항정신병약물에 의한 부작용의 치료전략*

윤 진 상**† · 신 일 선**

Treatment Strategy for Antipsychotic-Induced Side Effects*

Jin-Sang Yoon, M.D.,† Il-Seon Shin, M.D.****

ABSTRACT

While the therapeutic efficacy of antipsychotic drugs is not in doubt, a variety of undesirable side effects are common. They can be a disincentive to good compliance with treatment, resulting in increased possibilities for relapse and hospitalization. They can be distressing and disabling and thus interfering with patient safety and quality of life. Furthermore, they may be counter-therapeutic by exacerbating the condition that the drug was prescribed for. In this article, we will provide an overview of management of antipsychotic- induced side effects, with a particular emphasis on the most common side effects as well as less common but serious side effects. In addition, some practical issues regarding the management of side effects will be discussed.

KEY WORDS : Antipsychotic drugs · Side effects · Treatment strategy.

머 리 말

항정신병약물은 치료지수가 커서 전반적으로 안전한 약물이지만, 흔히 다양한 부작용을 동반한다. 임상의가 항정신병약물의 부작용에 숙지해야 할 중요성을 요약하면 다음과 같다. 첫째, 부작용은 환자의 약물에 대한 순응도를 떨어뜨리는 주요 원인이며, 의사-환자의 관계 및 다른 치료에 부정적인 영향을 미치고, 이로 인해 결국 재발과 입원의 가능성을 높인다. 둘째, 부작용은 환자의 일상생활, 사회적 기능 및 재활을 저해하며, 결국 삶의 질을 떨어뜨린다. 세째, 부작용은 약물의 고유한 치료효과를 상쇄시키고, 심지어는 기존하는 정신병리를 악화시키거나 새로운 정신병리를 야기할 수도 있다(윤진상 1998).

약물 부작용의 발생과 정도는 환자의 상태(성별, 나이, 다른 질병이나 임신, 부작용에 대한 과거력 등) 및 투약상태(약물의 종류, 용량, 투여방법, 사용기간 등)에 따라 차이가 있을 수 있다. 부작용은 타 약물과의 상호작용, 실수나 자살목적의 과용량 사용, 투약의 과실 등으로도 발생할 수 있다. 또한 부작용을 설명하는 차원으로서 약역학적 및 약동학적 차원 외에도 제약과정의 문제(예컨대, 제조 공정이 열악한 제약회사의 제품에서 부작용이 빈번할 수 있슴)도 생각할 수 있다. 그러나 이 글에서는 이러한 내용들은 가능한 피한다. 한편 항정신병약물의 부작용은 다양한 각도에서 생각해 볼 수 있다. 즉 부작용의 심각성(경미성 또는 치명성), 예방 가능성, 가역성, 발생시점(급성 또는 지연성), 약물용량과의 유관성(용량 의존성 또는 특이성), 발현하는 계통이나 기관(중추신경계 또는 말초신경계, 신경계 또는 비신경계 등), 약물의 수용체에 대한 작용기전, 개별적인 약물, 특정한 증상이나 증후군 등에 따라 조명을 달리할 수 있다. 이 글은 임상의에게 실제적인 도움이 될 수 있도록, 우선 부작용의 예방과 조기발견에 관한 일반적인 원칙을 살펴본 다음에, 통상적인 치료과정에서 흔히 발견되는 또는 간과하기 쉽지만 심각할 수 있는 부작용을 중심으로 이에 대한 치료방법을 다루고자 한다.

*이 글의 요지는 1998년 4월 4일 대한생물정신의학회와 대한생물치료정신의학회의 춘계합동학술대회에서 발표되었음.
**전남대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chonnam National University, Kwangju, Korea
†교신저자 : 윤진상, 501 - 757 광주광역시 동구 학동 8
전화) (062) 220 - 6142, 전송) (062) 225 - 2351

예 방

항정신병약물에 의한 부작용의 최우선적인 치료전략은 예방이다. 부작용이 특이성으로서 예측이 불가능한 경우는 예외지만, 약물 용량에 의존적이므로 어느 정도 예측이 가능한 경우는 치료적 용량을 가능한 낮게 사용함으로써 부작용을 예방해야 한다. 특히 노인 환자나 과거에 특정한 부작용에 예민했던 환자에서 특별한 주의를 요한다.

부작용은 개별적인 약물의 특성 뿐만이 아니라, 환자 개인의 특성에 의해서도 좌우된다. 예컨대, 동종의 약물이라도 어떤 환자에서는 심혈관계의 부작용이 나타나기 쉬운 반면에, 어떤 환자에서는 추체외로계의 증상(extrapyramidal symptom : EPS)이 나타나기 쉽다. 따라서 치료제의 선택은 환자의 특성과 약물의 특성 양자를 고려해야 한다(Peacock와 Gerlach 1996). 치료 전 환자의 신체 의학적 검사(가능한 ECG와 EEG를 포함)는 환자의 특성을 파악할 뿐만 아니라, 향후 약물과 관련하여 예상될 수 있는 부작용을 치료하는데 기준치로서 활용될 수 있다. 약물선택은 환자의 과거 부작용을 반영하여 결정한다. 예컨대, 과거에 비교적 소량에서도 EPS가 발생했던 환자라면, clozapine이나 도파민 수용체의 차단 정도가 낮은 약물을 선택하는 것이 EPS 예방차원이나 치료적 측면에서 더 이득이 된다.

선택한 약물에 대해서는 가능한 고용량의 사용을 피하기 위한 방법을 생각한다. 예컨대, 불안이나 수면장애가 존재할 때는 benzodiazepine(BZD)을 병용하고, 정동요소(affective component)나 공격성이 존재할 때는 lithium이나 carbamazepine을 병용하면 항정신병약물의 용량을 낮출 수 있다(Peacock와 Gerlach 1996).

조 기 발 견

치료자는 치료과정에서 약물로 인한 전형적 부작용의 발생을 예견하면서, 일정 간격으로 부작용을 평가해야 한다. 또한 환자에게는 부작용의 가능성에 대한 정보를 충분히 제공하여 초기 증상을 치료자에게 보고하도록 한다. 부작용에 대한 설명은 포괄적이고 자세하게, 그러나 약물에 대한 거부감을 느끼지 않도록 설명해야 한다. 예컨대, 약물의 부작용에 대한 교육이나 팜플랫 형식의 설명서를 이용할 수 있다.

항정신병약물을 투여한 환자가 초기에 보이는 주관적 불쾌감은 향후 이 약물에 대한 반응이 불량할 것을 예견할 수 있고 EPS 부작용도 더 잘 발생하므로(Van Putten 1974 ; Van Putten과 May 1978a, 1978b ; Van Putten등 1981, 1984), 과거에 이런 경험을 했던 환자에서는 초기 투여용량을 낮게 시작하여야 한다. 치료자는 약물의 심리적 부작용에 관한 환자의 호소를 심각하게 받아들이고, 저운동증(hypokinesia)이나 과운동증(hyperkinesia) 같은 운동성 부작용을 적극적으로 평가하고 기록하는 것이 특히 중요하다(Peacock와 Gerlach 1996). 초기에는 이러한 부작용을 환자가 스스로 호소하지 않거나, 치료자도 간과하는 경향이 있으므로, 결국 지연성 운동장애로 발전한 후에야 뒤늦게 발견되기 때문이다. 조기에 저운동증을 발견하기 위해서는 환자에게 백지와 연필을 주면서 자신의 이름이나 주소를 써 보도록 하는 것도 하나의 간단한 방법이다(Haase 1985). 그러나 부작용의 적절한 기록을 일정간격으로 평가하기 위해서는 표준화된 측정도구를 사용하는 것이 바람직하다. 예컨대, 항정신병약물의 전반적인 부작용의 평가를 위해서는 Udvalg for Kliniske Undersogelser(UKU) side effects rating scale(Lingjaerde등 1987), EPS 부작용의 평가를 위해서는 Extrapyramidal symptom rating scale(ESRS : Chouinard등 1980) 등을 응용할 수 있다.

부작용의 조기진단은 예상하기 힘든 부작용(예컨대, blood dyscrasia, neuroleptic malignant syndrome)에서 특히 중요하다. 이를 간과하면 치명적인 결과가 초래될 수 있지만, 조기진단으로 약물을 즉시 중단하고 대증치료를 하면 예후는 좋다. 또한 지연성 운동장애도 조기진단이 중요하다. 지연성으로 나타나는 근긴장이상(dystonia), 좌불안석증(akathisia), 운동곤란증(dyskinesia)은 빈번히 비가역적이므로, 조기진단만이 이를 예방할 수 있다(Peacock와 Gerlach 1996).

특정한 부작용의 치료

항정신병약물에 의한 부작용의 증상이나 증후군은 발견 즉시 이에 대한 심각성, 원인 및 기전을 고려한 대응책이 필요하다. 부작용과 관련한 수용체 수준에서의 기전은 아직도 명확하지는 않지만, 표 1은 약물의 부작용과 수용체 차단 효과와의 관계를 개략적으로 보여준다. 부작용의 치료는 증례에 따라서 기존하는 약물의 즉시 중단, 용량의 감량, 타 약물로의 교체, 단순한 대증적 치료 등으로 다양하다. 항정신병약물에 의한 부작용의 일반적인 내용은 정신약물학 교과서에서 쉽게 접할 수 있다. 또한 국내에서도 윤도준(1994, 1995, 1996)이 일련의 종설로서 심도있게 고찰하였다. 따라서 여기서는 자세한 내용을 피하는 대신에, 부록에서 항정신병약물의 부작용을 일견할 수 있도록, 이들의 증상, 치료전략, 가장 흔한 약물, 위험요인 등을 정리하였다. 다음은 부록의 내용에 빠진 부분만을 보충하면서, 임상에서 보다 관심을 요하는 몇 가지 잇슈를 추가하고자 한다.

1. 약물의 정신적 부작용에 대한 대책

항정신병약물의 부작용에는 부록에서 제시된 내용 외에도 임상

Table 1. Possible roles of dopaminergic and nondopaminergic receptors in the behavioural effects of antipsychotic drugs. Adapted from Richelson(1994) and Ogren(1996)

Receptors	Behavioural effects
D_1	Antipsychotic?
	Arousal
	Locomotor activity
	Extrapyramidal
D_2	Antipsychotic
	Locomotor activity
	Extrapyramidal
	Endocrine effects : prolactin elevation(galactorrhea, gynecomastia, menstrual changes, sexual dysfunction)
D_3	Antipsychotic?
	Locomotor activity
D_4	Antipsychotic?
Muscarinic	Antimuscarinic
(M_1, M_2, M_3, M_4)	Fewer EPS
	Locomotor activity
	Peripheral side effects(dry mouth, tachycardia, blurred vision, constipation, micturition and sexual dysfunction)
	Central side effects(confusion, agitation, cognitive dysfunction)
α_1-Adrenergic	Antimanic effects
	Sedation, postural hypotension, dizziness, reflex tarchycardia
	Motor side effects-catalepsy?
α_2-Adrenergic	Priapism
Histamine - H_1	Sedation, drowsiness, hypotension, weight gain
Serotonin 5-HT_1	Ejaculatory disturbance
Serotonin 5-HT_2	Sleep, hypotension
	Fewer EPS? Negative symptoms?
Sigma	Not known

의가 꾸준히 관심을 기울여야 할 부작용이 있다. 이들은 주관적(sujective), 심리적(psychological) 또는 정신적(mental) 부작용으로서, 환자 스스로가 자발적으로 표현하기 어려운 탈진감, 우울, 정신운동성 지연과 초조, 욕동과 정신기능의 저하 등이 있다. 운동성(motor) parkinsonism에 대응되는 정신성(mental) parkinsonism(Peacock와 Gerlach 1996), 지연성 운동장애에 상응하는 피질계 및 변연계의 부작용(cortical and/or limbic equivalent of tardive dyskinesia) 및 neuroleptic induced deficit syndrome(NIDS)(Awad 1993, Lader 1993, Casey 1994)의 개념은 약물의 정신적 부작용을 강조하고 있다. 항정신병약물의 정신적 부작용을 가리키는 다양한 용어와 개념들은 윤진상의 종설(1998)에 좀 더 자세히 설명되어 있다.

다양한 정신적 부작용은 신체적 부작용에 못지 않게 중요하지만, 임상에서는 흔히 간과되거나 과소 평가되기가 쉽다. 이를 측정할 수 있는 객관적인 방법이 없을 뿐만 아니라, 실제로 환자의 정신증상과도 감별하기가 어렵기 때문이다. 예컨대, 좌불안석의 심리적 측면을 정신병적 초조로 판단하는 경우이다. 한편 다양한 정신적 부작용에 대한 기전도 매우 불명하다. 단지 막연한 설명으로서는, 약물이 적절한 정도 이상으로 도파민이나 아세틸콜린 등의 수용체를 차단하는 효과, 또는 약물의 장기간 사용으로 인해 다양한 신경전달계에 변화가 일어나기 때문이라는 가정의 수준이다. 기전이 어떻든 현재까지는 이상의 정신적 부작용에 대한 구체적 치료방법이 제안되지 못하고 있다. 이에 대처하기 위해서는 비전형적 약물의 사용도 하나의 대안일 수 있다. 그러나 비전형적 약물 역시 정신적 부작용이 없다는 어떠한 증거도 없다. 따라서 현재는 이를 예방하는 차원에서 약물은 가능한 최소량으로 최단기간 적절히 사용하는 것이 가장 바람직할 것이다.

2. 추체외로계 증상의 예방을 위한 약물치료

항정신병약물에 의한 급성 EPS의 부작용을 최소화시키기 위해서는 일반적으로 약물을 저용량으로 시작하고, 서서히 증량하며, 하루 용량을 분복한다(Teicher와 Glod 1990). 그러나 급성 EPS예방을 위한 항콜린성 약물의 사용에는 아직도 논란이 있다. 항콜린성 약물사용을 반대하는 이유로서는, 모든 환자에서 EPS가 발생하지는 않으며, 항콜린성 약물로 인해 다양한 부작용이 발생하고, 치료비의 인상요인이 되며, 항콜린성 약물이 다행감을 일으켜서 이 약물에 대한 남용의 가능성 등이 있기 때문이다. 반대로 찬성하는 이유로서는, EPS는 매우 고통스러운 부작용이며, EPS가 경할 때에는 진단하기가 어렵고 때로 정신증적 증상과 감별하기 어렵고, 실제로는 항콜린성 약물의 추가로 심각한 부작용은 없다는 주장이다(Janicak등 1993).

노인에서는 항콜린성 약물에 의한 EPS의 예방효과보다는 부작용의 위험성이 더 크므로, 항콜린성 약물의 예방적 사용은 가능한 피하는 것이 좋다. 그러나 항정신병 약물의 치료 시작부터 항콜린성 약물의 병용이 적절한 경우로서는, EPS 발생의 높은 위험성, 과거 EPS의 경향성, 외적인 힘이 자신을 조절한다고 믿는 망상형 환자 또는 항정신병 약물의 복용에 처음부터 저항감을 갖고 있기 때문에 만약 EPS가 발생한다면 약물에 대한 결정적인 불순응의 결과가 예상되는 경우(Casey 1992) 등이다.

보통 급성 EPS의 발생은 3개월 이후에는 드물며, 또한 시간이 경과하면서 이에 대한 내성이 생긴다. 따라서 EPS발생의 예방목적으로 항콜린성 약물을 사용했다면, 사용 후 빠르면 1주(Casey 1992), 늦어도 3개월(Janicak등 1993)이면 약물을 서서히 감량하고, 가능하다면 중단한다. 만약 항콜린성 약물의 중단 후 EPS가 발생했다면, 이를 다시 도입하여 약 3개월 정도 사용하고, 이

후 일정 간격으로 약물의 지속적 사용 여부를 평가하면서 감량중단을 고려한다. 항콜린성 약물의 중단으로 EPS가 반복적으로 재발된다면 결국 약물의 교체를 고려해야 한다.

3. 기존 약물에서 타 약물로의 교체시 주의할 사항

기존하는 항정신병약물에서 타 약물로의 교체 과정에서는, 정신병의 악화, 잠재된 운동장애의 출현 및 악화, 콜린성 반동증상 등이 발생할 수 있다. 또한 교체 약물간의 상호작용에 의한 부작용도 발생할 수 있다. 이러한 문제는 고전적인 약물간에는 그리 심각한 문제가 아니었으나(이들은 수용체 차단이 주로 D_2로서, 등가량으로 환산하면 역가도 비교적 동등하기 때문에), 비전형적 약물(이들은 작용기전이 고전적인 약물과는 다르므로)의 출현과 함께 임상의에게 주의를 요하게 되었다.

항정신병약물의 금단증후군(neuroleptic withdrawal - eme - rgent syndrome)의 기전은 아직 명확하지 않지만, 약물로 야기된 수용체의 초과민성이 제안되어 왔다(Dilsaver 1994 ; Ver - ghese 등 1996). 즉, 약물의 감량이나 중단으로 인한 정신증상의 악화(supersensitivity psychosis, rebound psychosis), 잠재된 운동장애의 출현(withdrawal dyskinesia) 및 악화(Cho - uinard등 1978 ; Chouinard와 Jones 1982), 수면장애(Tha - ker등 1989) 등은 도파민 수용체의 초과민성 때문이라는 견해가 상당히 지지받고 있다. 그러나 clozapine의 금단증상은 도파민보다는 콜린성(muscarinic) 및 GABA의 초과민성(Verghese등 1996) 때문이라는 제안과 함께, 수용체의 초과민성과는 무관하다(Perenyi등 1985)는 의견도 있다. 항정신병약물의 중단으로 인한 금단증상과 반동정신병의 전반적 이해를 위한 국내의 문헌으로는 김철응(1996)의 종설 및 양동균 등(1989)과 노임규 등(1990)의 초과민성 정신병에 관한 연구를 참고하면 도움이 될 것이다. 일반적으로 금단 증상은 항정신병약물만을 중단할 때보다는 항정신병약물과 항파킨슨 약물을 동시에 중단할 때에 더 심하다. 콜린계와 관련한 신체적인(medical or nonpsychiatric) 금단증상은 고역가보다는 저역가 약물의 중단시에 더 심하다.

기존 약물에서 비전형적 약물 즉 clozapine(Baldessarini등 1995), risperidone(Borison 1996), olanzapine(Weiden등 1997) 등으로의 교체와 관련된 적응증 및 주의사항에 대한 세세한 내용은 생략한다. 각각의 해당 약물과 관련된 문헌을 참조하시기 바란다. 여기서는 약물교체시의 부작용을 최소화시키고 이에 대응하는 방법을 상기 문헌을 참고하여 개괄적으로 정리하고자 한다.

첫째, 약물교체에 대한 의견은 환자, 의사 및 가족의 견해가 다를 수 있다. 따라서 약물교체의 결정과 실행에는 이들 삼자간의 충분한 의견교환이 전제되어야 한다. 약물교체는 응급상황이 아니면 환자와 의사의 치료적 관계가 견고해질 때까지 연기하는 것이 바람직하다. 약물교체가 시작되기 전에는 반드시 환자나 보호자에게 약물교체에 대한 적절하고 효과적인 교육을 제공해야 한다. 임상의는 교체되는 약물에 대해 환자나 가족이 현실적인 기대를 가질 수 있도록 논의한다. 또한 환자나 가족에게는 약물의 교체과정에서 금단증상이나 일시적인 증상의 악화 등이 발생할 수 있음을 주지시킨다.

둘째, 약물을 교체하는 구체적인 방법은 크게 세가지로 생각할 수 있다. 즉 기존 약물을 일시에 중단하고 교체되는 약물을 시작하는 방법, 기존 약물에 교체되는 약물을 추가 · 증량하면서 즉시 기존 약물은 감량 · 중단하는 방법, 기존 약물에 교체되는 약물을

Table 2. Advantages and disadvantages of various crossover and crosstaper options. Adapted from Weiden(1997)

Crossover method	Advantages	Disadvantages
Abrupt discontinuation of the previous antipsychotic and starting the new antipsychotic	Most straigtforward Medication errors less likely than with other approaches Appropriate for inpatients settings where patients are supervised and fast crossovers are needed Appropriate for patients on maintenance depot therapy because of long half-life of depot route	Chance of symptom flare-up during crossover may be greater than with other methods Increased chance of withdrawal reactions(eg, withdrawal dyskinesia) associated with withdrawal of previous antipsychotic Not recommended for clozapine patients
Adding a new antipsychotic and immediately tapering the previous antipsychotic	Starts crossover process when olanzapine is initiated Appropriate when relief from EPS is needed	If taper is too quick, there is the possibility that both medications are given at subtherapeutic doses
Adding a new antipsychotic and delaying the taper of the previous antipsychotic	Probably the safest method when consequences of crossover relapse are the greatest concern May be appropriate when switching patients who have only recently been stabilized(<3 months) from an acute psychotic episode May be appropriate to us the crossover time as a test period to ascertain oral compliance for patients on depot antipsychotics	Greater possibility of ongoing polypharmacy should taper not be finished(eg, patient is discharged on combination antipsychotics and the crossover is never finished by the outpatient clinician

추가 · 증량하지만 기존 약물은 상당 기간이 지난 후에야 감량 · 중단하는 방법이다. 각각의 방법에 장단점(Weiden등 1997)은 표 2에 제시된다. 기존하는 약물을 중단하는 속도는 증례에 따라서 다를 수 있다. 일시에 중단하는 방법은 clozapine외의 모든 약물에서 가능하다. 그러나 이는 가능한 입원상태에서 실시하는 것이 더 적절하다. 이때 환자는 정신병의 악화, 자살 및 공격적 반응의 위험성이 낮아야 하며, 약물의 갑작스런 중단에 대한 어떤 금기사항도 없어야 하며, 기존의 약물 용량이 소량(haloperidol 10mg미만)이어야 한다. 반면에 기존의 약물을 서서히 중단하면서 새로운 약물을 도입해야 할 환자가 있다. 이에 해당하는 환자로서는, 기존하는 약물로서 clozapine(항콜린성 및 항아드레날린성 작용이 강하고 오래 지속되므로, 감량하는 속도는 전형적 약물보다 더 서서히 낮추어야 함)을 복용 중인 환자, 호전적이고 공격적인 환자, 과거에 약물의 감량이나 중단으로 정신병의 악화 또는 자살의 경향성을 보였던 환자, 기존의 약용량이 고용량(haloperidol 40mg이상)인 환자 등이다.

기존하는 약물의 감량하는 속도는, 전형적인 약물인 경우, 역가와는 무관하게 보통 3일에 기존 용량의 30 50% 씩을 감량할 수 있다. 그러나 환자의 과거력과 현재의 상태에 따라서 감량하는 속도를 조절해야 한다. 빠른 속도의 감량으로 인한 증상의 악화나 금단증상의 가능성을 유심히 평가해야 한다. 약물의 금단효과를 줄이기 위해서 BZD이나 항콜린성 약물을 동시에 사용할 수 있다. 특히 약물의 감량 속도를 서서히 해야 하는 경우는, 소아나 노인 환자, 외래환자, 증상이 심한 상태이거나 급성인 환자, 고용량을 복용 중인 환자 등이다. 항콜린성 효과가 강한 저역가의 약물은 콜린성 반동증상을 줄이기 위해서 고역가의 약물보다 더 서서히 감량한다. 교체될 약물은 기존하는 약물을 감량하기 전에 또는 중간에 시작할 수 있다. 그러나 약물간의 상호작용에 의한 부작용을 경계하면서, 약물의 병용사용의 기간은 가능한 짧아야 한다.

셋째, 기존하는 약물로서 항정신병약물외의 다른 계통의 약물에 관한 주의사항이다. 병용해 온 진정제와 항파킨슨 약물은, 설령 항정신병약물을 일시에 중단했을지라도, 매우 서서히 감량하여 중단한다. 보통 1 2주 이상에 걸쳐서 중단하거나, 새로운 약물의 도입 후에도 1주 정도는 유지하는 것이 콜린성 반동 같은 금단증상을 감소시킨다. 기분안정제 또는 항공격성 약물로서 병용해 온 항전간제의 중단도 서서히 한다. Clozapine치료와 관련한 항전간제(clozapine 치료 중에는 실제로 발작이 발생된 경우가 아니라도, 과거 간질의 병력이 있거나, 고용량의 사용으로 발작을 예방할 목적으로 항전간제를 병용할 필요가 있음)는 clozapine이 체내에서 배설 될 때까지 지속적으로 사용한다. 일반적으로 정신병적 우울증 때문에 병용해 온 항우울제는, 교체된 약물과의 상호작용에 문제가 없다면, 그대로 유지할 수 있다. 그러나 부작용이나 치료효과의 상쇄가 예상된다면, 기존하는 항우울제의 교체도 고려한다. 예컨대, SSRI와 risperidone의 병용시에 두 약물은 세로토닌에 상반된 작용을 하므로, 경우에 따라서 SSRI를 다른 항우울제로 교체하는 경향이 있다.

넷째, 항정신병약물의 조심스런 교체에도 불구하고, 도중에 증상이 악화되면 그 가능한 원인들(즉 약물의 금단증상, 약물의 상호작용에 의한 부작용, 약물의 과용량 및 저용량, 타약물의 남용, 약물의 비순응 등)을 파악하고 상응하는 조치를 취한다. 예컨대, 만약 교체된 약물이 목표용량에 도달하기 전에 정신증의 악화가 일어나면 당분간 BZD으로 조절한다. 콜린성 반동증상이나 불면증은 항콜린성 약물이나 수면제로 각각 대증적 치료를 한다.

요 약

항정신병약물에 의한 부작용의 치료전략은 예방이 최우선이며, 그 다음이 조기발견 및 이에 대한 적절한 치료이다. 항정신병약물의 부작용을 강조하는 이유는, 약물에 대한 부정적 인상을 강화시키려는 데 있지 않고, 약물의 치료적 효과를 극대화시키려는 데 있다. 이를 위해서는 약물의 속성과 환자의 특징을 고려한 약물의 선택과 사용뿐만 아니라, 부작용에 대한 면밀한 이해와 이에 대한 치료전략을 숙지해야 한다.

참고문헌

김철응(1996) : 항정신병약물의 중단은 금단증상 및 반동정신병을 가져오는가? 정신의학 *21 : 129-141*

노임규 · 윤진상 · 이형영(1990) : 항정신병약물로 야기되는 초과민성정신병의 임상상태와 혈청 *Prolactin*치. 신경정신의학 *29 : 101-108*

양동균 · 윤진상 · 이형영(1989) : 항정신병 약물로 야기되는 초과민성 정신병에 관한 연구. 신경정신의학 *28 : 245-257*

윤도준(1994) : 항정신병약물의 임상치료지침. 생물정신의학 *1 : 7-16*

윤도준(1995) : 정신과약물의 부작용 : 분류 및 개요. 대한의사협회지 *38 : 1196-1202*

윤도준(1996) : 향정신약물의 정신과적 부작용. 대한정신약물학회지 *7 : 3-12*

윤진상(1998) : 향정신성 약물의 행동학적 독성. 생물정신의학 인쇄중

Awad AG(1993) : *Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. Schizophr Bull 19 : 609-618*

Baldessarini RJ, Gardner D, Garver D(1995) : *Conversions from clozapine to other antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 52 : 1071-1072*

Borison RL(1996) : *Changing antipsychotic medication : Guidelines on the transition to treatment with risperidone. Clin Ther 18 : 502-607*

Casey DE(1992) : *Acute neuroleptic-induced dystonia. In : Movement*

disorders in Neurology and Neuropsychiatry, Ed by Joseph AB and Young RR, Boston, Blackwell Scientific Publications, pp106-110

Casey DE（1994）： *Motor and mental aspects of acute extrapyramidal syndromes. Acta Psychiatr Scand 89（suppl 380）：14-20*

Chouniard G, Jones BD（1982）： *Neuroleptic induced supersensitivity psychosis, the hump course and tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol 2：143-144*

Chouniard G, Jones BD, Annable L（1978）： *Neuroleptic induced supersensitivity psychosis. Am J Psychiatry 135：1409-1410*

Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones BD（1980）： *Extrapyramidal symptom rating scale. Can J Neuro Sci 7：233*

Dilsaver SC（1994）： *Withdrawal phenomena associated antidepressant and antipsychotic agents. Drug Saf 10：103-114*

Emerich DF, Sanberg PR（1991）： *Neuroleptic dysphoria. Biol Psychiatry 29：201-203*

Haase HJ（1985）： *Clinical observations on the actions of neuroleptics. In：The Action of Neuroleptic Drugs, Ed by Haase HJ and Janssen PAJ, Amsterdam, Elsevier, pp1-284*

Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd Jr FJ（1993）： *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Baltimore, Williams & Wilkins, pp164-184*

Lader M （1993）： *Neuroleptic-induced deficit syndrome：Old problem, new challenge. J Psychopharmacol 7：392-393*

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen S（1987）： *The UKU side effect scale：A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic induced patients. Acta Psychiatr Scand 76（suppl 334）：1-100*

Peacock L, Gerlach（1996）： *Antipsychotic-induced side effects related to receptor affinity. In：Antipsychotics, Ed by Csernansky, Berlin, Springer, pp359-388*

Perenyi A, Kuncz E, Bagdy G（1985）： *Early relapse after sudden withdrawal or dose reduction of clozapine. Psychopharmacology 86：244*

Teicher MH, Gold CA（1990）： *Neuroleptic drugs：Indications and guidlines for their rational use in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 1：33-56*

Thaker GK, Wagman AM, Kirkpatrick B, Tamminga CA（1989）： *Alteration in sleep polygraphy after neuroleptic withdrawal：A putative supersensitive dopaminergic mechanism. Biol Psychiatry 25：75-86*

Van Putten T（1974）： *Why do schizophrenics refuse to take their drugs? Arch Gen Psychiatry 31：67-72*

Van Putten T, May PRA（1978a）： *Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy. Arch Gen Psychiatry 35：477-480*

Van Putten T, May PRA（1978b）： *"Akinetic depression" in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 35：1101-1107*

Van Putten T, May PRA, Marder SR（1984）： *Response to antipsychotic medication：The doctor's and the consumer's view. Am J Psychiatry 141：16-19*

Van Putten T, May PRA, Marder SR, Wittmann LA（1981）： *Subjective response to antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 38：187-190*

Verghese C, De Leon J, Nair C, Simpson GM（1996）： *Clozapine withdrawal effects and receptor profiles of typical and atypical neuroleptics. Biol Psychiatry 39：135-138*

Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Standard JM（1997）： *Switching antipsychotic medications. J Clin Psychiatry 58（suppl 10）：63-72*

□부　　록□

Appendix 1. Adverse effects of antipsychotics. Adapted from Janicak et al(1993)

1-1. Central nervous system

Adverse effects	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders	Risk factors
A. Acute EPS			All agents	
• Parkinsonism	• Rigidity, bradykinesia, tremor, masked facies	• Decrease dose • Add antiparkinson agent • Switch to another agent	especially : Haloperidol Fluphenazine Thiothixene Loxapine Molindone Perphenazine Trifluoperazine	• Elderly, female • High potency AP, prolonged AP therapy, • History of parkinsonism, • Underlying basal ganglia damage(e.g., vascular insult)
• Dystonias	• Retrocollis, oculogyric crisis, opistothonus, torticollis • Rarely, laryngeal spasm	• Parenteral(oral) antiparkinsonian agent ; BZD		• Children, young, male • High potency AP, high doses, IM injection • Prior dystonic reaction • Hypocalcemia
• Dyskinesias	• Rapid, involuntary, coordinated stereotypical movements, usually of mouth, tongue, face			
• Akathisia	• Restlessness, inability to sit still, pacing	• Decrease dose • Add b-blocker ; anticholinergic agent ; BZD ; Clonidine • Switch to another agent • Correct iron deficiency		• Elderly female(?) • Prior akathisia or EPS • Iron deficiency

1-2. Central nervous system

Adverse effects	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders	Risk factors
B. Late-onset (tardive) EPS			All agents	
• Rabbit syndrome	• Facial(perioral) tremor	• Decrease dose • Add anticholinergic agent ; dopamine agonist ; BZD		• Elderly, female • Preexisting CNS injury
• Dystonias	• Mainly of face, neck	• Stop or decrease dose • Add anticholinergic agent ; dopamine depleter(e.g., reserpine, tetrabenazine)		• Young, male
• Dyskinesias	• Usually of tongue, mouth, lips	• Stop or Decrease dose, if possible, • Add dopamine depleter ; GABA antagonist ; noradrenergic antagonist ; cholinergic agonist ; vitamin E ; buspirone ; calcium channel blocker ; butulinum toxin • Switch to another agent (e.g., Clozapine) • ECT		• Children, elderly, female • Prolonged AP therapy, high doses • Drug holiday • Prior acute CPS • Mood disorder • Organic mental illness(e. g., Alchemies's disease, severe mental retardation) • Abuse of substance(alcohol, marijuana, nicotine) • Diabetes mellitus
• Akathisia		• Stop or decrease dose • Add dopamine depleter ; clonazepam • Switch to clozapine		• Elderly female(?)
• Tardive Tourette's				

1-3. Central nervous system

Adverse effects	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders	Risk factors
C. Decrease in seizure threshold	• Convulsion(s)	• Minimize dose • Slowly increase, if necessary • Add anticonvulsant(CBZ, VPA) • Change to higher potency agent	Chlorpromazine Promazine Clozapine	• Low potency AP, rapid increase in dose • History of previous seizure • Disorder of CNS • EEG abnormality
D. Withdrawal Syndrome		• Slowly taper AP drug		• Low potency AP
• Supersensitivity (rebound)psychosis	• Reemergence or worsening of psychosis			
• Cholinergic rebound	• Influenza-like symptoms, insomnia, agitation, anxiety, restlessness, GI symptom, irritability, headaches			
• Withdrawal dyskinesia	• Rebound or unmasked dyskinesia			
E. Drowsiness, oversedation		• Give as bedtime dose • Increase caffeine intake • Decrease dose • Change to less-sedating agent (e.g., fluphenazine)	Chlorpromazine Thioridazine	• Low potency AP
F. Cognitive effects		• Stop or decrease anticholinergic agent e.g.,	Thioridazine Chlorpromazine	• Elderly • Low potency AP
• Central anticholinergic syndrome	• Toxic psychosis Delirium	• Antiparkinsonian • Antidepressant • Antipsychotic • i.v. physostigmine(?)		• Disorder of CNS
G. Temperature dysregulation		• Early diagnosis • Immediately stop drug	All agents	• Young, male • High potency AP, high doses, rapid increase in dose
• Neruoleptic malignant syndrome	• Hypothermia • Hyperthermia, rigidity, autonomic instability	• Supportive treatment(Cooling techniques, antipyretics) • Dantrolene ; dopamine agonist(e.g.,bromocriptine, amantadine) ; BZD ; calcium channel blocker • Change to low potency agent or clozapine • ECT		• Hot and humid weather with physical exhaustion and dehydration • Organic brain disease • Alcohol dependency • Psychomotor agitation

2. Autonomic nervous system

Adverse effect	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders
A. Anticholinergic		• Eyeglasses needed(rare)	Thioridazine
• Difficulty in accommodation, increased intraocular pressure	• Pupillary changes, blurred vision	• Decrease dose • Decrease or stop concomitant anticholinergic agent	Mesoridazine Chlorpromazine
• Dry mouth	• May develop oral fungal infection	• Frequent, small sips of water	
• Constipation	• Absent bowel sounds, can progress to paralytic ileus	• Sugarless candy or gum • Bulk laxatives	
• Hesitancy, urinary retention	• Delayed or inhibited ejaculation	• Increase fluids	
• Nasal congestion		• Swtch to agent with less anticholinergic effect	
B. Secondary to α-receptor blockade	• Dizziness, syncope • Postural hypotension	• Decrease dose • Change to higher potency agent	Chlorpromazine Thioridazine
• Hypotension		• Support hose	
• Tachycardia		N.B. epinephrine should be avoided	
• Pallor			

3. Cardiovascular system

Adverse effects	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders
A. ECG changes	• Flattening of T wave	• No clinical significance	Thioridazine
B. Torsade des pointes	• Ventricular tachycardia	• Stop drug	
C. Sudden death	• Probable lethal arrhythmia(uncertain if neuroleptics are associated causally or coincidentally)	• Avoid lower potency agent, if possible	

4. Dermatologic-Ocular systems

Adverse effects	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders
A. Dermatoses			Phenothiazines
• Contact	• Urticarial, maculopapualr,	• Stop drug	(especially
• Systemic	petechial, edematous eruptions		chlorpromazine)
• Photosensitivity	• Severe sunburn	• Prevent by using sunscreens	
B. Discoloration of skin	• Blue-gray metallic discoloration of skin	• Decrease dose	Chlorpromazine
and corneal or lens	• Whitish deposits on ocular exam	• Switch drug	Thiothixene
opacities	(do not interfere with vision)	• Avoid sunlight	
C. Pigmentary	• Brownish discoloration of vision	• Do not exceed 800mg/day thioridazine	Thioridazine
retinopathy	• Decrease in visual acuity	• Stop drug if symptoms appear	
	• Pigmentation of fundi		

5. Endocrine system

Adverse effects	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders
A. Galactorrhea,	• Lactation	• Decrease or change agent	Especially
gynecomastia	• Breast enlargement		phenothiazine
B. Amenorrhea	• Menstrual irregularities	• Check for pregnancy	
		• Decrease or change agent	
C. Disturbances		• Decrease or change agent	
in sex drive			
D. Disturbances	• Unexplained elevated blood sugar or		
in glucose metabolism	abnormal G.T.T.		
E. Weight gain,		• Restrict caloric intake	
edema(?)		• Increase exercise	
		• Perhaps switch to molindone if gain is excessive	

6. Gastrointestinal system

Adverse effects	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders
Hepatic	• Decreased bowel motility and associated constipation	• Stop drug, switch to	Chlorpromazine
	• Jaundice, followed in 1 - 7 days by fever, nausea, RUQ pain, malaise	a non-phenothiazine	

7. Hematological system

Adverse effects	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders
A. Agranulocytosis	• Unexplained sore throat, fever, petechiae, malaise, cellulitis	• Weekly CBC with clozapine • Stop drug	Clozapine Chlorpromazine(rare with other phenothiazines-never
B. Leukopenia		• Reverse isolation • Antibiotics, supportive care	proven to occur in nonphenothiazines)

8. Drug-drug interactions

Adverse effects	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders
• Antacids • Barbiturates • Lithium	• Unexplained decrease in efficacy or increase in toxicity	• Avoid concommitant use of agents known to have synergistic or antagonistic effects	All agents(especially chlorpromazine)

9. Overdoses

Adverse effects	Clinical alerts	Treatment approaches	Most common offenders
	• Signs and symptoms: effects maximum w/in 4-6 hours	• Supportive, gastric lavage(H_2O soluble)	All antipychotics
	• CNS : agitation, confusion, delirium, twitching, dystonic movements, EPS, convulsions, hyperthermia	• Antiparkinsonian drugs(diphenhydramine) • Forced diuresis and hemodialysis not helpful	
	• C-V : increased HR, decreased BP, arrhythmias, C-V collapse	• Lipoid dialysis may be beneficial	