

‘2019 한국형 조현병 약물치료 지침서’에 따른 조현병에서 동반증상 및 부작용의 치료

서울대학교병원 교육인재개발실,¹ 서울대학교 의과대학 연건학생지원센터,² 국민건강보험공단 일산병원 정신건강의학과,³ 국립정신건강센터 성인정신과,⁴ 건국대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,⁵ 경북대학교 의과대학 정신건강의학교실,⁶ 인제대학교 의과대학 정신건강의학교실,⁷ 한양대학교 구리병원 정신건강의학과,⁸ 연세대학교 의과대학 정신건강의학교실,⁹ 전북대학교 의과대학 정신건강의학교실¹⁰
 윤제연^{1,2} · 이정석³ · 강시현⁴ · 남범우⁵ · 이승재⁶ · 이승환⁷ · 최준호⁸ · 김찬형⁹ · 정영철¹⁰

Korean Treatment Guideline on Pharmacotherapy of Co-existing Symptoms and Antipsychotics-related Side Effects in Patients with Schizophrenia

Je-Yeon Yun, MD, PhD^{1,2}, Jung Suk Lee, MD, PhD³, Shi Hyun Kang, MD, PhD⁴,
 Beomwoo Nam, MD, PhD⁵, Seung Jae Lee, MD, PhD⁶, Seung-Hwan Lee, MD, PhD⁷,
 Joonho Choi, MD, PhD⁸, Chan-Hyung Kim, MD, PhD⁹, and Young-Chul Chung, MD, PhD¹⁰

¹Seoul National University Hospital, Seoul,

²Yeongeon Student Support Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

³Department of Psychiatry, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang,

⁴Adult Psychiatry, Division of Medical Services, National Center for Mental Health, Seoul,

⁵Department of Psychiatry, School of Medicine, Konkuk University, Chungju,

⁶Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu,

⁷Department of Psychiatry, Inje University, Ilsan-Paik Hospital, Goyang,

⁸Department of Psychiatry, Hanyang University Guri Hospital, Guri,

⁹Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

¹⁰Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Objectives: The current study covers a secondary revision of the guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia issued by the Korean Medication Algorithm for Schizophrenia (KMAP-SCZ) 2001, specifically for co-existing symptoms and antipsychotics-related side-effects in schizophrenia patients.

Methods: An expert consensus regarding the strategies of pharmacotherapy for positive symptoms of schizophrenia, co-existing symptoms of schizophrenia, and side-effect of antipsychotics in patients with schizophrenia was retrieved by responses obtained using a 30-item questionnaire.

Results: For the co-existing symptoms, agitation could be treated with oral or intramuscular injection of benzodiazepine or antipsychotics; depressive symptoms with atypical antipsychotics and adjunctive use of antidepressant; obsessive-compulsive symptoms with selective serotonin reuptake inhibitors and antipsychotics other than clozapine and olanzapine; negative symptoms with atypical antipsychotics or antidepressants; higher risk of suicide with clozapine; comorbid substance abuse with use of naltrexone or bupropion/varenicline, respectively. For the antipsychotics-related side effects, anticholinergics (extrapyramidal symptom), propranolol and benzodiazepine (akathisia), topiramate or metformin (weight gain), change of antipsychotics to aripiprazole (hyperprolactinemia and prolonged QTc) or clozapine (tardive dyskinesia) could be used.

Conclusion: Updated pharmacotherapy strategies for co-existing symptoms and antipsychotics-related side effects in schizophrenia patients as presented in KMAP-SCZ 2019 could help effective clinical decision making of psychiatrists as a preferable option. (Korean J Schizophr Res 2019;22:21-33)

Key Words: Antipsychotics-related Side effects · Co-existing symptoms · Schizophrenia · 2019 Korean Medication Algorithm for Schizophrenia.

Received: August 4, 2019 / Revised: September 3, 2019 / Accepted: September 3, 2019

Address for correspondence: Young-Chul Chung, Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeon-gu 54907, Korea

Tel: 063-250-2185, Fax: 063-275-3157, E-mail: chungyc@jbnu.ac.kr

서 론

전세계적으로 정신약물학의 발전이 계속 이루어지면서, 국외에서는 정신질환의 약물치료에 대한 임상 지침서나 알고리즘이 활발히 개발되고 지속적으로 개정되어 왔다. 이러한 흐름 속에서 특히 국내 현실에 맞는 정신질환 약물치료의 한국형 치료지침의 개발 필요성을 실감한 대한정신약물학회는, 지난 2001년 대한조현병학회와 공동으로 주요 정신질환의 약물치료에 대한 한국형 알고리즘 프로젝트(Korean Medication Algorithm Project for Major Psychiatric Disorders, KMAP)^{1,2)}를 시작하였다. 이는 약물반응의 인종간 차이 및 서로 다른 국가 간의 사회경제적 여건의 차이 등을 반영한 한국형 약물치료 알고리즘의 개발을 통하여, 한국의 정신과 의사들에게 정신질환 환자 치료를 위한 최선의 치료지침과 더불어 국내 임상약물 연구의 방향을 제시하기 위함이다.

KMAP개발의 주요 원칙은 다음과 같다. 첫째, 조현병 환자의 증상 개선과 삶의 질 향상을 우선적으로 지향한다. 조현병 환자의 치료약물 선택은 우선적으로 현재 환자의 증상 및 과거병력 등 임상요인에 기반하여 이루어지게 되지만, 경우에 따라 환자의 경제적 상태 등 현실적인 측면에 대한 고려도 요구된다. 하지만 또한, 지나치게 현실적인 측면만을 강조한다면 임상가로서 환자를 위한 최적의 치료를 제공한다는 근본 목표에서 벗어나게 될 수도 있다. 따라서 본 알고리즘은 ‘최선의 치료’를 그 목표로 지향하며, 이로부터 크게 벗어나지 않는 범위 안에서 ‘현실 상황’을 반영하고자 노력하였다. 둘째, 본 조현병 약물치료 지침은 임상가의 자율적인 판단을 구속하는 근거로 오용되어서는 안 된다. 이는 존재 가능한 모든 임상상황이 본 알고리즘에서 다루어질 수 없는 한계를 고려한 것이며, 또한 본 조현병 약물치료 알고리즘의 목적이 임상의로 하여금 이를 전적으로 따르게 하는 것이 아닌, 이를 기초로 하여 각 환자에 맞는 치료전략을 수립하는데 도움을 주고자 함에 있기 때문이다. 셋째, 본 알고리즘은 한국형 조현병 약물치료 지침의 최종판이 아니며, 향후 전세계적인 정신약물학의 발전에 따라 그 궤를 같이한 지속적 개정을 요한다. 즉 지속적으로 국내에 새로운 약물이 도입되고 이에 대한 치료경험과 연구결과가 축적되고 있다. 본 알고리즘에서 권고하는 사항들은 2019년 개발 당시까지의 임상경험과 연구결과만을 포함하고 있으므로, 향후 지속적인 개정작업을 통해 시대에 뒤떨어지지 않으려 노력할 것이다. 넷째, 치료환경이 바뀌어도 각 환자가 일관된 치료를 받을 수 있어야 한다. 알고리즘은 비교적 표준화된 치료방침을 제공하기에, 환자가 알고리즘에 근거한 치료를 받는다면, 비록 담당의사

나 치료환경이 바뀐다 하여도 비교적 일관된 치료의 유지 지속이 가능할 것이다.

2001년 발표된 한국형 조현병 약물치료 알고리즘 초판과 2006년의 개정판은, 외국의 임상지침서와 국내의 약물연구 결과 및 전문가 대상 설문조사를 기반으로 만들어진 내용을 담고 있다.³⁻⁵⁾ 지난 2006년 개정판 발표 이후, Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness (CATIE), Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS), European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) 등 대규모 임상연구들의 결과가 발표되었고,⁶⁻¹¹⁾ 이를 반영하여 여러 국외 임상지침서들의 개정이 시행되었다. 뿐만 아니라, 새로운 항정신병약물이 개발되었으며 장기지속형 주사제의 정신증 초발환자에 대한 적용을 지지하는 연구들도 발표되었다.¹²⁻¹⁵⁾ 이에, 관련학회인 대한조현병학회와 대한정신약물학회는 공동으로 한국형 조현병 약물치료 알고리즘의 개정작업에 착수하였다. 2017년 9월 개정 실무위원회에서 초안을 완성하였고 검토위원회 의견수렴을 위한 설문조사가 이루어졌으며, 수렴된 결과를 바탕으로 2018년 4월 20일 대한신경정신의학회 춘계학술대회 심포지움을 통하여 ‘한국판 조현병 약물치료 알고리즘 3판 개발을 위한 공청회’를 시행하였다. 공청회에서 제기된 여러 가지 제안들을 실무위원회에서 재검토하였고 이를 반영한 본 2019년 개정판이 나오게 되었다. 2019년 발표된 한국형 조현병 약물치료 알고리즘 개정판의 내용들은 1) 정신병 증상에 대한 항정신병 약물 치료 알고리즘, 2) 동반증상에 대한 치료 알고리즘, 3) 항정신병약물 사용에 의한 부작용의 치료 알고리즘, 3가지 영역으로 구성되어 있다. 이 중에서 가장 중심이 되는, 정신병 증상에 대한 항정신병약물 알고리즘은, 총 5단계의 항정신병약물 치료단계로 구성되어 있으며 원칙적으로 단일 약물치료를 우선으로 하였다. 제1단계에서는 비정형 항정신병약물을 사용하도록 하였고, 제2단계에서는 정형 또는 비정형 항정신병약물을 사용하도록 하였다. 제3단계에서는 클로자핀을 사용하며, 제4단계는 클로자핀과 강화제의 병용, 제5단계는 항정신병약물의 병용치료 단계이다. 각 단계별로 ‘주요 판단시점’을 정하여 임상가가 약물치료의 방향을 결정하는 기준으로 삼도록 하였다. 하지만 되도록 임상 의의 판단을 제한하지 않기 위해서 각 단계별로 여러 가지 선택사항을 두었고 임상가의 판단에 따라 치료 단계를 건너뛸 수 있도록 하였다.

본 종설에서는 2019년 발표된 한국형 조현병 약물치료 알고리즘 개정판의 내용 중, 조현병 동반증상에 대한 치료 알고리즘 및, 항정신병약물 사용에 의한 부작용의 치료 알고리즘을 소개하고자 한다. 조현병 동반증상으로는 초조 흥분, 우

울, 강박증상, 음성증상, 반복적인 자살행동 및 자살위험, 약물 남용 등의 6개 항목을 선정하였는데, 지난 2006년 개정판과 비교하여, 조현병 동반증상의 경우 최근에 관심이 높아진 음성증상, 자살, 약물남용의 항목을 추가하였다. 또한 항정신병약물 사용에 의한 부작용의 경우 추체외로증상, 좌불안석증, 지속적인 고프로락틴혈증 관련 부작용, 항정신병약물 악성 증후군, 심한 지연성 이상운동, 극심한 체중 증가, 당 대사 및 지질 대사의 심각한 이상, 심혈관계 부작용 및 QTc 간격의 연장 등 8개 항목을 선정하였다. 또한 이들 증상의 치료방법에 있어, 2006년 개정판 발간 이후 최근에 이르기까지, 그 치료적 효과와 안정성이 검증된 새로운 약물들에 관한 내용이 추가되었다.

방 법

대한조현병학회와 대한정신약물학회는 공동으로 알고리즘의 개정작업에 착수하여, 2017년 2월 알고리즘 개정 실무위원회회를 구성하였다. 이후 수 차례의 회의를 통하여 국외의 임상지침서들인 Texas Medication Algorithm Project,¹⁶⁾ The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) psychopharmacological treatment recommendations,¹⁷⁾ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline,¹⁸⁾ British Association for Psychopharmacology (BAP) guideline,¹⁹⁾ World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia,^{20,21)} Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guideline²²⁾과 국내외의 연구결과를 검토하였다. 이러한 검토 결과를 바탕으로 기존의 2006년판 알고리즘을 수정 및 보완하여, 2017년 9월 개정 실무위원회에서 한국형 조현병 약물치료 알고리즘 3판 초안을 완성하였다.

이와 같이 완성한 알고리즘 초안의 전체 내용을 총 30개의 질문으로 나누어 설문지를 구성하였는데, 각 질문에서 제시된 조현병 약물치료 알고리즘 가안의 세부 내용에 대한 검토위원의 만족도를 5점 만점의 Likert scale [1] 절대로 수용할 수 없음(교정이나 수정이 반드시 필요함); 2) 별로 만족하지 않음(교정이나 수정이 필요함); 3) 보통임(교정이나 수정을 할 수도 있음); 4) 대체로 만족함(교정이나 수정은 필요 없음); 5) 대단히 만족함(교정이나 수정해서는 안됨)]로 답하도록 구성하였으며, 1점 혹은 2점으로 답한 문항에 대해서는 반드시 건의사항을 자유진술문으로 기술하도록 요청하였다. 그리고 정신건강의학과 전문의로서 대한조현병학회와 대한정신약물

학회에서 엄선한 조현병 전문가들로 이루어진 검토위원회의 검토위원 100명에게 우편으로 본 설문지를 발송하고, 작성 후 회송을 요청하여 검토위원 개인의 답변을 수집하였다. 검토위원들로부터 수렴된 결과를 바탕으로 2018년 4월 20일 대한신경정신의학회 춘계학술대회 심포지움에서 ‘한국판 조현병 약물치료 알고리즘 3판 개발을 위한 공청회’를 시행하였으며, 본 공청회에서 제기된 여러 가지 제안들을 실무위원회에서 재검토하고 반영한 결과물로서, 본 한국형 조현병 약물치료 지침서 2019년 개정판이 발간되었다.

결 과

조현병의 동반증상(Coexisting Symptoms)에 대한 치료

조현병의 동반증상이라 함은, 조현병의 악화시 흔히 나타나는 비정신병적 증상들(흥분, 초조, 불면)이나, 우울증상 및 물질남용처럼 질환의 경과를 복잡하게 만드는 질환들을 총칭한다. 발생빈도가 높으면서 항정신병약물 투약 방침의 변경 및/또는 치료약물 추가투여가 종종 요구되는 대표적인 6개의 항목들(그림 1)을 선정하여 이에 대한 치료 알고리즘을 하단과 같이 도출하였다. 조현병 증상 재발방지를 위해 상당기간 항정신병약물 투여를 유지하는 것과는 달리, 동반증상들의 치료는 치료적 중재의 목표가 되는 특정 문제증상의 호전을 위해 제한된 기간 동안 집중적으로 시행하는 것이 일반적이다.

초조 흥분(Agitation/excitement)

초조와 흥분은 종종 치료자로 하여금 조현병의 증상 악화로 인지되어 환자의 입원을 고려하도록 만드는 증상들이다. 초조와 흥분은 임상 현장에서 종종 접하게 되는 정신증상으로서, 정확한 원인 감별에 기반한 치료적 접근이 중요하다.²³⁾ 역사적으로 항정신병약물들은 조현병 양성증상뿐 아니라 초조 흥분 등의 동반증상에 대한 치료 목적으로 사용되어 왔는데,²³⁾ 하지만 상당수의 임상가들은 조현병의 급성 악화로 인해 발생하는 초조와 흥분증상의 조절 목적으로는 비정형 항정신병약물의 효과가 충분하지 않다고 보고 있다.²⁴⁾ 초조 및 흥분 증상을 보이는 조현병 환자에게는 먼저 외부 자극을 줄여줌과 동시에 환자를 안심시키기 위한 면담 등 구두적인(verbal) 노력이 필요하다.²²⁾ 신속한 조절을 요하는 행동이상을 보이는 조현병 환자에게는 할로페리돌(haloperidol) 및 로라제팜(lorazepam) 근육주사 투여가 가장 추천된다.^{23,25)} 그렇지 않은 경우, 경구 투여가 권장되며, 증상의 강도에 따라 아래와 같은 치료적 중재를 시행할 것을 권장한다.²²⁾

1) 경도 및 중등도의 초조-흥분을 보이는 환자는 경구 투

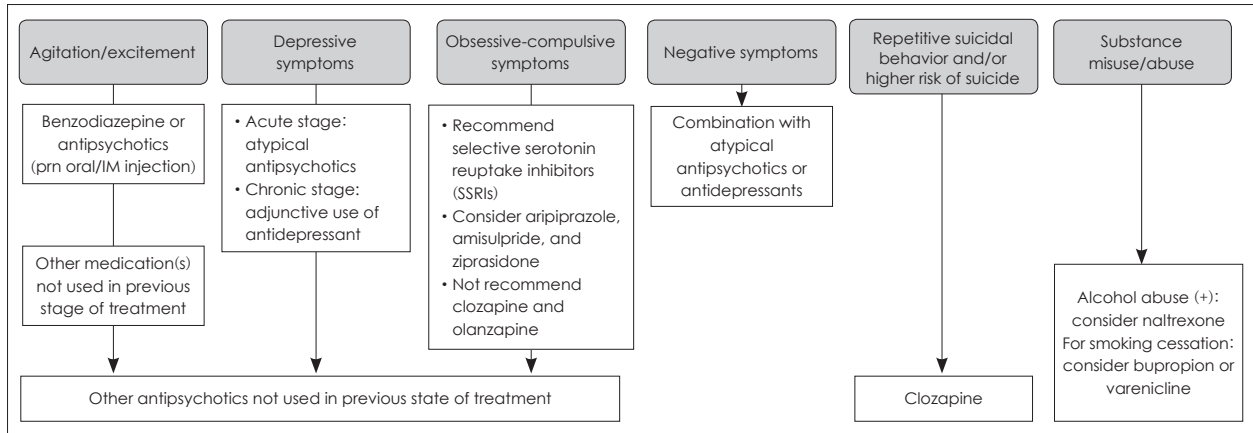


Fig. 1. Flowchart of treatment guideline for co-existing symptoms in schizophrenia.

약으로서 로라제팜을 2~6시간마다 1~2 mg을 투여할 수 있고 이 경우 최대 투여량은 24시간 동안 10 mg이다. 또는 올란자핀을 2시간마다 5~10 mg으로 투여하여 24시간 동안 최대 30 mg까지 투여해볼 수 있다. 2) 중증의 초조-불안을 보이는 환자는, 경구 약물투여를 거부하는 모습을 보일 수 있으며 중등도의 흥분과 안전부절함이 관찰되고, 발화량이 많아진 상태로 비논리적이고 공격적인 모습을 보이기도 하며, 크게 흥분한 모습을 보이거나 불안 또는 공포에 휩싸인 모습을 보이고, 자신과 타인 및 주변환경에 폭력적인 모습을 보일 수 있다. 이러한 경우에는 근육주사로서 할로페리돌 및 로라제팜 투여를 시도할 수 있다. 호전적이고 공격적인 행동을 보이는 조현병 환자에게는, 항정신병약물 치료저항성 환자가 아닌 경우에도 클로자핀(clozapine; 1차 고려약물) 또는 올란자핀(olanzapine; 2차 고려약물) 투여를 고려한다.

우울(Depressive mood)

조현병 환자의 우울증상에 대한 약물치료는 우울장애의 경우와 다르지 않으며, 치료약물을 선택할 때에는 기존 투여 약물과의 상호작용 가능성 및 항우울제에 대한 과거 치료반응력에 대한 고려가 필요하다.^{26,27} 조현병 급성기에 동반되는 우울증상은 조현병 증상의 호전과 더불어 함께 개선될 수 있기 때문에, 충분한 용량의 항정신병약물 치료를 진행하면서 동반 우울증상의 완화를 기다려 볼 수 있다.²⁸ 조현병에 동반된 우울증상 치료 목적으로 정형 항정신병약물을 투여하는 것은 추천되지 않는다. 퀘티아핀(quetiapine) 등 일부 비정형 항정신병약물이 우울증상 개선 효능이 있는 것으로 알려져 있으며, 이에 반해 리스페리돈(risperidone)은 다른 비정형 항정신병약물들에 비하여 우울증상에 대한 치료 효능이 상대적으로 낮다고 보고되었다.^{29,30}

주요우울증 진단기준을 충족시키는 정신병 후 우울증

(post-psychotic depression) 및, 비교적 안정적인 경과를 보이는 만성 조현병 환자의 우울증상 치료에 항우울제를 처방할 수 있다.^{27,31} 안전성과 복용의 편리함 그리고 효능의 이유로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)^{32,33}가 조현병에 동반된 우울증상의 치료를 위한 일차 선택약물로 추천된다. 그러나 SSRI는 그 자체로 좌불안석증(akathisia)을 초래할 수 있으므로, 조현병 환자에게 SSRI를 투여할 때에는 좌불안석증의 발생여부를 주의 깊게 관찰해야 하며, 이러한 좌불안석증이 발생한 경우 기존에 투여하고 있던 항정신병약물에 기인한 좌불안석증으로 잘못 판단하지 않아야 한다.³⁴ 뿐만 아니라, 한 가지의 SSRI에 충분한 우울증상 완화를 보이지 않는 환자들의 약 30%는 다른 종류의 SSRI 투여시 치료반응을 보이므로, 한가지 SSRI에 대해 치료반응을 보이지 않는다고 다른 SSRI에 대해서도 반응을 보이지 않을 것이라는 예측은 잘못된 것이다.^{35,36}

조현병 환자의 동반 우울증상 완화를 위하여 SSRI, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRI), 또는 기타 항우울제를 투여할 때, 기존에 투여하고 있는 항정신병약물과 약동학적 상호작용 및 기타 부작용 발생 가능성을 고려해야 한다.^{37,38} 특히 약물의 독성과 관련하여, 플루복사민(flvoxamine)과 네파조돈(nefazodone)을 포함한 몇몇 항우울제들은 클로자핀의 체내 대사과정을 억제하여 클로자핀의 혈중 농도를 상승시킬 수 있으며^{39,40} 이를 통하여 경련을 유발할 위험성이 있기에, 클로자핀을 복용하고 있는 조현병 환자에서 병용 투여를 배제해야 한다.⁴¹

강박증상(Obsessive-compulsive symptoms)

조현병 환자에서 강박증상이 동반되는 경우는 흔하며,⁴² 특히 클로자핀(clozapine)과 올란자핀 (olanzapine)등과 같이

항세로토닌성 작용을 가진 항정신병약물들의 사용이 강박증상의 악화 또는 발생과 연관될 수 있다.⁴³⁻⁴⁷ 그러므로 강박증상이 동반된 조현병 환자에서 클로자핀 사용은 가급적 지양하는 것이 좋다.⁴⁸ 강박증상 동반의 원인에 관계없이, 조현병에 동반된 강박증상이 항정신병약물 투여로 충분히 조절되지 않으면서 또한 강박증상으로 인한 불안, 초조 등의 증상이 벤조디아제핀(benzodiazepine) 투여에도 충분히 반응하지 않을 경우, 기존의 강박증 치료제인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)^{49,50}의 사용 및 항정신병약물들 중 아리피프라졸(aripiprazole),⁵¹⁻⁵³ 아미설프라이드(amisulpride),⁵⁴⁻⁵⁶ 지프라시돈(ziprasidone)^{57,58} 등의 투여를 고려할 수 있다.

음성증상(Negative symptoms)

정형 항정신병약물에 비하여, 조현병 음성증상의 치료에 비정형 항정신병약물이 보다 효과적인 것으로 알려져 있다.^{59,60} 특히 비정형 항정신병약물들 중에서도 아미설프라이드(amisulpride)^{61,62}와 올란자핀(olanzapine)^{63,64}의 음성증상 완화 효능을 입증하는 연구들이 다수 보고되어 있으며, 이외에도 퀘티아핀(quetiapine),⁶⁵ 지프라시돈(ziprasidone)⁶⁶의 조현병 음성증상 완화 효능에 대한 연구도 일부 존재한다. 뿐만 아니라 조현병 음성증상 치료를 위해 항우울제 병합처방을 시행할 수 있는데, 특히 미르타자핀(mirtazapine),⁶⁷ 셀레질린(selegiline),⁶⁸ 돌록세틴(duloxetine),⁶⁹ 씨탈로프람(citalopram),⁷⁰ 플루복사민(fluvoxamine)⁷¹의 효능을 지지하는 연구들이 있다.

반복적인 자살행동 및 자살위험(Repetitive suicidal behaviour and higher risk of suicide)

우울증상과 자살은 조현병 환자에서 에서 비교적 흔한 편으로, 조현병 환자의 거의 절반 정도는 질병경과 중에 우울증상을 경험하며, 약 10%가 자살로 사망하는 것으로 알려져 있다.^{26,72,73} 조현병 환자에서 반복적인 자살위험행동이 나타나고 자살위험성이 증가하는 경우, 치료적으로 클로자핀을 우선적으로 투여할 수 있다.⁷⁴

약물 남용(Substance misuse/abuse)

클로자핀을 사용하고 있는 환자가 흡연을 시작하거나 중단하게 되는 경우, 혈액검사를 통하여 혈중 클로자핀 농도를 반드시 확인하여야 한다.⁷⁵ 알코올 남용의 공존병리가 있는 조현병 환자의 경우 날트렉손(naltrexone) 투여를 통하여 알코올 남용증상의 조절에 도움을 받을 수 있으며,^{76,77} 금연을 위해서는 부프로피온(bupropion) 또는 바레니클린(varenicline) 처방이 도움이 될 수 있다.^{78,79} 약물 남용이 동반된 조현병 환자에서 벤조디아제핀의 병용처방은 가능하면 피하는 것이 좋고 신중을 기해야 한다.⁸⁰

항정신병약물 관련 부작용(Side effects of antipsychotics use)에 대한 치료

조현병 환자 개개인에게 투여하게 되는 항정신병약물의 선택은 부작용의 가능성뿐 아니라 해당 약물의 처방을 통해 기대할 수 있는 조현병 증상의 치료효과, 질병의 단계(유병기간 및 증상의 중증도와 질병경과의 만성도 등), 대사증후군의 발생 가능성 및 기타 환자의 신체적 특성 등을 두루 고려하는 가운데 이루어져야 한다. 이와 같이 조현병의 치료를 위

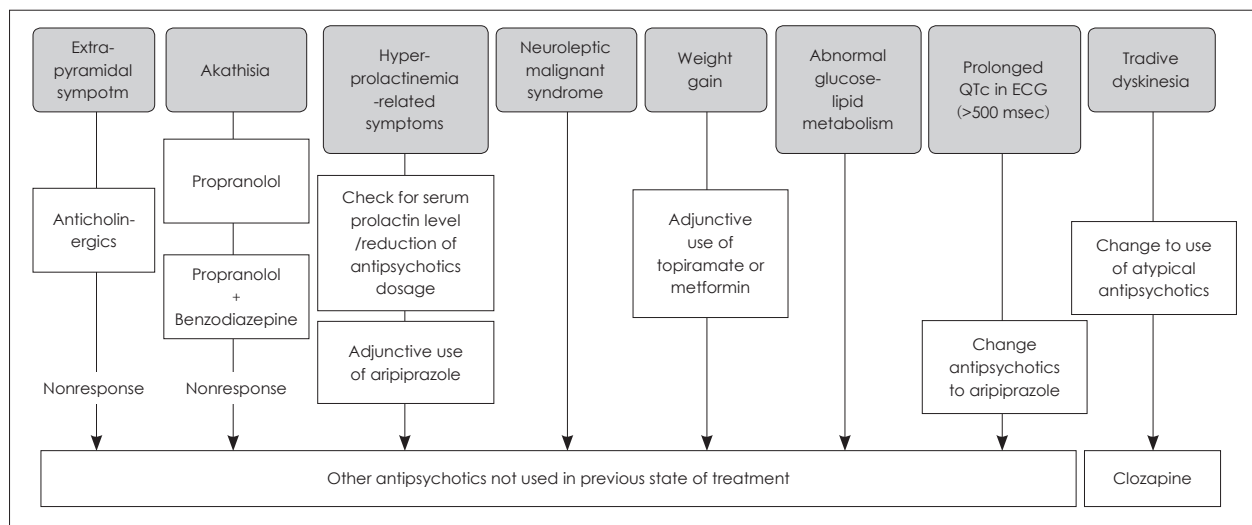


Fig. 2. Flowchart of management for antipsychotics use-related side effects in schizophrenia.

해 항정신병약물을 사용하는 경우 약물 투여 순응도의 유지가 매우 중요하다. 그리고 약물 순응도 유지를 위해, 항정신병약물 투여와 관련하여 발생할 수 있는 부작용에 대한 신속한 발견 및 적절한 대처가 필수적이다(그림 2).

항정신병약물의 부작용은 크게 신경학적 부작용과 비신경학적 부작용으로 나뉜다. 정형 항정신병약물은 고역가 일수록 신경학적 부작용이 두드러지게 나타나고 심혈관계 부작용 및 항콜린성 부작용과 진정작용은 적은 편이다.⁸¹⁻⁸³ 비정형 항정신병약물의 등장으로 신경학적 부작용은 극적으로 감소했다.84이처럼 항정신병약물 투여와 관련하여 발생할 수 있는 부작용의 종류 및 빈도는 일차적으로 어떤 항정신병약물을 선택하는지에 어느 정도 예상할 수 있지만, 최선의 노력에도 항정신병약물의 부작용은 발생할 수 있다. 급성 추체외로 증상과 같이 발견도 빠르고 치료도 즉각적인 경우도 있지만⁸⁵ 비만이나 당뇨를 비롯한 대사증후군과 같은 부작용은 체중증가에 대한 주기적인 관찰과 평가뿐 아니라, 당대사와 지질대사 이상에 대한 실험실 검사를 통한 모니터링으로 진단되어 치료 기회를 갖는 경우도 있다(표 1).⁸⁶ 문헌상으로 최근 가장 많이 보고되는 부작용은 성기능장애, 대사장애, 체중증가이며, 특히 남자 환자들의 성기능장애가 59%까지 보고되고 있다.^{87,88}

추체외로증상(Extrapyramidal symptom, EPS)

추체외로증상은 항정신병약물 투여 후 일주일 이내의 시기에 주로 나타나며, 일반적으로 항정신병약물의 투여용량이 높을수록 발생 빈도가 높아지는 경향을 보이고, 항정신병약물의 투여용량을 감량하거나 혹은 투여 중단하였을 때 없어질 수 있다.^{85,89} 추체외로증상 중 급성 근긴장이상증(acute dystonia)은 주로 고역가(high-potency)의 정형 항정신병약물을 사용하였을 때 나타나지만, 일부 비정형 항정신병약물을 사용하였을 때도 나타날 수 있다.^{90,91} 추체외로증상의 조절을 위해 일차적으로 벤즈트로핀(benzotropine), 트리헥시페니딜(tri-

hexyphenidyl)와 같은 항콜린제(anticholinergics) 투여가 추천된다.⁸⁹ 투여용량은 표 2와 같다. 그런데 항콜린제는 구강건조, 변비, 인지 기능저하 등의 또 다른 부작용을 유발할 수 있어 사용에 주의를 요한다.⁹² 항콜린제 투여 후에도 추체외로증상이 호전되지 않거나 또는 항콜린성 부작용이 추가 발생하여 문제가 될 경우, 다른 비정형 항정신병약물로의 교체가 권장되며, 임상 상황에 따라서는 다른 비정형 항정신병약물로 교체하지 않고 투여 중인 항정신병약물 투여량의 감량을 시행할 수도 있다.⁹³

좌불안석증(Akathisia)

좌불안석증은 정형 항정신병약물 사용시 약 25%에서 나타나는 흔한 부작용으로서, 움직이고자 하는 강한 욕구 또는 충동이 발생하여 불편감 및 불쾌감을 경험하게 되며, 항정신병약물 투약지속기간이 증가함에 따라 내성이 생기지 않기에 약물 투약의 순응도 저하의 주요 원인 중 하나이다.⁹⁴ 좌불안석증은 급성 추체외로증상에 속하지만 다른 추체외로 증상과는 치료방법에 차이가 있는데, 즉 증상 조절을 위해 프로프라놀롤(propranolol), 벤조디아제핀(benzodiazepine), 항콜린제(anticholinergics) 등의 투여를 고려할 수 있다.⁹⁵

Table 2. Medications used for management of extrapyramidal symptoms (EPS)

Medication	Initial starting dosage	Daily maintenance dosage
Benzotropine	1 mg bid	2-6 mg
Trihexyphenidyl	2 mg bid	4-12 mg
Procyclidine	2 mg bid	5-20 mg
Diphenhydramine	25 mg bid	50-200 mg
Biperiden	1 mg bid	2-24 mg
Amantadine	50 mg bid	100-300 mg
Lorazepam	0.5-1 mg bid	1-8 mg
Propranolol	10 mg bid	20-160 mg

Table 1. Assessment schedule for antipsychotics use-related side effects*

Items to be assessed	Baseline	4 week	8 week	12 week	Per year
Previous history or family history of antipsychotics-related side effects	○				○
Body weight, body mass index (BMI)	○	○	○	○	○
Waist circumference	○	○		○	○
Blood pressure	○	○		○	○
Fasting blood glucose	○			○	○
Fasting blood lipid profile	○			○	○
Complete blood cell count (CBC)	○	○		○	○
Electrocardiography (ECG)	○				○
Electroencephalogram (EEG)	○				○
Urine HCG	○				○

*: Referred from Hasan, Falkai, Wobrock, Lieberman, Glenthøj, Gattaz, et al.²¹⁾

이들 모두가 인지기능 저하를 유발할 가능성이 있으므로, 일차적으로는 우선 프로프라놀롤의 단독 병합투여를 시행하고, 이것만으로는 좌불안석증의 조절이 충분히 이루어지지 않을 경우, 이외의 약물인 벤조디아제핀 및 항콜린제 등의 조심스런 병용치료가 추천된다. 더불어 임상적 상황에 따라, 투여중인 항정신병약물 용량의 감량을 시행할 수 있다. 이상과 같은 치료에 반응하지 않을 경우, 현재 사용하고 있는 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체하는 것이 권장된다.⁹⁶⁾

지속적인 고프로락틴혈증(Hyperprolactinemia) 관련 부작용

고프로락틴혈증은 결절뉴두체경로(tuberoinfundibular pathway)의 도파민(dopamine) D2 수용체가 항정신병약물에 의한 차단된 결과로 나타난다.⁹⁷⁾ 혈중 프로락틴의 정상 수치 범위는 남성의 경우 <20 ng/mL, 여성의 경우 <25 ng/mL이다. 비정상 수치를 나타내는 경우 경증은 <50 ng/mL, 중등도는 51~75 ng/mL, 중증은 76~100 ng/mL이며, 혈중 프로락틴 수치가 >100 ng/mL인 경우는 극심한 고프로락틴 혈증으로 판단하며, 다만 혈중수치 250 ng/mL 이상의 고프로락틴 혈증은 프로락틴선종(prolactinoma) 때문일 수 있으므로 개별진단에 주의하여야 한다.⁹⁸⁾

고프로락틴혈증은 여성과 남성 모두에서 발생할 수 있으며, 여성에서 생리불순을 표현하는 경우 외에는 다른 증상은 안 나타나거나 증상이 있어도 환자가 잘 호소하지 않는 경우가 많다. 고프로락틴혈증이 지속될 경우, 여성에서는 유루증(galactorrhea), 유방크기의 변화, 이차성 무월경과 같은 증상이 나타날 수 있으며, 남성에서는 성욕감퇴와 발기부전 등과 같은 성기능 장애를 초래할 수도 있다.⁹⁹⁾ 폐경기 여성의 경우에는 고프로락틴혈증의 지속으로 특히 골다공증 발생의 위험성이 높아질 수 있는데, 골다공증이 의심되는 경우 골밀도검사가 도움이 될 수 있다.¹⁰⁰⁾

고프로락틴혈증의 호전을 위해, 임상적 허용 한도 내에서 환자의 항정신병약물 투여용량을 감량하거나, 아리피프라졸(aripiprazole) 병용투여를 시도하거나, 또는 프로락틴 증가가 상대적으로 적은 아리피프라졸(aripiprazole), 퀘티아핀(quetiapine), 블로난세린(blonanserin), 올란자핀(olanzapine) 등으로의 항정신병약물 교체를 시도할 수 있다.¹⁰¹⁻¹⁰³⁾ 만약 항정신병약물의 교체가 용이하지 않거나 또는 이미 고프로락틴혈증 유발 위험성이 상대적으로 낮은 항정신병약물을 사용하고 있는 경우, 브로모크립틴(bromocriptine) 추가 투여를 고려할 수 있다.¹⁰⁴⁾

항정신병약물 악성 증후군(Neuroleptic malignant syndrome, NMS)

주로 항정신병약물 투여에 대한 특이약물반응(idiosyncratic drug reaction)으로 나타나며 약물의 종류, 용량, 시기 그 어느 것과도 상관없이 나타나 예측이 불가능하다.¹⁰⁵⁾ 과거 1966년부터 1997년까지의 보고된 증례들을 바탕으로 추산한 유병율은 약 0.2~3.2%로 나타나지만, 최근에는 항정신병약물 악성 증후군에 대한 임상가들의 인식이 높아졌을 뿐 아니라 새로운 항정신병약물의 사용으로 그 유병률은 0.01~0.02% 정도로 감소하였을 것으로 추정된다.¹⁰⁶⁾ 고열, 심한 근육강직, 불안정한 혈압, 발한, 빈맥 등 자율신경계의 불안정을 나타내는 신체증후와 의식의 저하가 주요 증상이다. 혈액검사 상 크레아틴 인산활성효소(creatinine phosphokinase)의 상승(>300 U/mL)이 특징적인 진단 소견으로서 이 효소의 수치 저하가 항정신병약물 악성 증후군의 호전 경과를 의미한다고 알려져 있다.¹⁰⁷⁾

이와 같이 항정신병약물 악성 증후군은 흔하게 나타나는 부작용은 아니지만 일단 발생할 경우 환자에게 치명적일 수 있어, 내과적 응급에 해당한다.¹⁰⁸⁾ 항정신병약물 악성 증후군이 의심되면 투여 중인 항정신병약물의 즉각적인 중단이 필요하다.¹⁰⁹⁾ 항정신병약물 악성 증후군의 증상이 해소된 후라도 종전과 동일한 항정신병약물을 다시 시도하는 것은 일반적으로 추천되지 않으며, 정형 항정신병약물 투여 도중 발생했다면 비정형 항정신병약물로 교체 투여하는 것이 적절하다.¹¹⁰⁾ 하지만 지프라스돈(ziprasidone), 아리피프라졸(aripiprazole), 팔리페리돈(paliperidone), 아세나핀(asenapine), 리스페리돈(risperidone) 등의 비정형 항정신병약물에서도 항정신병약물 악성 증후군의 발생이 보고된 바가 있으므로, 주의를 요한다.¹⁰⁵⁾

심한 지연성 이상운동(Tardive dyskinesia)

항정신병약물의 장기간 사용시 지연성으로 발생하는 약물 부작용 중의 하나로 불수의적 운동 장애가 입, 혀, 턱 주위에서 나타날 수 있다. 이와 같은 지연성 이상운동장애는 정형 항정신병약물 사용시 15~30% 정도의 환자에서 나타난다고 보고되었으며, 비정형 항정신병약물로 교체하는 등 적극적인 치료가 필요하다.^{111,112)} 특히 심한 지연성 이상운동의 경우, 항정신병약물로 클로자핀(clozapine)의 투여가 추천되고, 추가적으로 비타민 E(vitamin E), 테트라베나진(tetrabenazine), 발베나진(valbenazine), 또는 듀테트라베나진(deutetrabenazine) 등의 처방을 고려할 수 있다.¹¹³⁻¹¹⁷⁾

극심한 체중 증가

조현병 환자의 체중증가에는 다양한 요인이 작용하는데, 그 중에서도 음성증상, 약물에 의한 식욕증가, 활동량이 적고 운동을 하지 않는 생활습관 등으로 체중증가가 흔히 나타나게 된다.^{118,119)} 과체중이 흡연, 당뇨병, 고지질혈증과 같은 다른 위험인자와 함께 하면 심혈관 질환의 이환율이 높아지고, 이는 사망률의 증가로 이어질 수 있다. 특히 젊은 여성 환자의 경우는 체중 증가의 발생이 항정신병약물의 복약 순응도를 떨어뜨리므로, 체중 증가 발생시 적극적인 대처를 하는 것이 좋다. 체중 조절은 환자 본인의 의지나 동기요로 가능하기에, 치료진은 인지행동치료 등의 접근을 통해 환자가 적극적인 체중 조절의 노력을 할 수 있도록 독려해야 하며 이를 통해 환자의 신체질환 이환을 예방하고 사회 적응을 돕도록 노력하도록 한다.¹²⁰⁾

환자에게 극심한 체중 증가로 인한 내과적 합병증이 발생하였거나 또는 발생할 가능성이 높은 경우, 내과적 기저 질환의 악화 가능성이 있는 경우, 극심한 체중 증가로 인해 약물 순응도가 극도로 불량해진 경우 등에서 항정신병약물 교체를 고려할 수 있다. 이러한 경우에는 비교적 체중 증가의 부작용이 적은 약물들(지프라스idon(ziprasidone), 아리피프라졸(aripiprazole) 등)로의 교체 투여 혹은 아리피프라졸 병합요법이 추천된다.¹²¹⁾ 만약 조현병 증상 조절을 위해 체중증가 위험성이 유의하게 높은 비정형 항정신병약물(클로자핀(clozapine), 올란자핀(olanzapine) 등)¹²²⁻¹²⁴⁾을 투여해야만 하여 다른 종류의 비정형 항정신병약물로 교체하기 어렵거나, 또는 생활습관 교정 등의 방법만으로는 체중증가 부작용의 조절이 어려운 경우, 토피라메이트(topiramate), 메포민(metformin), 아만타딘(amantadine) 등의 병합 투여를 고려할 수 있다.¹²⁵⁻¹²⁷⁾

당 대사 및 지질 대사의 심각한 이상

항정신병약물 투여와 상관없이, 조현병 이환 자체가 내당능장애(glucose intolerance) 및 제2형 당뇨병(noninsulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) 발생에 독립적인 위험인자가 된다는 증거들이 보고되어 있다.^{128,129)} 조현병과 당뇨병 간의 상호작용은 유전적, 환경적 요인 등 다양한 요인에 관련되어 있는 것으로 보인다.¹³⁰⁾ 내분비 및 스트레스계의 기능 이상 및, 부적절한 식이, 비만 및 운동부족 등의 생활패턴이 당뇨병 발생의 기여 요인이 될 수 있다. 뿐만 아니라, 비정형 항정신병약물이 정형 항정신병약물에 비해 당뇨병 발병의 증가와 더욱 강하게 연관된 것으로 보인다.^{131,132)} 이 중에서도 특히 클로자핀(clozapine)과 올란자핀(olanzapine)은 일반적으로 당뇨병 이환과 관련이 있다고 보고되었다.^{133,134)} 또한 고

지질혈증도 특정 비정형 항정신병약물을 처방하는 경우에 더 많이 나타난 것으로 보고되는데, 이는 당뇨병과 마찬가지로 비만과 부적절한 식이 및 운동부족과 같은 생활패턴을 포함한 다양한 요인과 관련되어 있는 것으로 보인다.^{135,136)} 혈중 지질과 콜레스테롤의 상승은 심장 관상동맥 질환의 발생과 관련될 수 있기에, 항정신병약물 투여시에는 혈중 총콜레스테롤, 저밀도지단백질(low density lipoprotein, LDL), 고밀도지단백질(high density lipoprotein, HDL) 및 중성지방 수치를 반드시 측정해야 한다.¹³⁷⁾ 만약 환자의 혈중 저밀도 지단백질 수치가 130 mg/dL 이상으로 나타나면 내과 진료를 받도록 하는 것이 추천된다. 당 대사 및 지질 대사 이상으로 인해 환자에게 신체적인 합병증이 발생되었거나 또는 발생할 가능성이 높은 경우와 내과적 기저질환의 악화 가능성이 있는 경우에는, 비교적 대사 이상 유발 가능성이 낮은 항정신병약물들인 지프라스idon(ziprasidone) 및 아리피프라졸(aripiprazole) 등으로의 항정신병약물 교체가 추천된다.^{138,139)}

심혈관계 부작용 및 QTc 간격의 연장

기립성 저혈압(postural hypotension)은 저역가 정형 항정신병약물과 클로자핀과 같은 일부 비정형 항정신병 약물의 약리작용 중 알파 교감신경의 억제 효과와 관련이 있다.⁸²⁾ 심한 기립성 저혈압은 낙상사고의 위험을 높이므로, 급격한 자세변화를 피하도록 환자를 교육해야 한다. 이를 예방하기 위해서는 항정신병약물 투여를 낮은 용량에서부터 시작하여 천천히 증량하는 것이 추천된다. 또한 빈맥(tachycardia)은 심장질환 병력과 관련이 있을 수 있고, 항콜린작용이 있는 약물의 영향으로 나타날 수도 있으며, 또한 기립성 저혈압의 결과로도 나타날 수 있다.¹⁴⁰⁾

심전도 검사를 통해 나타난 QTc 연장은 500 msec 초과시 torsade de pointes의 위험인자가 될 수도 있어 주의를 요한다.¹⁴¹⁾ QTc 간격이 500 msec을 초과하거나 종전에 비해 30~60 msec 이상 증가한 경우, 지프라스idon(ziprasidone)과 같이 QTc 간격 연장과의 연관 가능성이 있는 약물의 투여를 중단하고,¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾ QTc 간격에 미치는 영향이 상대적으로 낮은 아리피프라졸(aripiprazole) 등의 항정신병약물로 교체하는 것이 추천된다.^{145,146)}

고 찰

지난 2006년 한국판 조현병 약물치료 알고리즘 개정판 발간 이후, 국외 및 국내에서 조현병 약물치료에 대한 여러 임상연구들이 진행되어 왔다. 이번 2019년판 한국형 조현병 약

물치료 알고리즘 개정판은 2019년 현재까지 학계에 보고된 최신의 과학적 근거를 반영하였기에, 어려운 국내 임상환경 속에서 개발된 이번 알고리즘 개정판은 임상진료와 연구 모두에 적용 가능한 지침이 될 수 있다는 점에서 의의를 가진다. 그러나 아직 국내 환자들을 위한 최적의 약물치료 전략을 수립하기 위해서는 더 많은 임상 연구가 요구되며, 향후 축적될 임상경험 및 연구결과를 토대로 지속적인 개정이 요구된다.

본 KMAP의 제한점, 문제점 및 사용시 주의사항은 다음과 같다. 첫째, 알고리즘이 모든 가능한 임상상황을 반영하지 못하며 모든 환자에게 적용될 수는 없다. 본 알고리즘은 현실 상황을 최대한 반영하려고 하였으나 현실 상황보다는 이상적인 약물치료에 더 초점을 맞추었다. 따라서 알고리즘은 실제 임상상황과는 다를 수 있으며 단지 임상상의 의사결정이나 판단을 돕기 위한 목적으로 만들어진 것이다. 둘째, 조현병 환자의 정신사회치료는 본 한국형 조현병 약물치료 알고리즘에서는 포함되지 않았고 약물치료만을 대상으로 하였다. 하지만 정신사회적 요인이 조현병 환자의 치료와 재활에 있어 매우 중요하며, 약물치료와 함께 정신사회치료를 대해서도 고려하여야 적절한 치료를 제공할 수 있음을 임상 진료 현장에서 잊지 않아야 할 것이다. 셋째, 알고리즘은 임상 진료행위의 적절성과 위법성 판단의 척도가 될 수 없다. 즉 임상에서는 실제 상황에서 알고리즘 뿐 아니라 최근의 경향이나 진료 환경과 관련된 여러 요인을 종합하여 전문가의 판단에 따른 선택을 하게 되며 알고리즘이 치료 행위의 적절성과 위법성을 판단하는 근거가 될 수는 없음을 다시 강조하여 밝힌다.

결론

2019년판 한국형 조현병 약물치료 지침서에 따른 본 조현병 동반증상 및 항정신병약물 관련 부작용 치료지침은, 최신의 임상연구들과 관련분야 전문가 집단의 의견을 반영한 결과물로서, 임상 현장에서 정신과 의사들의 조현병 환자 약물치료 방침 결정에 유용한 참고자료로서 활용될 수 있을 것이다.

중심 단어: 동반증상 · 조현병 · 항정신병약물 부작용 · 2019 한국형 조현병 약물치료 지침서.

REFERENCES

- 1) Ahn YM, Kim DJ, Kwon JS, Bahk WM, Lee HS, Kim YS. Korean Medication Algorithm Projects for Major Psychiatric Disorders (I): The benefit and risk of algorithm and the general considerations of developing medication algorithm. *Korean J Psychopharmacol* 2002;13:18-29.

- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Ahn YM, Kwon JS, Bahk WM, Kim CE, Park JI, Lee SY, *et al.* The feasibility test of Korean Medication Algorithm for the treatment with schizophrenic patients (II): the problem for applying algorithm to the real clinical situation and opinion of revision. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:35-49.
- 5) Kim SH, Lee MS, Kwon JS, Bahk WM, Kee BS, Ahn YM, *et al.* The feasibility test of Korean Medication Algorithm for the treatment with schizophrenic patients (III): the influence of therapeutic environment on application of Korean medication algorithm project for schizophrenia. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:149-161.
- 6) Manschreck TC, Boshes RA. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. *Harv Rev Psychiatry* 2007;15:245-258.
- 7) Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, Davis SM, Rosenheck RA, Keefe RSE, *et al.* What CATIE found: results from the schizophrenia trial. *Psychiatr Serv* 2008;59:500-506.
- 8) Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs* 2009; 23:649-659.
- 9) Fleischhacker WW, Keet IP, Kahn RS. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res* 2005;78:147-156.
- 10) Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-1097.
- 11) Pijnenborg GH, Timmerman ME, Derks EM, Fleischhacker WW, Kahn RS, Aleman A. Differential effects of antipsychotic drugs on insight in first episode schizophrenia: data from the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:808-816.
- 12) Citrome L. Long-acting injectable antipsychotics update: lengthening the dosing interval and expanding the diagnostic indications. *Expert Rev Neurother* 2017;17:1029-1043.
- 13) Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Cal-loway SM, *et al.* The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry* 2016; 77:1-24.
- 14) Miyamoto S, Wolfgang Fleischhacker W. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry* 2017;4:117-126.
- 15) Taipale H, Mehtala J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia-a nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull* 2018;44:1381-1387.
- 16) 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.
- 17) Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, *et al.* The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
- 18) National Collaborating Centre for Mental Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition* 2014. London: National Institute for Health and Care Excel-

- lence (UK);2014.
- 19) Barnes TR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25:567-620.
 - 20) 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.
 - 21) 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 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:2-44.
 - 22) Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:410-472.
 - 23) Amodeo G, Fagiolini A, Sachs G, Erfurth A. Older and newer strategies for the pharmacological management of agitation in patients with bipolar disorder or schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017;16:885-890.
 - 24) Ostinelli EG, Hussein M, Ahmed U, Rehman FU, Miramontes K, Adams CE. Risperidone for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:Cd009412.
 - 25) Ostinelli EG, Brooke-Powney MJ, Li X, Adams CE. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:Cd009377.
 - 26) Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and schizophrenia: cause, consequence, or trans-diagnostic Issue? *Schizophr Bull* 2017;43:240-244.
 - 27) Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, *et al.* Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173:876-886.
 - 28) Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:410-472.
 - 29) Kasper S, Montagnani G, Trespi G, Di Fiorino M. Treatment of depressive symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose subgroup analysis of patients treated with extended-release quetiapine fumarate or risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:14-22.
 - 30) Lamy FX, Saragoussi D, Johnson ME, Guiraud-Diawara A, Jorgensen KT, Loze JY, *et al.* The use of adjunctive antipsychotics to treat depression in UK primary care. *Curr Med Res Opin* 2017;33:891-898.
 - 31) Bosanac P, Castle DJ. Schizophrenia and depression. *Med J Aust* 2013;199:S36-39.
 - 32) Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med* 2001;1-107.
 - 33) Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med* 2001;Spec No Pharmacotherapy:1-86.
 - 34) Naslund J, Hieronymus F, Emilsson JF, Lisinski A, Nilsson S, Eriksson E. Incidence of early anxiety aggravation in trials of selective serotonin reuptake inhibitors in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:343-351.
 - 35) Malki K, Tosto MG, Mourino-Talin H, Rodriguez-Lorenzo S, Pain O, Jumhaby I, *et al.* Highly polygenic architecture of antidepressant treatment response: comparative analysis of SSRI and NRI treatment in an animal model of depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017;174:235-250.
 - 36) Vahid-Ansari F, Zhang M, Zahrai A, Albert PR. Overcoming resistance to selective serotonin reuptake inhibitors: targeting serotonin, serotonin-1A receptors and adult neuroplasticity. *Front Neurosci* 2019;13:404.
 - 37) Paulzen M, Schoretsanitis G, Hiemke C, Grunder G, Haen E, Augustin M. Reduced clearance of venlafaxine in a combined treatment with quetiapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;85:116-121.
 - 38) Hendset M, Molden E, Enoksen TB, Refsum H, Hermann M. The effect of coadministration of duloxetine on steady-state serum concentration of risperidone and aripiprazole: a study based on therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit* 2010;32:787-790.
 - 39) Polcwiartek C, Nielsen J. The clinical potentials of adjunctive fluvoxamine to clozapine treatment: a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:741-750.
 - 40) Murray M, Zhang WV, Edwards RJ. Variation in the response of clozapine biotransformation pathways in human hepatic microsomes to CYP1A2- and CYP3A4-selective inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;122:388-395.
 - 41) Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs* 2015;29:101-111.
 - 42) Grover S, Dua D, Chakrabarti S, Avasthi A. Obsessive compulsive symptoms/disorder in patients with schizophrenia: prevalence, relationship with other symptom dimensions and impact on functioning. *Psychiatry Res* 2017;250:277-284.
 - 43) Doyle M, Chorcraan AN, Griffith E, Trimble T, O'Callaghan E. Obsessive compulsive symptoms in patients with schizophrenia on clozapine and with obsessive compulsive disorder: a comparison study. *Compr Psychiatry* 2014;55:130-136.
 - 44) Szmulewicz AG, Smith JM, Valerio MP. Suicidality in clozapine-treated patients with schizophrenia: role of obsessive-compulsive symptoms. *Psychiatry Res* 2015;230:50-55.
 - 45) Wu TH, Chiu CC, Chen PY, Huang MC, Chen CH, Shen WW, *et al.* Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: relationships with olanzapine pharmacological parameters, psychopathology, and quality of life. *Psychiatry Res* 2019;276:1-5.
 - 46) Fonseka TM, Richter MA, Muller DJ. Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a review of the experimental literature. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16:510.
 - 47) Schirmbeck F, Mier D, Esslinger C, Rausch F, Englisch S, Eifler S, *et al.* Increased orbitofrontal cortex activation associated with "pro-obsessive" antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2015;40:89-99.
 - 48) Schirmbeck F, Esslinger C, Rausch F, Englisch S, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychol Med* 2011;41:2361-2373.
 - 49) Stryjer R, Dambinsky Y, Timinsky I, Green T, Kotler M, Weizman A, *et al.* Escitalopram in the treatment of patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: an open-label, prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28:96-98.
 - 50) Grover S, Sahoo S, Surendran I. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a review. *Acta Neuropsychiatr* 2018:1-11.
 - 51) Eryilmaz G, Hizli Sayar G, Ozten E, Gogcegoz Gul I, Karamustafalioglu O. Aripiprazole augmentation in clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2013;12:40.

- 52) Temmingh H, Stein DJ. Anxiety in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2015;29:819-832.
- 53) Grillault Laroche D, Gaillard A. Induced obsessive compulsive symptoms (OCS) in schizophrenia patients under atypical 2 antipsychotics (AAPs): review and hypotheses. *Psychiatry Res* 2016; 246:119-128.
- 54) Schirmbeck F, Rausch F, Englisch S, Eifler S, Esslinger C, Meyer-Lindenberg A, *et al.* Differential effects of antipsychotic agents on obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a longitudinal study. *J Psychopharmacol* 2013;27:349-357.
- 55) Kim SW, Shin IS, Kim JM, Yang SJ, Hwang MY, Yoon JS. Amisulpride improves obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients taking atypical antipsychotics: an open-label switch study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:349-352.
- 56) Kim SW, Shin IS, Kim JM, Youn T, Yang SJ, Hwang MY, *et al.* The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:224-226.
- 57) Juven-Wetzler A, Fostick L, Cwikel-Hamzany S, Balaban E, Zohar J. Treatment with ziprasidone for schizophrenia patients with OCD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1454-1462.
- 58) Krause DL, Matz J, Schennach R, Muller N, Dehning S. Ziprasidone for obsessive compulsive disorder in schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:115-116.
- 59) Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:788-799.
- 60) Moller HJ, Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265:567-578.
- 61) Liang Y, Yu X. Effectiveness of amisulpride in Chinese patients with predominantly negative symptoms of schizophrenia: a sub-analysis of the ESCAPE study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13: 1703-1712.
- 62) Barnes TR, Leeson VC, Paton C, Marston L, Davies L, Whittaker W, *et al.* Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2017;21:1-56.
- 63) Novick D, Montgomery W, Treuer T, Moneta MV, Haro JM. Real-world effectiveness of antipsychotics for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Pharmacopsychiatry* 2017;50:56-63.
- 64) Harvey RC, James AC, Shields GE. A systematic review and network meta-analysis to assess the relative efficacy of antipsychotics for the treatment of positive and negative symptoms in early-onset schizophrenia. *CNS Drugs* 2016;30:27-39.
- 65) Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1205-1218.
- 66) Stip E, Cherbal A, Luck D, Zhornitsky S, Bentaleb LA, Lungu O. A neuroimaging study of emotion-cognition interaction in schizophrenia: the effect of ziprasidone treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234:1045-1058.
- 67) Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:343-354.
- 68) Bodkin JA, Cohen BM, Salomon MS, Cannon SE, Zornberg GL, Cole JO. Treatment of negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder by selegiline augmentation of antipsychotic medication. A pilot study examining the role of dopamine. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:295-301.
- 69) Wagner E, Lohrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies—a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *J Psychopharmacol* 2019;33:423-435.
- 70) Goff DC, Freudenreich O, Cather C, Holt D, Bello I, Diminich E, *et al.* Citalopram in first episode schizophrenia: the DECIFER trial. *Schizophr Res* 2019;208:331-337.
- 71) Lu ML, Chen TT, Kuo PH, Hsu CC, Chen CH. Effects of adjunctive fluvoxamine on metabolic parameters and psychopathology in clozapine-treated patients with schizophrenia: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2018;193:126-133.
- 72) Rahim T, Rashid R. Comparison of depression symptoms between primary depression and secondary-to-schizophrenia depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:314-317.
- 73) Jakhar K, Beniwal RP, Bhatia T, Deshpande SN. Self-harm and suicide attempts in schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 2017;30:102-106.
- 74) Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, *et al.* Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079-1087.
- 75) Mayerova M, Ustohal L, Jarkovsky J, Pivnicka J, Kasperek T, Ceskova E. Influence of dose, gender, and cigarette smoking on clozapine plasma concentrations. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14: 1535-1543.
- 76) Bennett ME, Bradshaw KR, Catalano LT. Treatment of substance use disorders in schizophrenia. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017; 43:377-390.
- 77) Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:291-297.
- 78) Cather C, Pachas GN, Cieslak KM, Evins AE. Achieving smoking cessation in individuals with schizophrenia: special considerations. *CNS Drugs* 2017;31:471-481.
- 79) Lyu X, Du J, Zhan G, Wu Y, Su H, Zhu Y, *et al.* Naltrexone and bupropion combination treatment for smoking cessation and weight loss in patients with schizophrenia. *Front Pharmacol* 2018;9:181.
- 80) Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Serv* 2003;54:1395-1401.
- 81) Hufner K, Frajo-Apor B, Hofer A. Neurology issues in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:32.
- 82) Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, White RF, Honer WG, Barr AM. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: a systematic review. *Front Neurosci* 2018;12: 203.
- 83) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:951-962.
- 84) Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurol Clin* 2011;29:127-148, viii.
- 85) Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int* 2014;2014:656370.
- 86) Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-318.
- 87) Young SL, Taylor M, Lawrie SM. “First do no harm.” A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2015;29:353-362.

- 88) MacKenzie NE, Kowalchuk C, Agarwal SM, Costa-Dookhan KA, Caravaggio F, Gerretsen P, *et al.* Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive function in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2018;9:622.
- 89) Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia-key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther* 2018;7: 233-248.
- 90) May R, Al-Taie A, Garg V. Acute laryngeal dystonia: a persisting psychiatric emergency. *Australas Psychiatry* 2016;24:497-498.
- 91) Goga JK, Seidel L, Walters JK, Khushalani S, Kaplan D. Acute laryngeal dystonia associated with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:837-839.
- 92) Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68:37-49.
- 93) Bogers J, Schulte PFJ, Broekman TG, Moleman P, de Haan L. Dose reduction of high-dose first-generation antipsychotics or switch to ziprasidone in long-stay patients with schizophrenia: a 1-year double-blind randomized clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:1024-1034.
- 94) Loonen A, Stahl S. The mechanism of drug-induced akathisia. *CNS Spectr* 2011;15:491-494.
- 95) Salem H, Nagpal C, Pigott T, Teixeira AL. Revisiting antipsychotic-induced akathisia: current issues and prospective challenges. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:789-798.
- 96) Juncal-Ruiz M, Ramirez-Bonilla M, Gomez-Arnau J, Ortiz-Garcia de la Foz V, Suarez-Pinilla P, Martinez-Garcia O, *et al.* Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234:2563-2570.
- 97) Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-pituitary axis. *J Endocrinol* 2015;226:T101-122.
- 98) Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:506-510.
- 99) Montejo AL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, *et al.* Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2016;9:158-173.
- 100) De Hert M, Detraux J, Stubbs B. Relationship between antipsychotic medication, serum prolactin levels and osteoporosis/osteoporotic fractures in patients with schizophrenia: a critical literature review. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:809-823.
- 101) Chen JX, Su YA, Bian QT, Wei LH, Zhang RZ, Liu YH, *et al.* Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;58: 130-140.
- 102) Montejo AL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, *et al.* Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol* 2017;45:25-34.
- 103) Yoon HW, Lee JS, Park SJ, Lee SK, Choi WJ, Kim TY, *et al.* Comparing the effectiveness and safety of the addition of and switching to aripiprazole for resolving antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a multicenter, open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2016;39:288-294.
- 104) Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. The effect of bromocriptine treatment on sexual functioning and depressive symptoms in women with mild hyperprolactinemia. *Pharmacol Rep* 2018;70:227-232.
- 105) Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, *et al.* Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs R D* 2015;15:45-62.
- 106) Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist* 2011;1:41-47.
- 107) Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic malignant syndrome: diagnosis and management. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018;20.
- 108) Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:161-175.
- 109) Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: a neuro-psychiatric emergency: recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr* 2017;29:106-109.
- 110) Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2016;50:973-981.
- 111) Macaluso M, Flynn A, Preskorn SH. Tardive dyskinesia: a historical perspective. *J Psychiatr Pract* 2017;23:121-129.
- 112) Correll CU, Kane JM, Citrome LL. Epidemiology, prevention, and assessment of tardive dyskinesia and advances in treatment. *J Clin Psychiatry* 2017;78:1136-1147.
- 113) Mentzel TQ, van der Snoek R, Lieverse R, Oorschot M, Viechtbauer W, Bloemen O, *et al.* Clozapine monotherapy as a treatment for antipsychotic-induced tardive dyskinesia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2018;79.
- 114) Aguilar L, Lorenzo C, Fernandez-Ovejero R, Roncero C, Montejo AL. Tardive dyskinesia after aripiprazole treatment that improved with tetrabenazine, clozapine, and botulinum toxin. *Front Pharmacol* 2019;10:281.
- 115) Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Knesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, *et al.* KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2017;174:476-484.
- 116) Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, Jimenez-Shahed J, Ondo WG, Jarskog LF, *et al.* Randomized controlled trial of deutetabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology* 2017;88:2003-2010.
- 117) Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H. Vitamin E for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:Cd000209.
- 118) Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132: 97-108.
- 119) Gao K, Fang F, Wang Z, Calabrese JR. Subjective versus objective weight gain during acute treatment with second-generation antipsychotics in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:637-642.
- 120) Magni LR, Ferrari C, Rossi G, Staffieri E, Uberti A, Lamonaca D, *et al.* Superwellness Program: a cognitive-behavioral therapy-based group intervention to reduce weight gain in patients treated with antipsychotic drugs. *Braz J Psychiatry* 2017;39:244-251.
- 121) Ribeiro ELA, de Mendonca Lima T, Vieira MEB, Storpirtis S, Aguiar PM. Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:1215-1233.
- 122) Lau SL, Muir C, Assur Y, Beach R, Tran B, Bartrop R, *et al.* Predicting weight gain in patients treated with clozapine: the role of sex, body mass index, and smoking. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36:120-124.
- 123) Gressier F, Porcelli S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of clozapine response and induced weight gain: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:163-185.
- 124) Lord CC, Wyler SC, Wan R, Castorena CM, Ahmed N, Mathew D, *et al.* The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by

- targeting serotonin receptor 2C. *J Clin Invest* 2017;127:3402-3406.
- 125) Zhuo C, Xu Y, Liu S, Li J, Zheng Q, Gao X, *et al*. Topiramate and metformin are effective add-on treatments in controlling antipsychotic-induced weight gain: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2018;9:1393.
- 126) Zheng W, Wang S, Ungvari GS, Ng CH, Yang XH, Gu YH, *et al*. Amantadine for antipsychotic-related weight gain: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:341-346.
- 127) Hoffmann VP, Case M, Jacobson JG. Assessment of treatment algorithms including amantadine, metformin, and zonisamide for the prevention of weight gain with olanzapine: a randomized controlled open-label study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:216-223.
- 128) Hoffman RP. The complex inter-relationship between diabetes and schizophrenia. *Curr Diabetes Rev* 2017;13:528-532.
- 129) Mamakou V, Thanopoulou A, Gonidakis F, Tentolouris N, Kontaxakis V. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Psychiatriki* 2018;29:64-73.
- 130) Agarwal SM, Caravaggio F, Costa-Dookhan KA, Castellani L, Kowalchuk C, Asgariroozbehani R, *et al*. Brain insulin action in schizophrenia: something borrowed and something new. *Neuropharmacology* 2019:107633.
- 131) Agarwal SM, Kowalchuk C, Castellani L, Costa-Dookhan KA, Caravaggio F, Asgariroozbehani R, *et al*. Brain insulin action: implications for the treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology* 2019 in press.
- 132) Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, *et al*. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-1349.
- 133) Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, *et al*. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:719-728.
- 134) Guina J, Roy S, Gupta A, Langleben DD, Elman I. Oral glucose tolerance test performance in olanzapine-treated schizophrenia-spectrum patients is predicted by BMI and triglycerides but not olanzapine dose or duration. *Hum Psychopharmacol* 2017;32.
- 135) Takeuchi Y, Kajiyama K, Ishiguro C, Uyama Y. Atypical antipsychotics and the risk of hyperlipidemia: a sequence symmetry analysis. *Drug Saf* 2015;38:641-650.
- 136) Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight gain and metabolic changes during treatment with antipsychotics and antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015;15:252-260.
- 137) Coughlin M, Goldie CL, Tregunno D, Tranmer J, Kanellos-Sutton M, Khalid-Khan S. Enhancing metabolic monitoring for children and adolescents using second-generation antipsychotics. *Int J Ment Health Nurs* 2018;27:1188-1198.
- 138) Woo YS, Bahk WM, Park YM, Chung S, Yoon BH, Won S, *et al*. Effects of switching to aripiprazole from current atypical antipsychotics on subsyndromal symptoms and tolerability in patients with bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:275-286.
- 139) Mandrioli R, Protti M, Mercolini L. Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of ziprasidone for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:149-174.
- 140) Nilsson BM, Edstrom O, Lindstrom L, Wernegren P, Boden R. Tachycardia in patients treated with clozapine versus antipsychotic long-acting injections. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;32:219-224.
- 141) Czekalla J, Kollack-Walker S, Beasley CM Jr. Cardiac safety parameters of olanzapine: comparison with other atypical and typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 2:35-40.
- 142) Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013;54:1-13.
- 143) Hasnain M, Vieweg WV. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28:887-920.
- 144) Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Uchida H. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: a systematic review. *Can J Psychiatry* 2015;60:215-222.
- 145) Polcwiartek C, Sneider B, Graff C, Taylor D, Meyer J, Kanters JK, *et al*. The cardiac safety of aripiprazole treatment in patients at high risk for torsade: a systematic review with a meta-analytic approach. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:3297-3308.
- 146) Hwang TJ, Lo WM, Chan HY, Lin CF, Hsieh MH, Liu CC, *et al*. Fast versus slow strategy of switching patients with schizophrenia to aripiprazole from other antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:635-644.