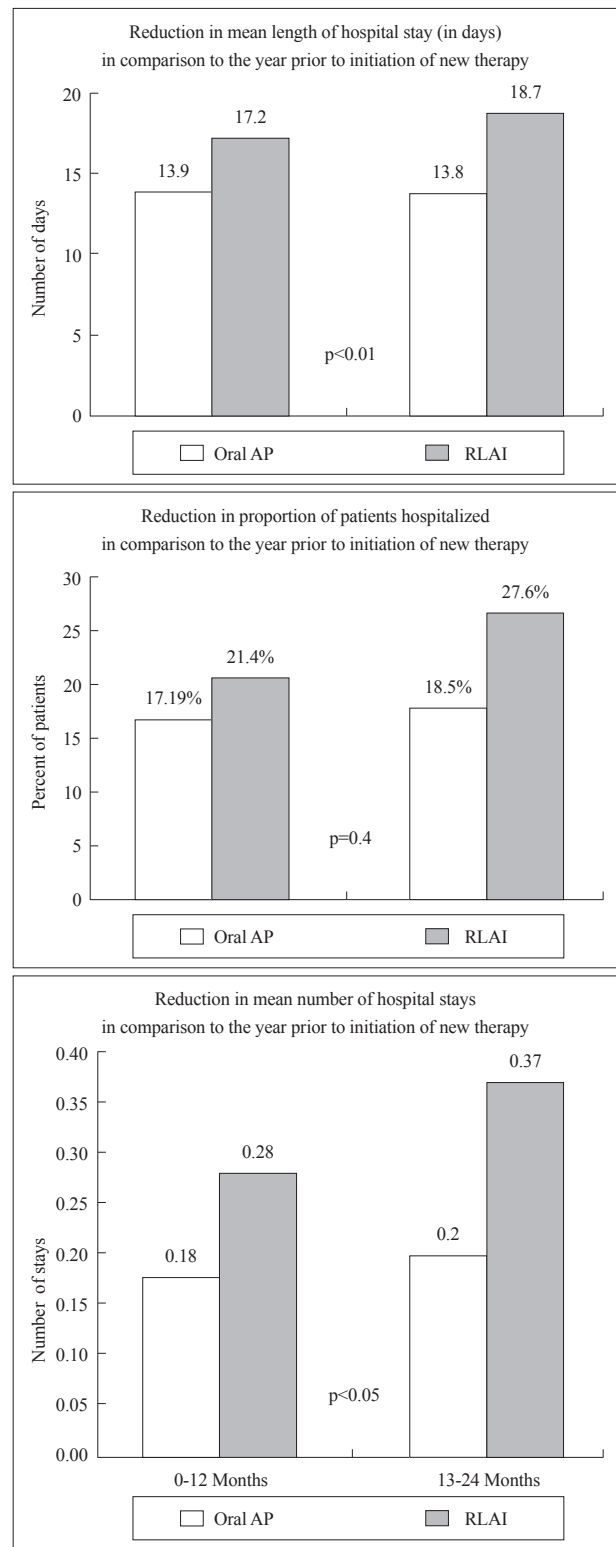


Fig. 1. Hospitalization parameters over the first and second 12 month periods after initiation of risperidone long-acting injection (RLAI) or oral antipsychotics (APs). Data are expressed in terms of changes in the percent of patients hospitalized, the mean duration of hospitalization and the number of hospitalizations, compared to the 1 year period prior to initiation of either RLAI or oral antipsychotics.<sup>11)</sup>

유지 치료에서의 효능 및 경구제제 수준의 안전성도 확인되었다.<sup>13)</sup> 그러나 주사를 맞은 후 의식을 잃을 만큼의 심각한 진정 상태가 유발되는 주사 후 섬망 진정 증후군(post-injection delirium sedation syndrome)이라는 부작용이 문제가 되기도 하였다.<sup>13)</sup> Lilly에서 개발한 이 약제는, 2008년부터 Zypadhera<sup>®</sup>란 이름으로 유럽에서 시판되기 시작했으며 Zyprexa Relprew<sup>®</sup>로 2009년 미국 FDA 승인을 받았다.

최근 새로이 개발된 paliperidone palmitate 성분의 장기지속형 주사제로 인베가 서스티나<sup>®</sup>가 있다. 이 약제는 2009년 새로이 미국 FDA의 인가를 받았으며, 기존의 리스페달콘스타<sup>®</sup>와는 달리 NanoCrystal<sup>®</sup> 기술을 사용하여 수용성을 보다 증가시키고 주사직전 현탁액을 제조할 필요가 없도록 개선되었다. 좀 더 가는 주사바늘을 사용할 수 있고, 삼각근과 둔부근 중 선택하여 투약이 가능함은 물론, 실온보관이 가능해짐으로써 운반과 보관이 보다 용이하므로 투약 절차상의 어려움이 줄어들었다. 무엇보다 4주에 한번 투약이 가능하여 투약 간격 등에 좀 더 융통성을 발휘할 수 있을 것으로 기대되는 제제이다. 이미 여러 기관에서 시행한 무작위 이중 맹검 연구 등<sup>14,15)</sup>에서 급성기 치료에서의 효능이 입증되었고, 부작용이 기존 약물보다 더 심하지 않으며, 장기적으로 유의한 재발 억제 효과가 있는 것으로 나타났다.<sup>16)</sup>

### 장기지속형 주사제의 장점 및 단점

장기지속형 주사제는 복약 충실도가 낮은 환자에게 안정되게 약물을 투여하여 보다 나은 임상적 경과를 유도하기 위해 개발된 바 있다. 그간의 연구 결과들을 근거로 얻게 된 장기지속형 주사제의 몇 가지 특징들은 임상적으로 주목해 볼 필요가 있다. 우선 장기지속형 주사제는 투약이 간편하다. 따라서 규칙적인 복약의 어려움이 있는 환자, 예를 들면, 복약을 거부하거나 병식의 부족으로 복약 충실도에 문제가 생기는 경우, 혹은 오히려 증상이 좋아져서 취업하고 있는 환자에게 유용할 수 있다. 또한 투여의 확실성이 보장되기 때문에 복약 불충실뿐 아니라 부분 복약 충실의 문제도 어느 정도 해결 수 있다. 다만 처방의 유연성이 떨어지기 때문에 주치의의 임상적 경험과 능력이 중요하다. 또한 유지치료 중에 환자가 재발하게 될 경우, '실시간(real time)'으로 복약 충실도의 문제를 확인하는 셈이 되기 때문에 재발 원인을 파악하기 쉽다. 한편, 장기지속형 주사제는 경구 제제에 비하여 혈장 농도의 예측과 안정적인 농도 유지가 가능하며, 이에 따라 부작용도 경구 제제에 비해 덜할 수 있다. 또한 장기적으로는 경구 제제보다 재발 및 재입원의 예방에 보다 효과적이다.<sup>17)</sup>

반면 장기지속형 주사제는 우선 투여량 조절이 어렵다. 투

여 후 항정 상태(steady state)에 도달하기까지 반감기의 4~5배가 걸리며, 체내의 약물이 감소하고, 소실하기까지도 수주간에서 수개월이 걸린다.<sup>18)</sup> 즉 부작용이 발생 할 경우 빠른 조치가 어려울뿐더러, 특히 급성 삽화 시 세밀한 용량조절을 통한 빠른 대처가 어렵기 때문에 경구 약제의 병용 투여를 필요로 하는 등 번거로움이 따른다. 한편, 주사제이기에 주사 부위의 발적 및 통증의 가능성 역시 불가피하다. 수용성 용매와 비정형약물을 사용한 약제가 도입되면서 상당 부분 개선되었으나, 근주 방식은 변함이 없기 때문에 약물이 피하지방이나 피부로 들어가는 경우에는 불쾌한 통증을 유발하게 된다. 이러한 몇 가지 한계에도 불구하고 장기지속형 주사제는 적절하게 사용이 될 경우, 경구 약제와는 구별되는 탁월한 효용을 지닌 약제라고 볼 수 있다.

### 외국 가이드라인에서의 장기지속형 주사제 및 사용 실태

외국의 근거 중심의 표준 치료 지침과 실제 임상 현장에서 장기지속형 주사제가 어떻게 사용되는지를 살펴보았다. 영국의 National Institute of Health and Clinical Excellence(2009) guideline에서는 급성 삽화 후 투여를 원하는 환자, 그리고 치료계획에 있어 항정신병약물에 대한 복약 불충실을 방지하는 것이 임상적으로 우선시되는 환자에 있어 장기지속형 주사제의 사용을 먼저 고려하도록 되어 있다.<sup>19)</sup> 영국의 Maudsley Prescribing Guideline(이하 MPG, 2007)에서는 2세대 항정신병약물을 투여한 뒤에도 복약 충실도가 불량인 경우 환자와 상의한 뒤에 장기지속형 주사제를 사용할 수 있다.<sup>20)</sup> 한편, 미국의 American Psychiatric Association Practice Guideline(이하 APAPG, 2004)에서 장기지속형 주사제의 투여가 권장될 때는, 복약이 불충분하거나 환자 스스로 주사제를 희망하는 경우이지만<sup>21)</sup> 급성기에서의 투여는 추천되고 있지 않았다. Texas Medication Algorithm Project(이하 TMAPTMAP, 2006)에서는 2세대 항정신병약물 중심으로 처방하되, 복약 충실도가 저하된 경우 어떤 치료단계에서도 장기지속형 주사제의 사용을 고려하도록 되어 있는 것이 특징이다.<sup>22)</sup> Expert Consensus Guideline(이하 ECG, 2003)에서는 복약 충실도 불량에 대해서 2세대 항정신병약물의 장기지속형 주사제가 우선적으로 추천된다.<sup>23)</sup> 또한 약물중독이 있는 초발 환자, 행려 환자나 그 외의 사회적인 보조가 필요한 환자, 병식이 없는 환자에게도 사용이 권장되었다. International Psychopharmacology Algorithm Project(이하 IPAP, 2004)에서도 MPG와 같이 복약을 하지 않거나 복약을 불규칙으로 하는 환자에게 대체외로 증상이 적은 2세대 항정신병약물의 장

기지속형 주사제 사용이 권장되고 있다.<sup>24)</sup>

그러나 실제 임상에서는 가이드라인에서 제시된 기준에 비해 상대적으로 덜 처방되고 있는 것으로 보인다.<sup>25,26)</sup> 장기지속형 주사제의 사용 빈도는 시간과 지역에 따라 다르다. 2세대 항정신병약물이 도입된 90년대 이후에는 장기지속형 제제의 처방이 급감하였고, 현재 미국을 비롯하여 전 세계적으로는 처방률이 약 20% 안팎인 것으로 나타났다.<sup>27,28)</sup> 국가별로 상이하지만 유럽 지역, 특히 영국은 30~40%로 좀 더 빈번하게 쓰인다. 한편 동아시아 권에서는 15.3%의 정신분열병 환자들에게 처방이 된다는 보고가 있었다.<sup>29)</sup>

## 우리나라의 장기지속형 제제 사용의 역사 및 현황

우리나라에서는 과거 정형 항정신병약물을 기반으로 한 장기지속형 주사제(depot)로서 fluphenazine decanoate, flupenthixol decanoate, haloperidol decanoate가 사용된 적이 있다. 그러나 이 중에서 현재 시판되고 있는 약물은 haloperidol decanoate가 유일하며, “할돌 데카노아스<sup>®</sup>”라는 상품명으로 사용되고 있으나 아직도 그 사용은 제한적이다. Depot만 사용되었던 1997년 당시 한 설문에서는 국내 정신과 의사 중 53.7%가 depot 사용 경험이 없었고, 경험자라고 하더라도 투약해 보았던 환자 수가 평균 7.3명에 불과했다.<sup>30)</sup> Depot는 정형 항정신병약물을 기반으로 제작됐기 때문에 이후 비정형약물이 급속히 보급되었던 점을 감안하면, 추체외로 부작용과 지연성 운동장애의 높은 위험도와 지용성 용매의 사용으로 인한 주사부위의 통증 등으로 사용에 거부감이 있을 수 밖에 없었다.

이후 등장한 리스페달 콘스타<sup>®</sup>는 비정형 항정신병약물을 기반으로 하였고, 수용성 용매를 사용했기 때문에 depot의 약점을 극복했다는 점에서 많은 주목을 받았다. 한국형 정신분열병 약물치료 알고리즘의 2006년 개정판에서는 환자의 복약 불충실로 치료 반응을 보이지 않는 경우, 어떤 단계에서든지 비정형 항정신병약물의 장기지속형 제제를 사용할 수 있도록 명시하였다.<sup>31)</sup> 리스페달 콘스타<sup>®</sup>는 2005년부터 국내 처방이 시작되어 현재는 25 mg, 37.5 mg의 제제가 시판 중에 있다. 도입 당시 시장 진입에 어려움이 있었고, 보험 적용 기준도 까다로워 어려움을 겪었으나 현재는 초기에 비해서는 사용이 비교적 손쉬워졌다.<sup>32)</sup> 현재 국내에서 리스페달 콘스타<sup>®</sup>는 그동안 경구용 약제를 투여하여 안정적인 투여용량이 정해진 환자 중, “약물복용에 대한 복약 충실도가 낮아 자주 재발하거나 증상이 악화되는 환자들 중 주사제의 투여로 재발률을 감소시키거나 증상을 현저히 호전시킬 수 있는 경우”

에 급여를 인정받는다. 그러나 협의의 복약 충실도의 개념으로 인하여, 현재의 의료보험 적용기준도 재발과 복약 불충실의 경험이 있어야 리스페달 콘스타<sup>®</sup>를 사용할 수 있으며, 경구용 약물을 투여하지 못할 상황에서의 복약 충실도는 고려되지 않고 있다. 리스페달 콘스타<sup>®</sup>는 depot의 몇몇 단점들이 개선되었음에도 불구하고 국내에서는 depot만 사용하던 당시에 비해 큰 변화를 가져오지 못했으며, 아직까지 기대만큼 처방률이 높지 않은 실정이다. 2009년의 조사에 따르면, 지난 1년간 한 번도 장기지속형 제제를 사용하지 않은 정신과 의사가 18.2%에 달했으며, 사용했다고 하더라도 처방한 환자 수가 20명을 넘는 의사는 5.7%에 불과했다.<sup>7)</sup>

## 국내 제한적인 사용의 원인

현재까지 장기지속형 주사제가 국내의 정신분열병 등의 치료에 있어서 중심적인 역할을 하지 못한 데에는 몇 가지 고려해야 할 점들이 있다.

### 까다로운 보험 기준 및 고가의 약제 가격

우선은 장기지속형 주사제는 보험 기준이 엄격하고, 투약 시 서류 절차를 추가로 필요로 하는 등 다른 경구용 제제에 비해 제도적으로 사용이 까다롭게 되어 있다. 실제 국내 정신과 의사를 대상으로 한 설문 조사에서도 70%의 응답자가 비정형 약물의 경우 장기지속형 주사제의 처방을 기피하는 주요한 원인으로 ‘까다로운 보험 기준’을 들었다.<sup>7)</sup> 또한 보험이 적용되더라도 경구용 제제에 비해 높은 치료비용 또한 걸림돌이 되고 있다. 환자 및 보호자 1,305명을 대상으로 한 조사 결과, 비정형 항정신병약물의 장기지속형 주사제를 선호하지 않는 가장 큰 이유로 ‘약제 가격에 대한 부담’을 들었으며,<sup>33)</sup> 이는 당해 설문조사에서 장기지속형 주사제의 존재를 모르는 응답자의 비율이 높은 이유로도 제기되었다. 국내의 많은 정신분열병 환자들은 의료 급여의 비율이 높고, 사회경제적인 어려움이 많다. 따라서 리스페달 콘스타<sup>®</sup>와 같이 가격이 높고 새롭게 도입된 약제일수록 그 혜택을 받기 어려운 게 국내 정신의료의 현실이다. 이는 paliperidone 성분의 장기지속형 주사제와 같이 향후 새로이 도입 예정인 몇 가지 약제들도 반드시 극복해야 할 과제이다.

### 장기지속형 주사제에 대한 몇 가지 오해들

현재 정신 의료의 흐름은 강제적 입원이나 격리 구속의 최소화를 위한 방향으로 가고 있다. 특히 정신질환 환자에 대한 인권에 관한 관심과 우려가 커지면서, 정신과 의사 스스로가 치료의 선택에 있어 위축되어가는 게 사실이다. 정맥 및 근육

내 투여 등의 주사제 사용이나 강제적 약물 투여도 가능한 한 최소화하려는 추세이다. 항정신병약물의 장기지속형 주사제의 경우도 비슷한 맥락에서 다루어지는 듯하다. 장기지속형 주사제는 수 시간 또는 수 일에 불과한 경구제와는 달리 반감기가 최소한 2주에서 3주에 이른다. 따라서 환자가 치료 중에 투약을 중단하기를 원할 때 약물이 쉽게 체내에서 제거되지 못하므로, 치료 선택에 있어 환자의 자발적 행동(voluntarism)이 제한을 받지 모른다는 우려의 시선이 있다.<sup>34)</sup> 기본적으로 주사제에 대한 막연한 거부감은 정신 의료에서만만의 문제는 아니며, 의료 전반의 보편적인 현상으로 보인다.<sup>35,36)</sup> 한편으로 주사제의 사용은 환자와 치료자의 관계를 훼손할 수 있고, 환자 스스로 통제력의 상실이나 자존감의 손상으로 받아들일 것이라는 걱정도 있다. 그러나 장기지속형 주사제에 대한 이러한 경계심은 다소 지나친 면이 있다. 환자들의 만족도를 조사한 여러 연구들의 공통적인 결과에 따르면, 실제로 많은 환자들은 장기지속형 주사제를 긍정적으로 평가하며 경구 제제보다도 선호하는 것으로 나타났다.<sup>37)</sup> 그 중 Jacobsson 등<sup>38)</sup>은 환자가 장기지속형 주사제를 선호하는 이유는 주로 “잊어버리는 위험(risk of forgetting)”이 줄어들고, 환자의 관점에서 “보다 효과적(more effective)”이라고 느끼기 때문이라고 하였다. 또한 장기지속형 주사제 사용에 확신이 없는 94명의 환자를 대상으로 한 연구에서 87%의 환자들이 약제의 장점과 단점 등을 교육 받은 후에는 장기지속형 주사제 처방을 계속 받기를 원하였다.<sup>39)</sup> 장기지속형 주사제를 실제로 사용하는 환자는 이를 재발과 입원의 위험에서 보호를 받을 수 있는 “안전망(safety net)”으로 여긴다는 보고도 있다.<sup>40)</sup> 반면, 환자들 중 일부는 장기지속형 주사제를 강제적으로 느끼거나 무리하게 장기지속형 제제 투여를 시작한 느낌을 갖는다고 보고하고 있음을 염두에 두어야 한다.<sup>41)</sup> 하지만 장기지속형 주사제를 환자의 자발성을 제한하는 약제로 단정짓기 보다는, 실제로 많은 환자들이 사용을 원하고 또 경우에 따라 반드시 필요로 하는, 유용한 치료적인 선택으로 보는 것이 합리적일 것이다.

## 국내 장기지속형 주사제의 전망

국내에서도 폐쇄 병동의 입원 절차가 까다로워지고, 장기 재원환자 수 및 재원 일수 역시 감소하는 방향으로 국가의 정신보건정책이 바뀔 것이 확실하기 때문에 유지치료에서의 복약 충실도 향상은 더욱 중요한 이슈가 되고 있다. 또한 각종 치료 가이드라인이나 알고리즘이 보급되면서 약물치료에 대한 세계적인 흐름을 임상 현실에서도 외면할 수 없게 되었다. 이러한 변화에 발맞추어 다양한 제형을 이용한 약물의 지속

적인 주입(continuous delivery)은 보다 효율적이고 효과적인 약물의 투여를 위해 의료계 전반에서 고려되고 있다. 피임용도 외에도 고혈압약, 협심증약으로 사용되는 패치(patch)제가 도입되고 있으며,<sup>42,43)</sup> 급성 편두통을 위한 비강 분무제 및 금연용 nicotine 흡입제(inhalators) 등의 사용은 계속 늘어나고 있다.<sup>44)</sup> 한편 당뇨의 치료에 있어서도 장기지속형 제제는 이미 상당한 역할을 하고 있다.<sup>45)</sup> 이렇게 지속적인 주입을 통한 치료 및 관리는 의료계의 여러 영역에서 활발하게 일어나고 있으며, 정신과 영역에서도 예외는 아니다.

## 새로운 장기지속형 주사제의 도입

국내에서는 olanzapine 기반의 장기지속형 주사제의 도입이 진행 중에 있으며, paliperidone 기반의 인베가 서스티니<sup>®</sup>는 이미 국내 인가를 받은 상태로 시판을 앞두고 있다. 앞서 언급한 바와 같이 이들 새로운 약제들의 도입으로 그동안 매우 제한적이었던 장기지속형 주사제의 선택의 폭을 넓힐 수 있게 되었다. 또한 이들 새로운 약제는 투약 전 조제 절차가 간소화되고, 가는 주사 바늘을 사용할 수 있어 투약 절차상의 까다로운 점이 개선되었다. 또한 이들 약제 모두 투여 간격을 4주까량으로 늘일 수 있으므로 용량 조절, 또는 주사 간격 선택에 있어 보다 융통성을 발휘할 수 있을 것으로 보인다. 한 달에 한 번씩 진료를 본다는 국내에서의 임상 관행 하에 볼 때, 2주로 제한된 투여 간격은 리스페달 콘스타<sup>®</sup>의 가장 큰 약점으로 지적되곤 했다. 최근 국내 조사에서 리스페달 콘스타<sup>®</sup>를 선호하지 않는 이유로 응답자의 33.7%가 ‘14일 간격으로 외래를 방문해야 한다는 점’을 들었고, 14일 이상의 장기지속형 제제의 사용이 가능해지면 선호도의 변화가 올 것으로 예상한 바 있다.<sup>33)</sup> 한편 리스페달 콘스타<sup>®</sup>는 지난 2008년도에 둔부근 대신 어깨의 삼각근에 투여할 수 있는 새로운 제형이 출시되어 국내에도 도입된 바 있다. 이 약제는 기존의 20G가 아닌 21G의 가늘고 짧은 주사바늘을 사용하기 때문에 투여가 용이하고 환자의 통증 및 불편감도 덜 수 있어 기대를 모으고 있다.<sup>46)</sup>

## 장기지속형 주사제의 새로운 적응 기준 대두

리스페달 콘스타<sup>®</sup>는 2009년 미국 FDA가 양극성 장애 환자의 유지치료에서 단독요법 또는 다른 기분 안정제와의 병용요법으로 사용 허가를 받은 바 있다. 이미 경구용 risperidone이 2003년에 동일한 적응증에 대해 허가를 받는데다가 양극성 장애 환자는 재발이 잦고 정신분열병 환자에 비해 적극적인 라이프스타일을 지향한다는 점에서 이는 충분히 납득할 만하다.<sup>32)</sup> 국내 연구에서도 risperidone 장기지속형 주사제는 양극성 장애 환자에 있어 환자와 보호자의 만족도가 경구

약물에 비해 유의하게 높았다고 보고된 바 있다.<sup>47)</sup> 한편, 정신분열병의 초발 환자의 조기 대응 및 치료에 대한 관심이 높아지면서, 발병 초기에 장기지속형 주사제를 시작하는 것이 유용하다는 견해가 설득력을 얻고 있다. 초발 환자 50명을 대상으로 risperidone 장기지속형 주사제를 투여한 연구에서는 전체 환자의 60%가 관해 상태에 도달했으며, 2년 추적 조사 결과 1명만이 재발하는 등 높은 재발 방지 효과가 나타났다.<sup>48)</sup> 경험이 많은 임상가들은 장기지속형 주사제를 초기에 일찍 사용하여 재발 및 만성화 비율을 낮추는 인식의 전환이 필요함을 제기하였다.<sup>49)</sup> 이렇듯 장기지속형 주사제는 다양한 적응증과 임상적 상황으로 그 사용 영역을 넓혀가고 있는 추세이다.

### 장기지속형 주사제에 대한 인식의 변화

환자가 재발 후에 회복된다고 해도 재발이 반복될수록 장기적인 관해서는 더욱 어려워지게 된다. 재발에 있어 복약 불충실 및 부분 복약 충실은 가장 중요한 요인 중 하나로 여겨지고 있으며, 장기지속형 주사제는 이를 개선하기 위한 매력적인 대안이다. 그러나 환자가 주사처방을 강압적이고 침습적으로 느끼기 때문에 싫어할 것이라고 가정하고 의사 스스로 장기지속형 주사제 사용을 회피하려는 경향이 있다. 그러나 이러한 견해는 실제 상황과 상당한 차이가 있을 수 있음을 이미 앞서 언급한 바 있다. 다양한 제형의 장기지속형 주사제의 도입을 앞두고 있는 지금, 임상 현장에서는 인식의 변화가 요구되고 있다.

장기지속형 주사제의 사용에 따르는 막대한 위험을 회피하고자 충분히 기대되는 이득을 외면하고 있지는 않은지 주의할 필요가 있다. 앞서 언급한 바와 같이 정신분열병 환자의 복약 불충실은 재발 및 재입원에 가장 중요한 요소이다. 복약 불충실에 따른 재발, 재입원 및 재투약의 반복된 악순환 자체만으로 질환의 경과는 악화된다.<sup>50)</sup> 장기지속형 주사제는 용량 조절, 투약 및 관리에 있어 주의를 요하지만, 현저히 복약 충실도를 높일 수 있으며, 정신분열병 환자의 재발 및 재입원을 감소시킬 가능성이 높다.<sup>11)</sup> 따라서 환자가 궁극적으로 얻게 될 이익과 위험을 고려해 볼 때, 위험을 최대한 줄이면서 복약 충실도 향상과 재발 방지를 기한다면, 환자의 이익을 극대화할 수 있을 것이다.

국내에서 장기지속형 주사제는 투약을 거부하거나 재발을 반복한 환자에게만 사용하는 것으로 여겨져 왔다. 장기지속형 주사제는 다른 나라에서도 윤리적으로나 임상적으로도 어쩔 수 없는 경우에만 사용하는 최후의 수단(last resort)으로 생각되어져 온 게 사실이다.<sup>51)</sup> 그러나 이는 치료 선택의 폭이 많지 않은 정신분열병 환자 입장에서는 공평하지 못한 상황일 수 있다. 환자가 약물 치료를 그만둘 권리도 존중해야 하겠

지만, 언제든지 적절한 항정신병약물 치료를 안내 받고 선택할 수 있는 권리 역시 중요하다. 위험성에 대한 편견 때문에 장기지속형 주사제를 제때 사용해 볼 기회조차 제공받지 못한다면, 보호(protective)가 아닌 차별(discriminative)이 될 소지가 있다.<sup>52)</sup> 약제 및 제형을 새로이 개발하려는 노력도 중요하지만, 현재 우리가 가지고 있는 다양한 형태의 약물에도 꾸준히 관심을 갖고, 환자에게 충분한 기회를 제공하는 것도 이에 못지않다.

## 향후 정신 의료의 방향

### 공통의 의사결정과 치료적 선택

처방 약제를 정하고 약물을 유지하는 것은 의료진과 환자라는 두 전문가가 공통의 정보를 공유하여 최적의 치료 계획을 세우는 공통의 의사결정 과정이다.<sup>53)</sup> 어떤 전문가들은 치료약을 결정하고 유지하는 과정이 환자와 의사가 협력하여 이루어지지 않는다면 임상 결과가 호전될 수 없다고 주장한다.<sup>54,55)</sup> 사실 대부분 정신 보건 의료 종사자들은 언제나 환자 중심의 입장에서 일한다고 항변한다. 그러나 현실은 늘 그렇지 않다. 환자 입장에서는 자신이 중요한 치료적 의사 결정에 참여하지 못하는 것으로 느끼는 경우가 더 많다.<sup>56)</sup> 또한 정신분열병 환자 스스로는 투약 유지 여부를 결정하는 가장 큰 요인을 약물의 효능(efficacy)이라고 보았으나, 치료자는 오히려 약물의 부작용이라고 보고하기도 하였다.<sup>57)</sup> 이렇듯 치료자가 환자의 약물에 대한 생각을 정확하게 이해하기란 쉽지 않고, 늘 오해의 소지가 있다. 장기지속형 주사제는 의사와 환자가 함께 상의해야 할 중요한 치료적 선택이다. 따라서 치료자가 막연히 추정하기보다는 환자에게 약제에 대한 정보와 장점 및 단점을 명확하게 알려주고 환자의 의사를 직접 확인하는 것이 중요하다. 장기지속형 주사제는 특히 환자의 입장에서 강제성이 있다고 오해하기 쉽기 때문에 명쾌한 의사 소통 과정이 더욱 요구된다.

한편으로 우리나라의 치료진은 이 과정을 특히 신중하게 접근할 필요가 있다. 문화적인 배경의 차이로 인해서 국내 환자들은 외국 환자들에 비해 의사의 권위를 잘 거절하지 못하거나, 국내 의사들은 치료 방법을 고를 때 외국 의사보다 환자의 선택권을 덜 반영하지 않을 수도 있기 때문이다.<sup>7)</sup> 따라서 환자와 치료자가 동등한 입장에서 치료에 관한 격정에 대해 쉽게 꺼내어 놓을 수 있고, 치료와 관련된 의문을 함께 탐색할 수 있는 진료 문화 또는 분위기를 만드는 것이 선행되어야 한다. 치료자는 환자를 존중하고 공감하려는 입장을 견지해야 하며, 치료 시 항상 환자 건강 상태 전반과 사회적 기능을 함께 고려해야 할 것이다.

### 치료진의 책임의식

장기지속형 주사제를 사용하는 것은, 주치의의 입장에서는 경구약을 쓸 때보다 환자 측에 한발 다가 그 환자의 유지치료에 적극적인 관여를 표명했다고 볼 수 있다. 장기지속형 주사제는 일단 투여를 시작한 이후에는 생략하는 일도 있을 수 없고, 투여량 조절도 즉시 이루어지는 것은 아니므로 주치의는 경구약을 쓸 때보다 치료에 대한 큰 책임감을 가질 수밖에 없다. 이것이 일부의 임상가가 장기지속형 주사제를 꺼려하는 이유 중 하나가 될 수도 있다.<sup>58)</sup> 하지만 이런 책임의식은 임상가에게는 충분히 요구될 수 있는 수준으로 그만큼 치료 경과에 대해 꾸준히 관심을 갖고 모니터링을 해야 한다. 또한 잊지 말아야 할 것은 장기지속형 주사제 자체가 복약 충실도를 보장하지 못한다는 점이다. 실제 임상에서는 장기지속형 주사제로 치료를 받는 동안에도 어느 순간에는 여전히 상당수의 환자들이 치료를 중단한다.<sup>59)</sup> 따라서 장기지속형 주사제의 사용만으로 복약 충실도를 무조건 낙관하기보다는 면밀하게 환자의 복약 충실 여부를 확인하고 평가할 필요가 있다.

### 임상 경험의 공유와 연구

장기지속형 주사제가 도입된 지 50여 년이 넘었으나 이에 대한 연구는 여전히 제한적이다. 기존의 연구들도 경구 약제와의 이중 맹검 대조군 연구가 제대로 시행되지 못해 그 결과를 충분히 신뢰하기 어려운 경우가 많다.<sup>59)</sup> 또한 발병 초기에 주사제를 투여했을 경우 복약 충실도의 향상이 질병의 경과를 정말로 바꾸는지, 치료 저항성 환자에 있어 주사제가 clozapine보다 효과가 좋은지 등과 같이 여전히 실제 임상 현장에서 흔히 마주하게 되는 문제들에 대한 명확한 해답을 얻지 못했다. 따라서 약제 사용과 관련된 임상 경험의 활발한 공유와 토론 그리고 연구가 절실하다. 현재까지 장기지속형 주사제는 종류도 적고 투여 용량도 다양하지 못함에도 대부분의 임상 데이터는 서구인들을 대상으로 한 결과에 국한되어 있다. 국내 환자는 서양인보다 체구가 작고 체지방 비율도 다르며 대사 능력이 상이한 만큼, 이들을 대상으로 한 임상 연구와 데이터가 축적이 된다면, 이 약제의 사용을 낮설게 느끼는 이들에게 도움이 될 것이다.

### 보험 기준의 완화 및 약제 비용의 현실화

또한 까다로운 보험 기준은 앞서 언급했던 것처럼 임상에서 장기지속형 주사제의 사용을 주저하게 만드는 가장 큰 원인으로 보고된 바 있다. 리스페달 콘스타<sup>®</sup>의 경우, 이미 의학 적 근거가 충분히 확보된 만큼, 보다 다양한 경과 중에서도 치료자 및 환자가 편리하게 선택할 수 있도록 보험 적용 기준

이 완화될 필요가 있다. 첫 발병인 환자가 급성 증상이 회복되었을 때나, 부분 복약 충실이 의심되어 증상 호전이 없을 때, 또는 직장 및 학교에 나가느라 규칙적인 복약이 어려운 경우 등이 추가적인 적용 기준의 예이다. 이는 인베가 서스티나<sup>®</sup>와 같이 새로 도입될 약제의 경우도 마찬가지이다. 물론 다양한 임상 경과에 따른 약제의 임상적 유용성을 확인하는 연구도 뒷받침되어야 한다. 한편으로는 제약회사도 국내의 여건을 고려한 약가의 현실화를 통해 환자에게 약제 사용의 경제적인 문턱을 낮추도록 노력해야 한다.

## 결 론

정신분열병 환자의 재발을 방지하기 위해 항정신병약물의 유지치료는 무엇보다 중요하다. 유지치료의 관건인 복약 충실도를 개선하기 위해 1960년대부터 항정신병약물의 장기지속형 주사제가 도입되었다. 장기지속형 주사제의 적절한 사용에 대한 폭넓은 합의를 얻기 위해서는 아직도 많은 연구와 논의가 필요하다. 그러나 국내에서 장기지속형 주사제에 대한 의사와 환자의 편견과 오해는 치료를 위한 합리적인 의사결정을 저해한 측면이 있다. 복약 불충실과 연관된 개인적인 고통, 가족들의 부담, 사회적 경비, 그리고 이어지는 재발을 고려해 볼 때, 장기지속형 주사제의 임상적 유용성을 재평가할 필요가 있다. 특히 국내에서 새로운 비정형 항정신병약물 기반의 장기지속형 주사제의 도입을 앞두고 그 활용에 대한 기대가 높아지고 있다. 장기지속형 주사제는 정신분열병 치료의 큰 장애였던 복약 불충실 문제를 개선시킬 유력한 대안이 될 수 있으므로 국내의 임상가들도 이를 중요한 치료 전략의 하나로써 신중하게 고려해야 한다.

**중심 단어:** 항정신병약물 장기지속형 주사제 · 항정신병약물 · 장기지속형 주사제 · 정신분열병.

### Acknowledgments

이 연구에 도움을 주신 분들께 감사드립니다.

### REFERENCES

1. Cannon M, Jones P. *Schizophrenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:604-613.
2. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, et al. *Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. Am J Psychiatry* 2001; 158:1835-1842.
3. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. *A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. Br J Psychiatry* 1986;148:120-127.
4. Kissling W. *Ideal and reality of neuroleptic relapse prevention. Br J Psychiatry Suppl* 1992:133-139.
5. Keith SJ, Kane JM. *Partial compliance and patient consequences in*

- schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1308-1315.
6. Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S. *Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. J Clin Psychiatry* 2006;67:1948-1953.
  7. Park H, Bae SM, Ryou JH, Kim SI, Lim WJ. *Attitudes of Korean Psychiatrists Toward Treatment Long-acting Injectable Antipsychotic. Korean Neuropsychiatr Assoc* 2009;48:182-189.
  8. Zygmont A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. *Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. Am J Psychiatry* 2002;159:1653-1664.
  9. Menzin J, Boulanger L, Friedman M, Mackell J, Lloyd JR. *Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid program. Psychiatr Serv* 2003;54:719-723.
  10. Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, Blake L, Metalon L [corrected to Matalon L. *Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. Drugs* 1994;47:741-773.
  11. Olivares JM, Rodriguez-Morales A, Diels J, Povey M, Jacobs A, Zhao Z, et al. *Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR). Eur Psychiatry* 2009;24:287-296.
  12. Lauriello J, Lambert T, Andersen S, Lin D, Taylor CC, McDonnell D. *An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry* 2008;69:790-799.
  13. Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, et al. *Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry* 2010;167:181-189.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken 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.
  17. Love RC. *Strategies for increasing treatment compliance: the role of long-acting antipsychotics. Am J Health Syst Pharm* 2002;59:S10-S15.
  18. Knox ED, Stimmel GL. *Clinical review of a long-acting, injectable formulation of risperidone. Clin Ther* 2004;26:1994-2002.
  19. NICE. *Schizophrenia, Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). London: National Institute for clinical Excellence* 2009.
  20. Taylor D, Paton C, Kerwin R. *The Maudsley prescribing guidelines Informa Healthcare*;2007
  21. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
  22. 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.
  23. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. *The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 12:5-19.
  24. The International Psychopharmacology Algorithm Project In; 2004. p. <http://www.ipap.org/schiz/index.php>.
  25. Glazer WM. *Behav Healthc.* 2007 May;27:44-6. *Behav Healthc* 2007;27:44-46.
  26. Kane JM, Garcia-Ribera C. *Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S63-S67.
  27. Barnes TR, Paton C, Hancock E, Cavanagh MR, Taylor D, Lelliott P; et al. *Screening for the metabolic syndrome in community psychiatric patients prescribed antipsychotics: a quality improvement programme. Acta Psychiatr Scand* 2008;118:26-33.
  28. Nasrallah HA. *The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era. Acta Psychiatr Scand* 2007;115:260-267.
  29. Sim K, Su A, Ungvari GS, Fujii S, Yang SY, Chong MY, et al. *Depot antipsychotic use in schizophrenia: an East Asian perspective. Hum Psychopharmacol* 2004;19:103-109.
  30. Kim B, Kang Y, Hong K, Yu B, Kim P. *Antipsychotics Maintenance Therapy of Schizophrenic Patients: a Survey on the Psychiatrists' Practice in Extended Seoul Metropolitan Areas. J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997;36:43-64.
  31. Bae SO, Ahn YM, Kwon JS, Bahk WM, Kang DY, Kee BS, et al. *The Feasibility Test of Korean Medication Algorithm for the Treatment with Schizophrenic Patients (I): Analysis Focusing on the Effectiveness of Treatment. Korean J Psychopharmacol* 2006;17:24-34.
  32. 김용식, 안용민, 정성훈. *리스페리돈 장기지속형 주사제 임상사용의 실제. 서울: 서울대학교출판문화원* 2010.
  33. Lee J, Chung E, Chang A. *A Survey on the Recognition of Injectable Antipsychotics. Journal of Clinical Research* 2009:1-11.
  34. Roberts LW, Geppert CM. *Ethical use of long-acting medications in the treatment of severe and persistent mental illnesses. Compr Psychiatry* 2004;45:161-167.
  35. Damgé C, Socha M, Ubrich N, Maincent P. *Poly (epsilon-caprolactone)/eudragit nanoparticles for oral delivery of aspart-insulin in the treatment of diabetes. J Pharm Sci* 2010;99:879-889.
  36. Elsayed A, Remawi MA, Qinna N, Farouk A, Badwan A. *Formulation and characterization of an oily-based system for oral delivery of insulin. Eur J Pharm Biopharm* 2009;73:269-279.
  37. Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. *Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. Br J Psychiatry* 2001;179:300-307.
  38. Jacobsson L, Odling H. [Psychological aspects of depot treatment of schizophrenic syndromes]. *Lakartidningen* 1980;77:3522-3526.
  39. Bunn MH, O'Connor AM, Tansey MS, Jones BD, Stinson LE. *Characteristics of clients with schizophrenia who express certainty or uncertainty about continuing treatment with depot neuroleptic medication. Arch Psychiatr Nurs* 1997;11:238-248.
  40. Svedberg B, Backenroth-Ohsako G, Lützen K. *On the path to recovery: patients' experiences of treatment with long-acting injections of antipsychotic medication. Int J Ment Health Nurs* 2003;12:110-118.
  41. Heres S, Schmitz FS, Leucht S, Pajonk FG. *The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:275-282.
  42. Kaunitz AM. *Long-acting contraceptive options. Int J Fertil Menopausal Stud* 1996;41:69-76.
  43. Frishman WH, Sherman D, Feinfeld DA. *Innovative drug delivery systems in cardiovascular medicine: nifedipine-GITS and clonidine-TTS. Cardiol Clin* 1987;5:703-716.
  44. Diener HC, Limmroth V. *Acute management of migraine: triptans and beyond. Curr Opin Neurol* 1999;12:261-267.
  45. Gerich JE. *Novel insulins: expanding options in diabetes management. Am J Med* 2002;113:308-316.
  46. Saxena A, Grace J, Olympia JL, Trigoboff E, Watson T, Cushman S, et al. *Risperidone long-acting injections: successful alternative deltoid muscle injections for refractory schizophrenia. Psychiatry (Edmont)*

- 2008;5:40-42.
47. Han C, Lee MS, Pae CU, Ko YH, Patkar AA, Jung IK. *Usefulness of long-acting injectable risperidone during 12-month maintenance therapy of bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1219-1223.
  48. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J. *Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:325-331.
  49. Chue P, Emsley R. *Long-acting formulations of atypical antipsychotics: time to reconsider when to introduce depot antipsychotics. CNS Drugs* 2007;21:441-448.
  50. Linszen D, Dingemans P, Lenior M. *Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. Schizophr Res* 2001;51:55-61.
  51. Anderson D, Leadbetter A, Williams B. *In defence of the depot clinic: The consumers' opinion. Psychiatric Bulletin* 1989;13:177.
  52. Glazer WM, Kane JM. *Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. J Clin Psychiatry* 1992;53:426-433.
  53. Gray R, Spilling R, Burgess D, Newey T. *Antipsychotic long-acting injections in clinical practice: medication management and patient choice. Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S51-S56.
  54. Gray R, Wykes T, Edmonds M, Leese M, Gournay K. *Effect of a medication management training package for nurses on clinical outcomes for patients with schizophrenia: cluster randomised controlled trial. Br J Psychiatry* 2004;185:157-162.
  55. Gray R, Leese M, Bindman J, Becker T, Burti L, David A, et al. *Adherence therapy for people with schizophrenia. European multicentre randomised controlled trial. Br J Psychiatry* 2006;189:508-514.
  56. Gray R, Rofail D, Allen J, Newey T. *A survey of patient satisfaction with and subjective experiences of treatment with antipsychotic medication. J Adv Nurs* 2005;52:31-37.
  57. Kikkert MJ, Schene AH, Koeter MW, Robson D, Born A, Helm H, et al. *Medication adherence in schizophrenia: exploring patients', carers' and professionals' views. Schizophr Bull* 2006;32:786-794.
  58. Fujii Y. *Long-acting injection master book. 1st ed. Tokyo: Aruta Shuppan;2010.*
  59. Agid O, Foussias G, Remington G. *Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: their role in relapse prevention. Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2301-2317.