

정신분열증 환자에서의 Haloperidol 및 Reduced Haloperidol의 혈장농도와 임상반응과의 상관성

박경호^{1†} · 김무진² · 이명걸³ · 심창구³ · 이민화^{1,3}

¹서울대학교병원 약제부, ²서울특별시립보라매병원 정신과, ³서울대학교 약학대학
(1993년 8월 25일 접수)

Relationship between Plasma Concentrations of Haloperidol and Its Metabolite, Reduced Haloperidol, and Clinical Response in Schizophrenia

Kyung Ho Park¹, Mu Jin Kim², Myung Gul Lee³, Chang-Koo Shim³, Min Hwa Lee^{1,3}

¹Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 110-460, Korea

²Department of Psychiatry, Boramae Seoul City Hospital, Seoul, Korea

³College of Pharmacy, Seoul National National University, Seoul 151-742, Korea

(Received August 25, 1993)

The relationship between the plasma haloperidol (HP) concentration and clinical response, and the effects of its active metabolite, reduced haloperidol (RH) on clinical response of HP were investigated in schizophrenic patients. In clinical study I, with 17 schizophrenic patients (male 8, female 9) who were administered with three different fixed doses of HP (15, 30 and 50 mg/day) for 3 weeks, the concentrations of HP and RH in plasma and blood and clinical response had been checked before and every week during the study. The clinical response was evaluated by the method of brief psychiatric rating scale (BPRS), and relative improvement of clinical response based on baseline BPRS (before drug treatment) was calculated. The concentrations of HP and RH in plasma and blood were assayed by HPLC. In clinical study II, the plasma RH/HP concentration ratios were checked in 11 patients who were administered with high doses of HP, over 60 mg a day, because of the poor clinical response at usual doses of HP. Plasma HP concentration and relative improvement of BPRS at 3 week in schizophrenic patients showed a 'curvilinear' relationship, and the clinical response was improved relatively over 50% based on the baseline BPRS in the range of 5~57 ng/ml of HP in plasma. Also, the plasma RH concentrations were increased nonlinearly as the plasma HP concentration increased, and in high plasma HP concentration, over 30 ng/ml, clinical response gradually decreased, while the plasma RH/HP concentration ratio increased nonlinearly. Blood partition coefficients of HP and RH were not changed according to daily HP dose and duration of drug therapy. From these results, it is noted that the higher plasma RH/HP concentration ratio, resulted from the accumulation of RH as HP concentration increased, might explain the 'curvilinear' decrease of HP clinical response.

Keywords—Haloperidol, Metabolite, Reduced Haloperidol, Clinical response, Schizophrenia, BPRS, Curvilinear relationship, Accumulation.

Haloperidol(이하 HP라 함)은 phenothiazine 및 chlorpromazine과 유사한 작용기전으로 현재 정신분열증에 가장 많이 사용되는 butyrophenone계 약물중의 하나이다.¹⁾ 이 약물의 생체시료(혈장)중 농도

측정방법이 개발되면서 임상반응(clinical response)과 혈장중 농도간의 상관성에 대해 많은 연구가 진행되어 왔으나, 결과는 연구자에 따라 서로 상이하게 보고되고 있다. 즉, HP의 혈장농도와 임상반응

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

사이에 명확한 상관성이 없다는 보고,²⁻⁶⁾ HP의 혈장농도가 높을 수록 임상반응이 좋아지다가 일정농도 이상에서 plateau response를 나타낸다고 보고,⁷⁻¹⁰⁾ 또한 HP는 'therapeutic window'를 가지며 이 농도범위보다 낮거나 높은 경우는 임상반응이 나타나지 않거나 오히려 약화된다는 보고 등이다.¹¹⁻¹⁶⁾ 이와같이 동일 목적의 실험에서도 연구자에 따라 상이한 결과가 도출된데는 HP의 혈장농도 분석법을 포함한 실험방법의 차이 때문으로도 생각할 수 있지만,^{17,18)} 또한 중요한 요인으로 생각할 수 있는 것은 HP의 active metabolite 존재와 그 역할이다. 앞에서 언급한 대부분의 연구에서는 1977년 Forsmann 등¹⁹⁾이 보고한 바와 같이 HP는 활성대사체를 가지지 않는다는 가정하에서, 혈장 및 적혈구 중의 HP농도만을 측정하여 임상반응과의 상관성을 관찰하였다. 그러나 HP를 장기적으로 투여한 환자의 뇨, 혈액 및 뇌조직에서 HP의 활성대사체인 reduced haloperidol(이하 RH라함)이 존재함이 밝혀짐으로,^{20,21)} RH가 HP의 임상반응에 영향을 미칠 수도 있다는 가능성이 제기되었다. 실제로 Jann 등²¹⁾은 정신분열증 환자에 HP 투여시 혈장중 RH/HP농도비가 1보다 큰 경우와 작은 경우가 있음을 밝히면서 HP의 대사에 개체차가 존재함을 보고하였고, 또한 이들²²⁾은 HP를 투여한 5명의 만성 정신분열증 환자중에서 임상반응이 나타난 1명의 환자는 혈장 RH/HP농도비가 0.35인데 비해, 임상반응이 거의 나타나지 않은 나머지 4명의 환자에서는 혈장 RH/HP농도비가 평균 2.28로 나타남을 보고하면서, RH의 농도가 HP농도보다 높게 존재하는 경우 HP의 임상반응이 약화될 수 있다는 가능성을 시사하였다. 그리고 HP의 혈장농도와 임상반응과의 상관성이 'curvilinear'하게 나타나는데 RH의 영향이 있을 것이라고 주장하기도 하였으나 아직 정확한 원인은 밝혀져 있지 않다.

따라서 본 연구는 연구자에 따라 서로 상이한 결과가 보고되고 있는 HP의 혈장중 농도와 임상반응과의 상관성에 대해 HP의 활성대사체인 RH를 고려하여 재검토하고자 시도되었다.

실험 방법

재료 및 약물

약물농도 측정시 사용한 haloperidol(HP)은 Si-

gma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였으며, reduced haloperidol(RH) 및 bromperidol(BP)의 표준품은 Janssen Pharmaceutical Co.(Beerse, Belgium)에서 공급받았다. 또한 환자들에게 복용시킨 HP제제는 시판 HP정제(페리돌정®, 5 mg/정, 환인제약)를 사용하였으며, 임상시험중 임상 의사 및 환자가 자신이 복용하는 HP의 투여량을 모르게 하기위해, 이들 정제를 다시 분쇄한 후 유당과 혼합하여 용량별로 캡셀에 재충진하였다. 즉, 각 용량별 캡셀의 함량은 3.75 mg, 7.5 mg 및 12.5 mg으로 하였다.

그리고 혈장 및 혈액중의 농도 측정시 사용한 시약 및 HPLC 시스템은 저자들이 이미 발표한 보고²³⁾에 나타나 있다.

HP의 혈장농도와 임상반응의 상관성 평가실험 (임상실험 I)

대상환자—본 실험의 대상환자는 1987년 미국정신의학회(American Psychiatric Association)에서 보고한 DSM-III-R(Diagnostic and Statistical Manual-III-Revised) 진단기준에 의해, 정신분열증으로 판정되어 KS병원 정신과에 입원한 환자중 과거 HP를 비롯한 다른 항정신질환 약물을 복용한 적이 없거나, 복용한 경험이 있는 경우라도 투약을 중단한지 2달이상 지난 환자로 하였으며, 기타 약물 및 알콜의 남용자, 뇌질환, 간질환 및 HP약물에 과민성을 가진 환자는 제외시켰다. 그리하여 선정된 대상환자는 17명(남자 8명, 여자 9명)으로 평균나이는 28.2±7.8세(16~54세), 평균체중은 56.4±9.3 kg(42~74 kg)이었다(Table I).

약물투여 및 채혈—대상환자 17명에게 우선 2~3일간 기질성 및 기능성 정신장애를 감별하기 위한 관찰 및 검사를 시행한 후, 다른 진단이 배제된 경우에 한하여 baseline BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)²⁴⁾를 평가하고 약물투여를 시작하였다. 실험과정은 이중맹검법으로 하였으며, 약물투여는 다양한 혈중농도를 얻고 또 투여량에 따른 HP 및 RH농도의 변화 등을 관찰하기 위해 대상환자들을 무작위로 3군(1일 HP를 15 mg, 30 mg 및 50 mg 투여군)으로 나누고, 각 군에 무작위로 정한 각 용량의 캡셀을 1회 2캡셀, 1일 2회(9:00 AM 및 9:00 PM)로 3주간 실시하였다. 실험기간 동안 타약물의 병용투여에 대해서는 다음과 같은 제한을 두었다.

Table I—The Descriptions of Patients who Participated in Clinical Response Study of Haloperidol and Dosing Regimens

Patient ^{a)} No.	Sex	Age (yr.)	Weight (Kg)	Height (Cm)	Hct ^{b)} (%)	Disease	Dose ^{c)} (mg/day)
Pt. 1	M	17	68	165	45	Schizophrenia, paranoid	30
Pt. 2	F	28	44	153	45	Schizoaffective disorder	50
Pt. 3	M	16	54	163	39	Schizophrenia	50
Pt. 4	M	28	60	172	42	Schizoaffective disorder	15
Pt. 5	M	33	58	172	46	Schizophrenia, paranoid	30
Pt. 6	M	28	65	170	50	Schizophrenia	15
Pt. 7	M	32	66	156	38	Schizophrenia	15
Pt. 8	F	37	55	160	38	Schizophrenia	15
Pt. 9	F	34	57	175	42	Schizophrenia	50
Pt. 10	M	45	60	167	43	Schizophrenia, paranoid	15
Pt. 11	F	33	60	164	39	Schizophrenia, paranoid	50
Pt. 12	F	17	44	150	39	Schizophreniform disorder	30
Pt. 13	F	20	42	163	41	Schizophrenia, paranoid	15
Pt. 14	M	33	74	171	44	Schizophrenia	15
Pt. 15	F	22	50	165	38	Schizophrenia	30
Pt. 16	F	29	44	165	37	Schizophrenia, paranoid	50
Pt. 17	F	28	59	161	31	Schizophrenia	30

^{a)}All patients were inpatients for treatments of schizophrenia(total=17, male=8, female=9)

^{b)}Hct(%): Hematocrit

^{c)}Doses of haloperidol(mg/day) were divided twice with interval of 12 hr(9:00AM and 9:00PM).

즉, benzodiazepine계 등의 정신질환 치료에 영향이 없는 안정제, HP의 부작용으로 빈번히 나타나는 EPS(extra pyramidal syndrome)를 조절하기 위한 anticholinergics(주로 bentrropine), 소화제 및 영양제 등은 허용하였으나, phenytoin 및 phenobarbital과 같이 간의 약물대사에 영향을 줄 수 있는 약물과 기타 정신질환 치료작용이 있는 약물은 허용하지 않았다.

임상반응의 평가 및 HP와 RH의 농도를 측정하기 위한 채혈은 투약 후 1, 2 및 3주째 같은 시각에 실시하였으며, 먼저 BPRS를 측정하여 임상반응을 평가한 후, 다음 투약 직전(즉, trough농도)에 채혈하였다. 이때 채혈은 heparin이 처리된 일회용 주사기로 6 ml 정도 하였으며, 이중 1 ml는 RBC 중의 농도를 측정하기 위해 따로 취하고, 나머지는 2000 rpm에서 원심분리하여 혈장을 얻었다. 그리고 이들 혈액 및 혈장은 HP 및 RH의 농도를 분석할 때까지 -70°C의 냉동고에 보관하였다.

BPRS를 이용한 임상반응(Clinical Response)의

평가²⁴⁾—HP투여중 임상반응의 평가는 매주 채혈전 같은 시각에 실시하였으며, 두명의 임상(평가자)가 16항목으로 이루어진 BPRS 평가방법을 이용하여 각 항목마다 환자의 증상 정도에 따라 0점부터 6점까지 점수를 부여한 후, 이들 각 항목의 평균 점수를 합계하여 구하였다. 그리고 HP투여에 따른 매주 임상반응의 향상 정도는 약물투여 전의 BPRS[BPRS(0)]를 기준으로 한 매주제의 BPRS[BPRS(X)]의 상대적 향상 정도(relative improvement percent of BPRS, R.I.%)로 나타내었으며, 다음 식 (1)로 구하였다.

$$\begin{aligned} & \text{상대적 향상 정도(R.I.\%)} \\ & = \frac{\text{PRS}(0) - \text{BPRS}(X)}{\text{BPRS}(0)} \times 100 \end{aligned} \quad (1)$$

HP를 고용량(일일 60 mg 이상)으로 투여받고 있는 환자에 있어서 HP 및 RH의 혈장 및 RBC중 농도분포 검토(임상실험 II)

대상환자—본 실험의 대상환자는 이미 KJ병원에

Table II—The Descriptions of Patients who Administered High Doses of Haloperidol and Dosing Regimens

Patient ^{a)} No.	Sex	Age (yr.)	Weight (Kg)	Hct ^{b)} (%)	GOT/GPT	Dose ^{c)} (mg/day)	Concomitant drug
Pt. 18	M	26	61	41	WNL ^{d)}	70(30-20-20)	Cog, MgO ^{e)}
Pt. 19	M	43	66	42	WNL	80(30-20-30)	Cog
Pt. 20	M	22	59	41	WNL	80(40- 0-40)	Cog, CPZ
Pt. 21	M	30	58	41	WNL	120(30-30-60)	Cog, DDP
Pt. 22	F	43	47	44	WNL	100(30-30-40)	Cog, CPZ
Pt. 23	F	30	69	41	WNL	75(25-20-20)	Cog
Pt. 24	M	30	73	44	WNL	70(10- 0-60)	Cog, MgO
Pt. 25	M	32	54	44	WNL	95(30-30-35)	Cog, MgO, Li
Pt. 26	M	26	56	43	WNL	60(10- 0-50)	MgO, CPZ
Pt. 27	F	27	46	52	WNL	95(30-30-35)	Cog
Pt. 28	M	26	80	50	70/51	90(20- 0-70)	CPZ, Cog

^{a)}All patients were inpatients for treatment of schizophrenia(total=11, male=8, female=3)

^{b)}Hct(%): Hematocrit

^{c)}Doses regimen: three times a day(8:00AM, 2:00PM, 10:00PM)

^{d)}WHL: within normal range

^{e)}Abbreviation: Cog(cogentin), MgO(magnesium oxide), CPZ(chlorpromazine), Li(lithium)

정신분열증으로 입원하여 HP로 치료중인 환자중 저용량 및 상용량의 HP용량에서 임상반응이 호전되지 않아 투여량을 하루 60 mg 이상 증량시키고, 또한 일정 용량의 HP 투여기간도 2개월 이상이 된 11명(남자 8명 및 여자 3명)의 환자를 무작위로 선택하였다. 대상환자의 평균나이는 30.5±6.5세(22~43세) 및 평균체중은 60.8±10.5 kg(46~80 kg)였고, HP의 하루 평균 투여량은 85.00±17.03 mg(1.45±0.46 mg/kg/day)이었다(Table II).

HP 투약상태 및 채혈—대상환자들의 HP복용상태는 하루 용량을 2회 및 3회 분복하였는데, 그 분복량은 동등하지 않았다. 하루중 약물투여 시간은 3회 분복시는 9:00AM, 2:00PM 및 9:00PM이었으며, 2회 분복시는 9:00AM 및 9:00PM이었다. 모든 환자가 각자의 HP용량을 일주일 이상 반복적으로 투여하였기 때문에 정상상태(steady state)에 도달하였고, 또한 HP의 반감기가 길기 때문에 혈장농도 변화가 크지 않을 것으로 보고 12:00AM에서 2:00PM사이에 채혈하였다. 채혈 및 혈장처리하는 임상실험 I에서와 같은 방법으로 하였다.

Blood Partition 및 RBC중 농도계산

HP 및 RH의 blood partition은 혈액중 농도를 혈장중 농도로 나누어 구했으며, 또한 식 (2)의 관계에서 RBC중 HP 및 RH의 농도(C_{RBC})는 혈액(C_B)

및 혈장농도(C_P)와 헤마토크리트치(Hct)를 이용하여 계산하였다.

$$\frac{C_B}{C_P} = (1 - \text{Hct}) + \text{Hct} \frac{C_{RBC}}{C_P} \quad (2)$$

HPLC를 이용한 혈액 및 혈장중 HP 및 RH의 동시정량

혈액 및 혈장중의 HP 및 RH의 농도는 본 연구실에서 Park 등²³⁾이 개발한 HPLC-UV 방법을 이용하여 측정하였다. 혈액은 냉동(-70°C) 및 ultrasonicator로 혈구를 충분히 파괴한 후 분석에 사용하였다.

통계학적 분석

HP투여에 따른 매주 BPRS점수의 변화는 Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test로 분석하였고, 혈장 HP농도와 임상반응의 상관성은 Spearman's rank correlation test를 이용 분석하였다. 또한 HP투여기간 및 투여량에 따른 RH/HP ratio, HP 및 RH의 혈액분배 등은 Student's t-test 등을 이용하였으며, 유의수준을 $p < 0.05$ 로 하였다.

결과 및 고찰

HP 투여기간에 따른 HP의 임상반응 및 혈장

농도의 변화

임상실험 I에 대상이 된 17명의 환자중 Pt.3 및 6은 실험도중 중단되었기 때문에, 나머지 15명의 1일 HP 투여량에 따라 3군-1군(6명, 15 mg/day), 2군(4명, 30 mg/day) 및 3군(5명, 50 mg/day)-으로 나누고, HP의 투약기간에 따른 각 군의 HP의 혈장농도 및 임상반응의 상대적 향상정도를 Fig. 1(a-b)에 나타내었다. Fig. 1(a)는 용량별 각 군의 1, 2 및 3주째 HP의 평균혈장농도의 변화를 나타낸 것인데, 1주째부터 모든 군이 정상상태 혈장농도에 도달했으나, 임상반응의 상대적 향상정도(R.I.%)는 Fig. 1(b)에서처럼 3주째까지 계속 증가함을 알 수 있었다($p < 0.05$, Wilcoxon signed-ranks test). HP투여에 대한 임상반응의 향상정도는 환자의 개체차로 인해 모든 군에서 편차가 크게 나타났지만, 세군 중 1일 30 mg을 투여한 2군에서 평균치가 가장 높게 나타났으며, 상대적으로 고용량(1일 50 mg)을 투여한 3그룹에서 가장 낮게 나타났다. 각 군의 초기치 BPRS에 대한 매주째 임상반응의 상대적 향상정도는 2군 > 1군 > 3군 순으로 나타남을 볼때, 일정 용량 이상의 HP투여는 상대적으로 임상반응의 향상정도를 저하시킬 수 있다는 가능성과 HP의 임상효과는 혈장농도에 비례하지 않음을 시사해 주는 것으로 사료되었다.

혈장 HP농도와 임상반응과의 상관성

Fig. 1(a, b)에 나타냈듯이 HP를 반복 투여하면 1주일 정도에 정상상태 혈장농도에 도달하였으나 임상효과는 3주까지 계속 증가하는 것으로 나타났는데, 이와같은 HP의 혈장중 농도와 임상반응과의 상관성을 관찰하는 실험의 경우 분석하는 시점에 따라 결과가 다르게 나타날 수 있는 가능성을 보여주는 것으로, 본 연구에서는 일반적으로 많은 연구자들이 택하고 있고, 또한 임상반응이 어느정도 plateau에 도달했다고 생각되는 3주째에 결과로 분석을 시도하였다[Fig. 2(a, b) 참조]. 즉, Fig. 2(a)에는 앞에서 언급한 15명의 환자에 대해 3주째의 혈장중 HP농도와 BPRS의 상대적 향상정도와의 상관성을, 그리고 Fig. 2(b)에는 그때의 혈장중 RH/HP농도 비를 나타내었다. Fig. 2(a)에서 점 a는 하루 HP를 30 mg 투여한 환자(Pt.17)로, 1주째 부터 하루동량의 HP를 투여한 다른 환자에 비해 혈장, 혈액 및 RBC중의 RH/HP농도 비가 높게 나타났으며, 3주째도 혈장, 혈액 및 RBC중의 RH/HP비가 각각 1.92, 2.34 및

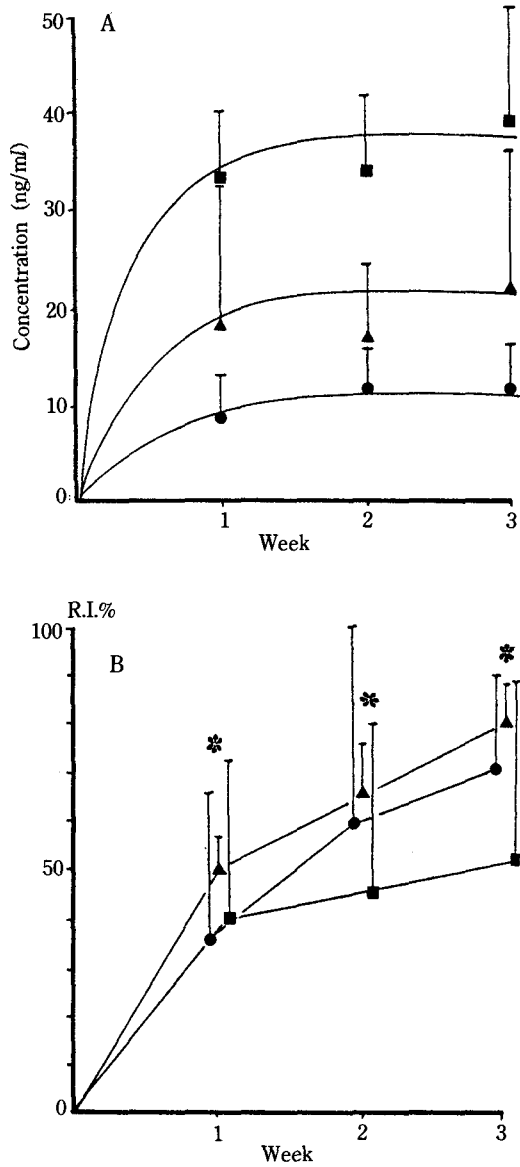


Figure 1—(A) The plasma haloperidol concentrations and (B) the changes of relative improvement % (R.I.%) of BPRS in patients administering fixed doses of haloperidol for 3 weeks. Key: ●, 15 mg/day (n=6); ▲, 30 mg/day (n=4); ■, 50 mg/day (n=5), * $P < 0.05$, Compared to baseline total BPRS (Wilcoxon signed-ranks test)

3.67로 매우 높은 편이었다. 또한 이 환자의 경우는 초기부터 HP에 전혀 임상효과가 나타나지 않았기 때문에 non-responder로 구분하였다. 그리고 나머지 모든 환자에서는 50% 이상의 향상정도를 나타내었

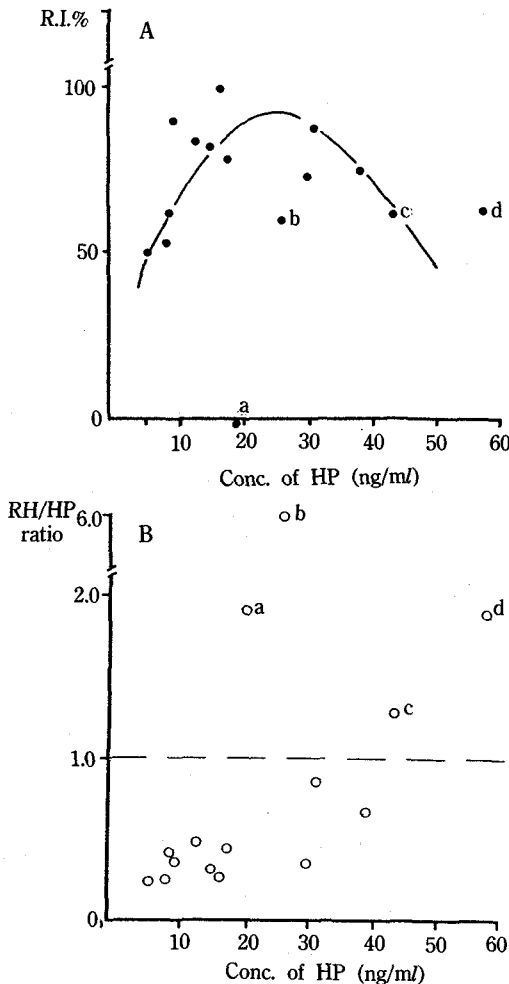


Figure 2—Relationship of plasma haloperidol concentrations to clinical response (relative improvement % of BPRS) (A), and RH/HP ratios in plasma (B). Key: points of a, b, c and d indicate Pt. 17, 9, 11 and 16, respectively.

는데, 이는 대부분의 대상환자가 과거 병력이 없었던 초진환자로 약물에 대한 민감도가 높았기 때문인 것으로 사료된다.

또한 이중에서도 혈장 HP농도가 5.18 ng/ml인 Pt. 14에서 BPRS 향상정도가 50%로 가장 낮게 나타났다. 15명중 점 a(Pt.17)를 제외한 14명의 환자에서 HP의 혈장농도와 임상반응과의 사이에 전반적으로 'curvilinear'한 경향의 상관성을 얻을 수 있었다. 또한 HP의 therapeutic window에 대해서도 연구자에 따라 차이가 있으나, 본 연구결과에서는 5~57 ng/ml범위의 혈장농도에서 BPRS의 상대적 향상정

도가 50% 이상으로 나타났다.

혈장중 RH/HP 농도비가 임상반응에 미치는 영향

HP의 혈장농도가 10 ng/ml 이상에서 BPRS 향상정도가 60% 정도로 다른 환자에 비해 낮게 나타난 3명의 환자 즉, Fig. 2(a, b)에서의 점 b, c 및 d가 나타내는 환자의 혈장 RH/HP농도비는 모두 1.0보다 높게 나타남을 알 수 있었다. 즉, 점 b는 Pt.9로 혈장 HP농도는 25.85 mg/ml였고, 혈장, 혈액 및 RBC중의 RH/HP농도 비는 5.96, 7.54 및 9.59로 매우 높은 편이었으며, 점 c 및 d는 Pt.11 및 Pt.16으로 혈장 HP농도는 각각 43.30 및 57.06 ng/ml이었으며, 혈장, 혈액 및 RBC중의 RH/HP농도 비도 각각 1.27, 2.80 및 6.76과 1.92, 1.88 및 1.83으로 1.0보다 높게 나타났다. 또한 이들 Pt.9, 11 및 16의 혈장, 혈액 및 RBC중의 평균 RH/HP농도 비는 각각 3.05 ± 2.54 , 4.07 ± 3.04 및 6.05 ± 3.92 로 나머지 환자중 non-responder로 구분된 Pt.17(점 a)를 제외한 11명 환자에 있어서의 평균치인 0.41 ± 0.18 , 0.74 ± 0.33 및 1.26 ± 0.71 인데 비해 유의성있게 ($p < 0.05$, Student's t-test) 높음을 확인할 수 있었다.

그리고 Fig. 2(b)에서 HP의 혈장농도가 증가함에 따라 혈장중 RH/HP농도비가 일정하지 않고 비선형적으로 급격히 증가하는 경향을 나타내고, 또한 임상반응의 향상정도도 Fig. 2(a)에서 처럼 HP의 혈장농도가 높아질수록 증가하다가, 일정농도(30 ng/ml) 이상에서는 오히려 감소하는 'curvilinear'경향을 나타내는 점등을 감안할 때 RH가 HP의 약리작용에 영향을 미칠 수 있기 때문에 사료되었다. 한편 RH의 neuroleptic activity에 대해서 1985년 Kirch 등²⁵⁾은 활성을 가지고 있지 않다고도 보고하였지만, 많은 연구에서 RH가 HP에 비해 약하기는 하지만 도파민 수용체를 선택적으로 차단함이 보고되어 있다.²⁶⁻²⁸⁾ 따라서 이처럼 만약 RH가 HP의 partial agonist로 작용할 경우 뇌중 RH의 농도가 증가되면 HP의 약리활성을 약화시킬 가능성도 있는 것으로 사료되었다.

HP의 투여량에 따른 정상상태에서의 혈장중 HP농도변화

HP의 용량 의존성을 확인하기 위해 임상실험 I의 대상환자 중 15명 환자의 3주째와 HP 고용량 투여군의 임상실험 II의 대상환자 11명(Table II참조 ;

Pt. 18~Pt.28)의 정상상태 HP의 혈장농도와 하루 투여량(mg/kg/day)과의 상관성을 검토하였다. 임상 실험 I 및 II의 대상환자는 모두 HP를 경구로 복용하였으며, 하루 용량범위는 각각 0.20~1.14 및 0.96~2.13 mg/kg/day였다. 임상실험 I의 대상환자의 일일 투여량(X)과 3주째의 정상상태 혈장 HP농도(Y)와의 상관성은 $Y=0.77+9.18X(r=0.8382)$ 였고, 임상실험 I의 대상환자의 3주째 및 임상실험 II의 대상환자를 모두 포함시켜 이들 상관성을 본 경우 $Y=0.78+37.48X(r=0.8888)$ 로 직선적인 상관성을 볼 수 있었으며, 이들 상관성에 대한 결과는 Fig. 3에 나타내었다. 이로써 HP용량을 2.13 mg/kg/day까지 증량시킨 경우에도 HP의 혈장농도는 용량의존성이 없음을 알 수 있었다.

HP의 투여기간 및 투여량에 따른 혈장, 혈액 및 RBC중의 RH/HP농도비의 변화

HP의 투여기간에 따른 혈장, 혈액 및 RBC중의 RH/HP농도비의 변화를 알아보기 위해 임상실험 I의 대상환자 15명을 HP의 투여용량군에 따라 이들의 3주간 생체시료중 RH/HP농도비의 변화를 비교 검토하였으며, 이에 대한 결과를 Table III에 나타내었다. 하루 15 mg 및 30 mg의 HP를 투여한 1군 및 2군에서는 생체시료중 RH/HP농도비가 HP투여기간에 따라 변화는 것을 확인할 수 없었고, 하루 50 mg의 HP를 투여한 3군에서는 HP의 투여기간에 따라 생체시료중 이들 평균비가 조금씩 증가하는 것으로 나타났으나, 통계적으로는 편차가 커서 유

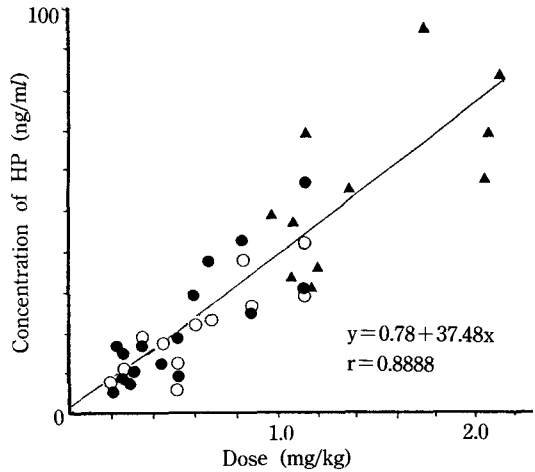


Figure 3—Relationship between daily haloperidol doses (mg/kg/day) and steady-state plasma concentrations of haloperidol. Key: ○, at 2 week in response group (clinical test I) ●, at 3 week in response group (clinical test I) ▲, in high dosing group (>60 mg daily dose of haloperidol) (clinical test II)

의성이 없는 것으로 나타났다($p>0.05$, Student's t-test).

또한 생체시료중의 RH/HP농도비가 HP의 투여량에 따른 변화가 있는지 알아보기 위해 임상실험 I의 대상환자를 용량별로 분류한 1군, 2군 및 3군과 임상실험 II의 11명 환자(4군로 분류)를 대상으로 체액중 RH/HP농도비를 비교 검토하였다. 여기서 1군~3군의 경우는 시료중 RH/HP농도비는 투여기

Table III—The Changes of RH/HP Ratios in Plasma, Blood and RBC in Three Groups of Psychotic Patients^{a)} at Each Week

	Week 1			Week 2			Week 3		
	Plasma	Blood	RBC	Plasma	Blood	RBC	Plasma	Blood	RBC
Group 1	(n=6)								
mean	0.39	0.57	0.96	0.40	0.60	1.22	0.32	0.66	1.30
s.d.	0.27	0.21	0.37	0.28	0.23	0.76	0.07	0.32	0.97
Group 2	(n=5)								
mean	0.65	0.85	1.42	0.82	1.11	1.37	0.76	1.03	1.06
s.d.	0.62	0.74	1.08	0.79	0.82	0.78	0.66	0.76	1.16
Group 3	(n=4)								
mean	1.04	1.86	2.94	2.28	2.98	3.94	2.50	3.39	4.97
s.d.	0.03	0.42	0.77	1.45	2.08	3.60	2.35	2.83	3.87

^{a)}Patients were divided into three groups according to daily dose of haloperidol (group 1=15 mg/day, group 2=30 mg/day and group 3=50 mg/day)

간에 따라 유의한 변화가 없었기 때문에 3주동안의 평균치로 사용하였으며, 4군의 경우는 2개월 이상 HP를 투여한 non-responder군의 환자들로 정상상태에서의 RH/HP농도비를 사용하였다. 따라서 4군의 경우는 투여기간에 따른 요인도 완전히 배제하기 어려웠으나, 앞에서 3주간 동안의 생체시료중 RH/HP농도비의 변화가 없었던 결과(Table III)를 감안하여 1~4군을 동시에 비교 검토하였다.

이들 군간의 체액중 RH/HP농도비는 Table IV에 나타내었다. 1군~4군의 하루 평균 HP투여량은 각각 0.26 ± 0.05 , 0.56 ± 0.10 , 0.98 ± 0.15 및 1.45 ± 0.46 mg/kg/day로 하였는데 1군~3군까지는 HP의 용량 증가에 따른 정상상태에서의 각 시료중 RH/HP농도비가 증가하는 추세를 나타내었으나, 4군에서는 오히려 3군에 비해 약간 감소하는 경향을 나타내었다. 1군에 대해 2군은 편차가 커서 통계학적으로 유의성이 없었으나, 3군 및 4군은 유의성있게 증가한 것으로 나타났다($p < 0.05$, Student's t-test). 그러나 이와같이 RH/HP농도비가 HP의 투여량에 따라 일정하지 않고 변화하는 것은 HP와 RH간의 interconvertible한 대사경로에 용량 의존성이 있음을 간접적으로 나타내주는 것으로 사료되었다. 즉, 혈장중 RH/HP농도비에 용량 의존성이 있음을 간접적으로 나타내주는 것으로 사료되었다. 즉, 혈장중 RH/HP농도비는 1군~3군에서 각각 0.35 ± 0.17 , 0.73 ± 0.67 및 1.94 ± 1.27 로 용량증가에 따라 증가하다가 4군에서는 1.38 ± 0.35 로 오히려 3군에 비해 약간 감소했는데, 이와같은 결과를 다음과 같은 2가지 측면에서 고찰해 보았다. ①HP 투여량이 증가함에 따라 초기에는 RH의 소실과정이 먼저 포화현상에 도달하여 RH/HP농도비가 증가하다가 일정농도 이상에서는 HP가 RH로 대사되는 과정에도 포화현상이 나타나 상대적으로 RH/HP농도비가 다시 감소한다는 관점이며, ②HP에 대한 responder 그룹과 non-responder그룹의 HP 및 RH의 소실에 다소 차이점이 있을 것이라는 관점이다. ①의 경우는 HP의 투여량과 정상상태에서의 HP의 혈장농도와 상관이 혈장 HP농도가 120 ng/ml까지도 직선적으로 나타난 것을 감안하면, HP의 주된 대사경로가 oxidative dealkylation이기 때문에²⁸⁾ HP가 RH로 대사되는 경로가 포화에 도달한다해도 HP의 정상상태농도에 영향을 적게 미칠 것이고, 또한 RH가

Table IV—Mean Ratios of Haloperidol to Reduced Haloperidol in Plasma, Blood and RBC in Psychotic Patients of Four Different Doses of Haloperidol

	Group 1 (n=6)	Group 2 (n=5)	Group 3* (n=4)	Group 4** (n=11)
Dose(mg/day)	15	30	50	60~120
(mg/kg/day)	0.26 ± 0.05	0.56 ± 0.10	0.98 ± 0.15	1.45 ± 0.46
(RH/HP) _P ^{b)}	0.35 ± 0.17	0.73 ± 0.67	1.94 ± 1.27	1.38 ± 0.35
(RH/HP) _B	0.64 ± 0.24	0.97 ± 0.74	2.75 ± 1.70	2.22 ± 0.62
(RH/HP) _R	1.20 ± 0.54	1.39 ± 0.93	3.95 ± 2.42	3.14 ± 1.08

^{a)}Group 4 was consisted of patients who administered high doses of haloperidol (>60 mg/day, Clinical Test ID).

^{b)}All RH/HP ratios were used as mean \pm SD for 3 weeks except for group 4.

P, plasma; B, blood; R, RBC

* $P < 0.05$ compared to Group 1 (Student's t test)

HP로 대사되는 것도 극히 제한적이라면 RH소실과정의 포화현상도 HP의 혈장농도에 영향을 적게 미칠 것으로 사료되었다. 실제 사람에게 RH를 투여하여 혈중 HP농도를 측정된 보고²⁶⁾에서도 이와같은 가정을 뒷받침 해주고 있다.

HP의 투여기간 및 투여량에 따른 HP 및 RH의 Blood Partition의 변화

HP의 투여기간에 따른 HP 및 RH의 blood partition이 변화하는지를 알아보기 위해 임상실험 I의 대상환자중 15명의 환자 및 임상실험 II의 환자를 대상으로 3주간 HP 및 RH의 blood partition을 구하여 비교 검토하였으며, 그 결과를 Table V에 나타내었다. 그 결과 임상실험 I에서는 투여기간 및 투여량에 따른 RH 및 HP의 blood partition의 변화는 없었다.

HP의 투여기간 및 투여량에 따른 HP 및 RH의 Blood Partition의 변화

HP의 투여기간에 따른 HP 및 Rh의 blood partition이 변화하는지를 알아보기 위해 임상실험 I의 대상환자중 15명의 환자 및 임상실험 II의 환자를 대상으로 3주간 HP 및 RH의 blood partition을 구하여 비교 검토하였으며, 그 결과를 Table IV에 나타내었다. 그 결과 임상실험 I에서는 투여기간 및 투여량에 따른 RH 및 HP의 blood partition의 변화는 없었다.

Table V—The Changes of Blood Partitions of Haloperidol and Reduced Haloperidol according to Duration of Haloperidol Therapy

Group No.	Drug	Blood partition of HP and RH			
		Week 1	Week 2	Week 3	Mean ^{a)}
1	HP	1.02± 0.11	1.06± 0.14	0.94± 0.06	1.01± 0.10
	RH	1.85± 0.59	1.62± 0.61	1.87± 0.65	1.78± 0.60
2	HP	1.11± 0.26	1.10± 0.31	1.08± 0.22	1.12± 0.16
	RH	1.61± 0.21	1.62± 0.52	1.87± 0.69	1.86± 0.58
3	HP	1.07± 0.06	1.04± 0.06	1.07± 0.20	1.06± 0.05
	RH	1.95± 0.27	1.43± 0.27	1.59± 0.51	1.66± 0.35
Mean ^{b)}	HP	1.07± 0.15	1.01± 0.22	1.02± 0.17	1.04± 0.12
	RH	1.81± 0.41	1.55± 0.57	1.74± 0.61	1.77± 0.45
4 ^{c)}	HP	—	—	—	1.11± 0.15 ^{d)}
	RH	—	—	—	1.77± 0.31

^{a)}Mean blood partition values of haloperidol or reduced haloperidol were calculated from week 1 to week 3 and were not significantly different in four group (Student's t-test, $p>0.05$).

^{b)}Mean blood partition values of haloperidol or reduced haloperidol were calculated weekly from group 1 to group 3.

^{c)}indicates high dosing group of haloperidol (Clinical test II)

^{d)}Blood partition of high dosing group at steady state

HP의 1, 2 및 3주째의 평균 blood partition은 각각 1.07 ± 0.15 , 1.01 ± 0.22 및 1.02 ± 0.17 로 유의한 변화가 없었으며, 3주간 전체적인 평균은 1.04 ± 0.12 였고, 또한 RH에 대해서도 HP와 마찬가지로 분석해 본 결과 1, 2 및 3주째의 평균 blood partition은 1.81 ± 0.41 , 1.55 ± 0.57 및 1.74 ± 0.61 로 유의한 변화가 없었으며, 3주간 전체적인 평균은 1.77 ± 0.45 로, HP보다는 RH가 혈구중에 더욱 많이 분포가 일어남을 알 수 있었다. 또한 2개월 이상 HP를 투약했던 고용량 투여군(임상실험 II)에 있어서의 HP 및 RH의 평균 blood partition도 Table V에 나타난 바와 같이 각각 1.11 ± 0.15 및 1.77 ± 0.31 로 임상실험 I의 대상환자와 거의 일치함으로부터 HP 및 RH의 blood partition은 HP의 투여기간에 의존하지 않고, 또한 HP 및 RH의 혈장농도 변화에도 영향을 받지 않음을 알 수 있었다($p<0.05$, Student's t-test).

이미 보고된 HP의 혈장농도와 임상반응과의 상관성에 대한 여러 연구자들의 결과를 검토해 보면 다음과 같다. 즉, 첫째 체계적인 실험계획을 세우지 않고 긍정적인 결과를 얻은 경우로, Mendlewicz 등²⁹⁾은 HP로 4주간 치료한 20명의 정신분열증 환자에게서 HP의 혈장농도와 BPRS항상 정도와의

사이에 직선적인 상관관계가 있었으며, 이때 HP의 혈장농도 범위는 $0.2 \sim 15.7$ ng/ml임을 보고하였다. 그러나 이 보고에서는 이 농도범위 이상에서의 상관성을 언급할 수 없는 문제점을 가지고 있다. Magliozzi 등¹⁴⁾은 17명의 정신분열증 혹은 schizoaffective 환자들에게 HP를 3~12주 치료한 후 얻은 BPRS변화로 HP의 유효혈장농도가 $8 \sim 18$ ng/ml라고 보고했으며, Extein 등³⁰⁾은 14명의 정신분열증 환자와 4명의 schizoaffective환자를 대상으로 HP를 4주 치료한 후 얻은 결과로 HP의 유효 혈장농도는 $5 \sim 15$ ng/ml라 보고했다. 또한 Miller 등¹²⁾은 21명의 급성 정신분열증 환자를 대상으로 한 연구에서 HP의 혈청농도와 임상반응은 'curvilinear'(즉, bell-shaped 혹은 inverted U)한 상관관계가 있으며, 이때 HP의 유효 혈청농도는 $10 \sim 40$ ng/ml라고 보고했다. 그러나 이들 보고는 HP투여량을 고정하지 않고 임상적 판단에 따라 임의적으로 변경하였으며, 채혈 시간도 불규칙한 것 등 실험적 체계가 부족하였다고 사료되었다.

둘째, 체계적인 실험계획을 설정하지 않고 부정적인 결과를 얻은 경우로 Balant-Gorgia 등³¹⁾은 서로 다른 용량을 투여한 18명의 급성 정신분열증 환자에

있어서, Itoh 등³²⁾은 HP의 치료기간이 다른 166명의 환자에 있어서, Swigar 등³³⁾은 HP를 2주 치료한 31명의 환자에 있어서, Bleeker 등³⁴⁾은 29명의 급성 정신분열증 환자에게 HP를 2주 투여한 경우 HP의 혈장농도와 임상반응 사이에 아무런 상관성이 없음을 보고하였다. 그러나 이들 실험에서는 임상반응의 심한 변동을 수반하는 compliance 문제점을 내포하고 있고, 또한 임상반응 효과를 2주째 평가하였기 때문에 본 연구에서도 보여주듯 동일 혈장농도에서도 투여기간에 따라 임상효과가 3주까지 향상되고 있는 점을 미루어 볼때 결론에 의문이 제기된다.

셋째, 체계적인 실험계획을 설정하여 긍정적 결과를 얻은 경우는 1982년에 처음 보고되었다. Smith 등³⁵⁾은 26명의 정신분열증 혹은 schizoaffective 환자에 하루 10, 20 및 25 mg의 HP를 24일(약 3주) 동안 투여한 후 분석한 결과 BPRS항상이 RBC중의 HP농도와는 상관성이 있는 반면, 혈장 HP농도와는 상관성이 없는 것으로 나타났으며, 또한 RBC중의 유효 HP농도는 2.4~5.4 ng/ml라고 보고하였다. 그러나 저자들은 다시 1984년 hallucinations, delusions 및 thought disorder 등을 포함하는 BPRS의 subscale을 사용한 임상효과 평가방법에서는 HP를 24일(약 3주) 동안 투여한 후의 혈장 HP농도와 BPRS의 향상정도는 'curvilinear'한 관계가 있었으며, HP의 유효 혈장농도도 7~17 ng/ml라고 보고하였다.¹⁸⁾ 또한 저자들은 같은 방법으로 하여 환자를 34명으로 증가시켜 분석하였을 때 HP의 유효혈장농도가 6.5~16.5 ng/ml라 보고하고 앞 실험의 결과와 일치함을 보여주었다.³⁶⁾ Davis 등¹⁵⁾은 35명의 정신분열증 환자에 3주간 HP를 투여했을 때 혈장 HP농도와 임상반응은 'curvilinear'한 상관성이 있었으며, non-responder의 투여했을 때 혈장 HP농도와 임상반응은 'curvilinear'한 상관성이 있었으며, responder의 90%에 있어서 HP의 혈장농도가 5 ng/ml 이하 또는 21 ng/ml 이상이었고, responder의 43%가 5~21 ng/ml의 범위에 있었음을 보고하였다. 또한 Mavroidis 등¹³⁾은 14명의 정신분열증 환자를 대상으로 하여 HP를 하루 6, 12, 24 mg으로 2주 치료하였을 때 NHSI scores 향상정도와 혈장 HP농도 사이에 inverted U-shaped한 상관성이 존재하고 HP의 유효혈장 농도는 4~11 ng/ml라 보고하였다. 본 연구 결과에서도 HP혈장농도와 임상반응은

'curvilinear'한 상관성이 있었으며, 5~57 ng/ml범위의 혈장농도에서 BPRS의 상대적 향상정도가 50% 이상으로 나타났다.

마지막으로 체계적인 실험계획을 가지고 시행했으나 부정적 결과를 얻은 보고도 많다.^{2,16,37)} Potkin 등¹⁶⁾은 43명의 중국인의 정신분열증 및 schizophreniform 환자에게 HP를 하루 0.15~0.4 mg/kg을 6주 투여한 경우 HP의 혈장농도와 임상반응에 대한 상관성을 관찰할 수 없었다. 그러나 저자들은 이들 실험에 참여한 대상환자들이 이미 일반적인 다른 항정신질환 약물에 효과가 없었던 환자들이었기 때문에 대상군의 선택에 문제점이 있었다고 지적하고 있다.

이상과 같은 연구보고에서 보듯이 HP의 혈장농도와 임상반응과의 상관성 및 HP의 유효치료 혈장농도의 범위에 대해 실험자에 대해 상이한 결과들이 보고되고 있지만, 이들을 종합해보면 HP의 혈장농도와 임상반응과의 사이에 'curvilinear'한 상관성이 존재한다는 결론을 내린 연구들이, 상관성이 존재하지 않는다는 경우보다 연구 검토방법이나 대상환자의 선정에 더 세심한 배려를 하였음을 인정할 수 있었다. 또한 본 연구결과도 'therapeutic window'의 혈장 HP농도범위는 다른 연구결과들과 일치하지는 않았지만, HP의 혈장농도와 임상반응 사이에 'curvilinear'한 경향의 상관성이 존재하는 점 및 HP농도가 증가할 수록 RH/HP의 농도비가 증가하는 점 등을 같이 고려하면 HP의 용량을 증가함에 따라 대사체인 RH의 축적이 일어나고 이것이 HP의 약리효과에 영향을 미칠 수 있다고 사료된다.

결 론

17명의 정신분열증 환자를 대상으로(임상실험 I) HP를 고정용량으로 3주간 투여하면서, 매주 임상반응의 향상정도와 생체시료(혈장 및 혈액)중 HP 및 RH의 농도를 측정하여 분석하고, 또한 11명의 HP고용량(60 mg/day) 투여군(임상실험 II)에 있어서의 HP 및 RH의 분포 실험을 한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) HP를 고정용량으로 반복 투여시 7일이면 정상상태 혈장농도에 도달하지만 임상반응은 3주까지 계속 향상되었다($p < 0.05$, Wilcoxon signed-ranks

test).

2) HP의 혈장농도와 임상반응사이에 'curvilinear'한 상관성이 존재함을 알 수 있었다.

3) 임상반응이 떨어지는 환자의 혈장, 혈액 및 RBC중의 RH/HP농도비는 임상반응이 잘 나타나는 환자에 비해 높은 편이었다($p < 0.05$, Student's t-test).

4) 투여기간에 따른 혈장, 혈액 및 RBC중의 RH/HP의 농도비는 변화지 않았다.

5) HP의 투여량을 하루 2.13 mg/kg/day까지 증량시켜도 HP의 투여량과 정상상태에서의 HP혈장농도 사이에 비선형성이 나타나지 않았으나, 혈장, 혈액 및 RBC중의 RH/HP 농도비는 비선형적으로 급격히 증가하였다. 이것은 체내에서 RH의 소실과정이 HP의 소실과정보다 먼저 포화될 수 있음을 나타내는 것으로 사료된다.

6) HP 및 RH의 blood partition은 HP의 투여기간 및 이들 약물의 농도에 영향을 받지 않았다($p < 0.05$, Student's t-test).

감사의 말씀

본 연구는 서울대학교병원 1989년도 특진연구비로 충당되었으며, 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) G.D. Burrows and B.M. Davies, An introduction to the use of antipsychotic drugs: In *Antipsychotics*. G.D. Burrows, T.R. Norman and B. Davies(Ed.), Elsevier Science Publishing Company, New York, U.S.A., pp. 3-8 (1985).
- 2) L.B. Bigelow, D.G. Kirch, T. Braun, E.R. Korpi, R.L. Wagner, S. Zalcman and R.J. Wyatt, Absence of relationship of serum haloperidol concentration and clinical response in chronic of schizophrenia, a fixed-dose study, *Psychopharmacol. Bull.*, **21**, 66-68 (1985).
- 3) L.E. Tune, I. Creese, J.R. Depaulo, P.R. Slavrey, J.T. Coyle and S.H. Synder, Clinical state and serum neuroleptic levels measured by radioreceptor assay in schizophrenia, *Am. J. Psychiatry*, **137**, 187-190 (1980).

- 4) M.A. Moulin, J.P. Davy, D. Debruyne, J.C. Andersson, M.C. Bigot, R. Camsonne and E. Poipre, Serum level monitoring and therapeutic effect of haloperidol in schizophrenic patients, *Psychopharmacol.*, **76**, 346-350 (1982).
- 5) R.J. Neborsky, D.S. Janiowsky, J.M. Perel, E. Munson and D. Depry, Plasma/RBC haloperidol ratios and improvement in acute symptoms, *J. Clin. Psychiatry*, **45**, 10-13 (1984).
- 6) J. Gerlach, K. Behnke, J. Heltberg, E. Munk-Andersen and M. Nielsen, Sulpiride and haloperidol in schizophrenia-A double-blind crossover study of therapeutic effect, side effects and plasma concentrations, *Br. J. Psychiatry*, **147**, 283-288 (1985).
- 7) R.C. Smith, J. Crayton, H. Dekirmenjian, D. Klass and J.M. Davis, Blood levels of neuroleptic drugs in nonresponding chronic schizophrenic patients, *Arch. Gener. Psychiatry*, **36**, 579-584 (1979).
- 8) R.P. DeBuck, N. Zelaschi, C. Gilles, J. Durdu and H. Brauman, Theoretical and practical importance of plasma levels of haloperidol-Correlations with clinical and computerized EEG data, *Progr. Neuro-Psychopharmacol.*, **5**, 499-502 (1981).
- 9) B.M. Cohen, and R.J. Baldessarini, Haloperidol level and clinical response, *Am. J. Psychiatry*, **138**, 1513-1514 (1981).
- 10) L. Evans, Butyrophenones-Plasma levels and therapeutic effects: In *Psychotropic drugs-Plasma concentration and clinical response*, G.D. Burrows and T.R. Norman(Ed.), Marcel Dekker, New York, U.S.A., 319-329 (1981).
- 11) T. Van Putten, W.R. Marder, P.R.A. May, R.E. Poland and R.P. O'brien, Plasma levels of haloperidol and clinical response, *Psychopharmacol. Bull.*, **21**, 69-72 (1985).
- 12) D.D. Miller, L.A. Hershey, J.P. Duffy, D.R. Abernethy and D.J. Greenblatt, Serum haloperidol concentration and clinical response in acute psychosis, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **4**, 305-310 (1984).
- 13) M.L. Mavroidis, D.R. Kanter, J. Hirschowitz and D.L. Garver, Clinical response and plasma haloperidol levels in schizophrenia, *Psycho-*

- pharmacol.*, **81**, 354-356 (1983).
- 14) J.R. Magliozzi, L.E. Hollister, K.V. Arnold and G.M. Earles, Relationship of serum haloperidol levels to clinical response in schizophrenic patients, *Am. J. Psychiatry*, **138**, 365-367 (1981).
 - 15) J.M. Davis, S.E. Ericksen, S. Hurt, S.S. Chang, J.I. Javaid, H. Dekirmenjian and R. Casper, Haloperidol plasma levels and clinical response, Basic concepts and clinical data, *Psychopharmacol. Bull.*, **21**, 48-51 (1985b).
 - 16) S.G. Potkin, Y. Shen, D. Zhou, H. Pardes, L. Shu, B. Phelps and R. Poland, Dose a therapeutic window for plasma haloperidol exist? - Preliminary chinese data, *Psychopharmacol. Bull.*, **21**, 59-61 (1985).
 - 17) J.M. Davis, S.E. Ericksen and H. Dekirmenjian, Plasma level of antipsychotic drugs and clinical response: In *Psychopharmacology, A Generation or Progress*, M.A. Lipton, A. DiMascio and K.F. Killam(Ed.), Raven Press, New York, U.S.A., pp.905-915 (1978).
 - 18) R.C. Smith, R. Baumgartner, C.M. Misra, M. Mauldin, A. Shratsburd, B.T. Ho and C. DeJohn, Haloperidol-plasma levels and prolactin response as predictors of clinical improvement in schizophrenia, chemical va radioreceptor plasma level assay, *Arch. Gener. Psychiatry*, **41**, 1044-1049 (1984).
 - 19) A. Forsmann, G. Folsch, M. Larsson and R. Ohman, On the metabolism of haloperidol in man, *Curr. Ther. Res.*, **21**, 396-411 (1977).
 - 20) A. Forsman and M. Larsson, Metabolism of haloperidol, *Curr. Ther. Res.*, **24**, 567-568 (1978).
 - 21) M.W. Jann, L. Ereshefsky, R. Saklad, A. Richards and C.M. Davis, Haloperidol and Reduced haloperidol plasma levels in schizophrenic patients, *Drug Intell. Clin. Pharmacy*, **18**, 507 (1984).
 - 22) L. Ereshefsky, C.M. Davis, C.A. Harrington, M.W. Jann and J.L. Browning, Haloperidol and reduced haloperidol plasma levels in selected schizophrenic patients, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **4**, 138-142 (1984).
 - 23) K.H. Park, M.H. Lee and M.G. Lee, Simultaneous determination of haloperidol and its metabolite, reduced haloperidol, in plasma, blood, urine and tissue homogenates by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **572**, 259-263 (1991).
 - 24) J.E. Overall and D.R. Gorham, The brief psychiatric rating scale, *Psychological Reports*, **10**, 799-812 (1962).
 - 25) D.G. Kirch, M.R. Palmer, M. Egan and R. Freedman, Electrophysical interactions between haloperidol and reduced haloperidol and dopamine, norepinehrine and phencyclidine in rat brain, *Neuropharmacol.*, **24**, 375-382 (1985).
 - 26) K.K. Midha, E.M. Hawes, J.W. Hubbard, E.D. Korchinski and G. Mckay, Interconversion between haloperidol and reduced haloperidol in humans, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **7**, 362-363 (1987).
 - 27) W.H. Chang, S.K. Lin, M.W. Jann, Y.W.F. Lam, T.Y. Chen, C.Y. Chen, W.H. Hu. abd E.K. Yeh, Pharmacodynamics and pharmacokinetics of haloperidol and reduced haloperidol in schizophrenic patients., *Biological Psychiatry*, **26**, 239-249 (1989).
 - 28) E.R. Korpi and R.J. Wyatt, Reduced haloperidol-Effects on striatal dopamine metabolism and conversion to haloperidol in rat, *Psychopharmacol.*, **83**, 34-37 (1984).
 - 29) J. Mendlewicz, P. Linkowski, J. Alexandre and A. Schoutens, Haloperidol plasma levels and clinical response in schizophrenia: In *Clinical pharmacology in psychiatry neuroleptic and antidepressant research*, Usdin, et al.(Ed.), Macmillan, London, pp.233-237 (1981).
 - 30) I. Extein, K.A. Augusthy, M.S. Gold, A.L.C. Pottash and D. Martin, Plasma haloperidol levels and clinical response in acute schizophrenia, *Psychopharmacol. Bull.*, **18**, 156-158 (1982).
 - 31) A.E. Balant-Gorgia, R. Eisele, L. Balant and G. Garone, Plasma haloperidol levels and therapeutic response in acute mania and schizophrenia, *Eur. Arch. Psych. Neuro. Sci.*, **234**, 1-4 (1984).
 - 32) H. Itoh, G. Yagi, M. Tetayama, Y. Fujii and K. Iwamura, Monitoring of haloperidol serum levels and its clinical significance, *Progr.*

- Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **8**, 51-62 (1984b).
- 33) M.E. Swigar, P.I. Jatlow, N. Goicoechea, C. Opsahl and M.B. Bowers, Ratio of serum prolactin to haloperidol and early clinical outcome in acute psychosis, *Am. J. Psychiatry*, **14**, 1281-1283 (1984).
- 34) J.A.C. Bleeker, P.M. Dingemans, M.L. Forhn-de Winter and E.P.J. Van de Slooten, Plasma levels and effect of low-dose haloperidol in acute psychosis, *Psychopharmacol. Bull.*, **20**, 317-319 (1984).
- 35) R.C. Smith, G. Vroulis, A. Shartsburd, R. Allen, N. Lewis, J.C. Shoolar, M. Chojnacki and R. Jhonson, RBC and plasma levels of haloperidol and clinical response in schizophrenia, *Am. J. Psychiatry*, **139**, 1054-1056 (1982).
- 36) R.C. Smith, R. Baumgartner, A. Burd, G.K. Ravichandran, M. Mauldin, A. Shvartsburd, B. T. Ho and C. DeJohn, Haloperidol and thioridazine drug levels and clinical response in schizophrenia-Comparison of gas-liquid chromatography and radioreceptor drug level assays, *Psychopharmacol. Bull.*, **21**, 52-58 (1985).
- 37) P. Linkowski, P. Houbain, R. Von Frrenckell and J. Mendlewicz, Haloperidol plasma levels and clinical response in paranoid schizophrenics, *Eur. Arch. Psych. Neuro. Sci.*, **234**, 231-236 (1984).