

Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина (алгоритм коррекции)

Е.В. Андриенко¹, Е.С. Мосолова²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзорная статья посвящена оценке влияния клозапина на развитие обсессивно-компульсивной симптоматики (ОКС) у пациентов с шизофренией, а также выделению наиболее эффективных методов коррекции данного состояния. В статье проанализированы результаты 11 кросс-секционных, 5 ретроспективных исследований, 3 обзоров кросс-секционных и ретроспективных исследований, 4 систематических обзоров, включающих более 100 клинических случаев, с общей выборкой пациентов более 2000 человек. Частота развития ОКС в группе пациентов, получающих клозапин, варьировалась от 20,6 до 76 %, превышая распространенность ОКС среди пациентов с шизофренией (24 %), а также в общей популяции (1–3 %). Развитие ОКС во время терапии клозапином в большей степени ассоциировано с терапией низкими (до 200 мг/сут) и высокими (более 350 мг/сут) дозами препарата. Патогенетической основой такого эффекта клозапина, по-видимому, служит его антагонизм к 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторам и высокий коэффициент занятости 5-HT_{2A}- по отношению к D₂-рецепторам. Наиболее вероятно, что в патогенезе также задействованы и другие механизмы, рассмотренные в статье. На основе имеющихся данных литературы для пациентов с клозапин-индуцированной ОКС может быть рекомендовано изменение дозировки клозапина, присоединение к терапии аripипразола, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или кломипрамина в зависимости от дозировки препарата и длительности терапии. Связь между развитием ОКС и приемом клозапина, а также других антипсихотиков второго поколения (АВП) с преимущественно антисеротонинергическим действием, безусловно, заслуживает внимания и требует дальнейшего изучения. В статье подчеркивается необходимость проведения крупных рандомизированных исследований, посвященных терапии обсессивно-компульсивного расстройства, индуцированного АВП, в частности клозапином.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обсессивно-компульсивное расстройство, обсессия, компульсия, клозапин, антипсихотики второго поколения

КОНТАКТ: Мосолова Екатерина Сергеевна, kata_mosolova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2324-2814

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Андриенко Е.В., Мосолова Е.С. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина [алгоритм коррекции] // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 22–31. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.46.45.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obsessive-Compulsive Symptoms Induced by Clozapine Treatment (Management Algorithm)

E.V. Andrienko¹, E.S. Mosolova²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

This review article aimed to study the relationship between the use of clozapine and the development of obsessive-compulsive symptoms (OCS) in patients with schizophrenia as well as to assess potential management strategies. The review article analyzed the results of 11 cross-sectional, 5 retrospective studies, 3 reviews of cross-sectional and retrospective studies, 4 systematic reviews that included over 100 case reports with total sample over 2000 patients. The incidence of OCS in patients during clozapine treatment ranged from 20.6 to 76 % that is higher than in patients with schizophrenia (24 %), as well as in the general population (1–3 %). The development of OCS was associated with low (up to 250 mg/day) and high (over 350 mg/day) doses of clozapine. Clozapine's antagonism to 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and high 5-HT_{2A}/D₂ occupancy ratio are considered to be possible pathogenetic mechanisms for clozapine induced OCS. Presumably, other mechanisms also underline the association between clozapine treatment and OCS development. According to analyzed literature data, clozapine dose modification, addition of aripiprazole, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), or clomipramine may be recommended for patients with clozapine-induced OCD, depending on its dosage and treatment duration. The relationship between OCS development and clozapine, as well as other mainly antiserotonergic second-generation antipsychotics (SGAs) certainly deserves attention and requires further investigation. This review article emphasizes the need for large randomized controlled trials dedicated to the management of SGAs-induced OCD.

KEY WORDS: obsessive-compulsive disorder, obsessions, compulsions, clozapine, second-generation antipsychotics.

CONTACT: Mosolova Ekaterina Sergeevna, kata_mosolova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2324-2814

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

CITATION: Andrienko E.V., Mosolova E.S. Obsessive-compulsive symptoms induced by clozapine treatment (management algorithm) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 3. – Pp. 22–31. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.46.45.003 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Обсессивно-компульсивные симптомы (ОКС) включают в себя обсессии и/или компульсии, которые вызывают выраженный дистресс и могут существенно нарушать повседневное функционирование пациента, но недостаточны для постановки диагноза обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР).

По данным одного из последних метаанализов, распространенность ОКС среди больных шизофренией составляет около 24 %, в то время как частота коморбидного ОКР достигает 12 % [1]. Эти показатели значительно превышают распространенность ОКР в общей популяции – 1–3 % [2, 3]. Частота ОКС в общей популяции несколько выше и может достигать 13 % [4]. Частота ОКС и ОКР у пациентов с шизофренией может варьироваться в зависимости от стадии заболевания и увеличивается с его длительностью [5]. Так, в продромальном периоде ОКС в среднем встречаются приблизительно у 12,1 % (ОКР – у 5,2 %), среди пациентов с первым психотическим эпизодом ОКС обнаруживаются в 17,1 % случаев (ОКР – в 7,3 %), у пациентов с диагнозом шизофрении – в 25 % случаев (ОКР – в 12,1%) [5]. На протяжении заболевания ОКС могут персистировать, флукуировать, разрешаться, или ухудшаться с течением времени [5, 6].

Хотя ранее некоторые исследования предполагали, что ОКС могут оказывать благоприятный эффект в отношении течения шизофрении [7], позднее в крупных метаанализах было доказано, что наличие ОКС ассоциировано с большей выраженностью позитивных симптомов [8]. Помимо усиления позитивной симптоматики, наличие ОКС у пациентов с шизофренией связано с большей выраженностью негативных симптомов [7–10], когнитивными нарушениями (ухудшением внимания и исполнительных функций) [11], худшим социальным функционированием, большими затратами на лечение и ухудшением исходов профессиональной реабилитации [12]. Пациенты с ОКС и шизофренией имели более высокие показатели тревоги и депрессии [10, 13], что ассоциировалось с худшим прогнозом заболевания в целом [7, 8, 10, 11].

Клозапин был первым антипсихотиком второго поколения (АВП), синтезированным в 1958 г. Сегодня он является препаратом выбора у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией [14–17], а также у пациентов с высоким суицидальным риском [18]. Несмотря на эффективность клозапина, его применение ассоциировано с широкой палитрой нежелательных явлений [19–22].

По данным ряда исследований, АВП, в первую очередь клозапин, могут быть связаны с развитием ОКС у пациентов с шизофренией. Первые случаи возникновения ОКС на фоне терапии клозапином были описаны R. Baker, V. Patil и B. Patel в 1992–1993 гг. [23–25]. Эти данные были подтверждены в первом ретроспективном исследовании L. Наан в 1999 г. Так, было установлено, что среди пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством, шизофреноформным расстройством или другим неуточненным психотическим расстройством 20,6 % пациентов, получавших клозапин, имели ОКС, в то время как лишь 1,3 % пациентов, получавших терапию другими ан-

типсихотиками, имели подобную симптоматику [26].

Несмотря на то что в дальнейшем было описано большое количество клинических случаев, а также проведено множество ретроспективных и кросс-секционных исследований, причинно-следственная связь между приемом клозапина и возникновением ОКС *de novo* до сих пор не установлена, а клинических рекомендаций по терапии таких состояний на сегодняшний день не существует.

Цель обзора – анализ имеющейся литературы, посвященной развитию ОКС при терапии клозапином, а также выделение наиболее эффективных методов коррекции данного состояния.

Материалы и методы

Поиск источников литературы осуществлялся по ключевым словам *клозапин, обсессивно-компульсивное расстройство, обсессивно-компульсивные симптомы, обсессия, компульсия, ОКР, ОКС (clozapine, obsessive-compulsive disorder, obsessive-compulsive symptoms, obsessi*, compulsi*, OCD, OCS)* в базах данных eLibrary, PubMed, Google Scholar. При первичном отборе было найдено 1316 публикаций. Из первоначально идентифицированных результатов поиска было проанализировано 11 кросс-секционных [9, 27–36], 5 ретроспективных исследований [26, 37–40], 3 обзора кросс-секционных и ретроспективных исследований [41–43], 4 систематических обзора [44–47], включающих анализ более 100 клинических случаев, с общей выборкой пациентов более 2000 человек.

Обзор кросс-секционных и ретроспективных исследований

Исследований, в которых осуществлялось сравнение распространенности ОКС у пациентов, получающих клозапин и антипсихотики первого поколения (АПП), немного. В работе Sa et al. было установлено, что частота ОКР у пациентов, принимающих только клозапин в течение шести месяцев, составила 20 %, в то время как для пациентов, получающих только галоперидол, – 10 % ($p = 0,54$), дополнительно у пациентов, получающих клозапин, была установлена большая тяжесть симптомов по шкале Йеля – Брауна ($p = 0,027$) [9]. В исследованиях Schirmbeck et al. оценивалась частота развития ОКС в группе пациентов с диагнозом «шизофрения», получавших терапию преимущественно антисеротонинергическими АВП (клозапин или оланзапин) или преимущественно дофаминергическими антипсихотиками (амисульприд или арипипразол). Было установлено, что частота ОКС (более 8 баллов по шкале Йеля – Брауна) в первой группе составила около 72 %, в то время как среди пациентов, получавших терапию амисульпридом или арипипразолом, – около 10 % ($p < 0,0001$) [36]. В группе пациентов, получавших терапию клозапином или оланзапином, было значимо больше как обсессий, так и компульсий; среди последних наиболее часто встречались переповерки и мытье рук [36].

В кросс-секционном исследовании Beduin et al., включавшем 543 пациента с психотическими

Обзор клинических случаев

расстройствами, было установлено, что частота ОКС среди пациентов, принимающих клозапин, составила 38,9 %, оланзапин – 20,1 %, рисперидон – 23,2 %, причем частота развития ОКС была выше у пациентов, принимающих клозапин более шести месяцев (47,3 против 11,8 %, $p = 0,009$) [27].

По данным работы Fernandez-Egea et al., в котором изучались 118 пациентов с шизофренией, распространенность ОКР среди принимающих клозапин составила 47 % и была выше у пациентов, получавших несколько антипсихотических препаратов, по сравнению с пациентами, находившимися на монотерапии клозапином (64 против 31 %; $p = 0,001$). Тяжесть ОКР коррелировала с длительностью терапии клозапином и выраженностью позитивных симптомов [29].

По данным Ertugrul et al., симптомы ОКС встречались у 76 % пациентов, получавших клозапин, в 20 % случаев эти симптомы возникли впервые, у 18 % пациентов произошла эскалация ранее выявленной ОКС [30]. Согласно Mukhopadhyaya et al., частота ОКС при терапии клозапином составила 24 % среди пациентов с шизофренией [31]. Еще в одном кросс-секционном исследовании частота развития ОКС в группе терапии клозапином составила 38,2 %, в 28,4 % случаев данные симптомы возникли впервые [34]. По данным M. Doyle, частота возникновения ОКС у пациентов с шизофренией при терапии клозапином составила 22 %, частота первичного развития ОКС – 19 % [35]. В другом кросс-секционном исследовании среди пациентов с шизофренией частота ОКС составила 36,7 % в группе клозапина, а у пациентов, получавших другие АВП, – только 16,7 % [33]. В работе Gürsan et al. 2021 г., включавшей в себя результаты исследования 112 пациентов с шизофренией, частота развития ОКС *de novo* при терапии клозапином составила 44,3 %. Однако монотерапию клозапином из них получали только 35 пациентов [28].

При проведении исследования с обратным дизайном, когда изначально были включены больные шизофренией с коморбидными ОКС, было установлено, что 77 % из них принимали клозапин, в то время как в группе без ОКС клозапин принимали лишь 36 % пациентов [32].

В обзоре Fonseka et al., включавшем в основном кросс-секционные исследования, было установлено, что частота возникновения ОКС *de novo* при терапии клозапином составила 20–28 %, а частота эскалации ранее имеющихся ОКС – 10–18 %. В то же время частота возникновения ОКС у пациентов, получающих оланзапин, оценивалась в 11–20 % [41].

В ретроспективных исследованиях показатели оказались несколько ниже. Так, в ретроспективном анализе Grover et al., основанном на 220 историях болезни, частота ОКС среди пациентов, получавших клозапин, составила в среднем 19,1 %, частота возникновения ОКС *de novo* – 5,9 %, частота эскалации – около 20 % [40]. В другом ретроспективном исследовании медицинской документации было установлено, что ОКС развивалась *de novo* у 6 % пациентов, получающих клозапин в течение 5–9 месяцев [37]. Еще в одной работе с ретроспективным дизайном частота возникновения ОКС *de novo* у пациентов, получающих клозапин, оценивалась в 9,8 % [39].

На сегодняшний день в литературе описаны десятки клинических случаев [48–51], а также серий клинических случаев [52–54] возникновения или усиления ОКС при терапии АВП, в первую очередь клозапином. Более того, было найдено несколько систематических обзоров клинических случаев [44–47].

Согласно обзору Kim et al., большинство случаев возникновения ОКС во время терапии клозапином описано среди пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством (92,5 %) [45]. Отдельные случаи описаны для пациентов с биполярным расстройством, пограничным расстройством личности, умственной отсталостью, галлюцинаторным расстройством, депрессией с психотическими симптомами и другими психическими расстройствами [45, 46, 55].

Наиболее часто возникновение ОКС описывалось для АВП с преимущественно антисеротонинергическим эффектом, таких как клозапин, рисперидон, оланзапин. Во всех обзорах, посвященных развитию ОКС при приеме АВП, отмечалось, что частота случаев ОКС, индуцированного клозапином, была значимо выше по сравнению с индуцированием другими АВП [44, 46]. Количество клинических случаев, описывающих появление ОКС во время терапии АВП, было гораздо меньше по сравнению с терапией АВП [56, 57].

В данных работах, как правило, оценивались доза препарата, выраженность и особенности ОКС, а также использованные варианты терапии и их эффективность. Во всех исследованиях отмечалось, что ОКС на фоне терапии клозапином чаще возникали у мужчин: 76,6 % [46], 73,8 % [45], 79 % [44]. Тяжесть ОКС была больше среди пациентов, у которых уже отмечались ОКС [45, 46]. В работе, содержащий результаты анализа 107 клинических случаев, средние показатели по шкале Йеля – Брауна составили $27,9 \pm 8,2$ балла, что соответствует тяжелой степени ОКР. Большинство наблюдений описывали возникновение ОКС *de novo* (70,1 %) [45]. Наиболее часто отмечалось возникновение компульсий [45, 46], в первую очередь проверок (40,2 %), навязчивых мыслей агрессивного, религиозного, сексуального содержания (27,6 %), а также ритуалов очищения (25,3 %). Большинство пациентов имели критику к ОКС (80,9 %) [45].

Дозы клозапина, ассоциированные с развитием или усилением ОКС, во всех работах сильно варьировались: $366,4 \pm 190,6$ мг/сут (100–900 мг/сут) [45], 630 ± 95 мг/сут (400–750 мг/сут) [46], 125–800 мг/сут [44]. В работе Poyurovsky et al. отмечалась связь с низкими (150–250 мг/сут) и высокими (350–900 мг/сут) дозами препарата [46]. Среди работ, включенных в обзор Kim et al., только в 10 случаях была указана концентрация клозапина в крови, которая варьировалась от 52,7 до 960 нг/мл [45].

Длительность терапии клозапином также варьировалась и составляла $26,7 \pm 22,8$ недель (4–60 недель) [46], 24 недели (межквартильный интервал 4–96 недель) [45], 5–60 недель [44]. В работе Poyurovsky et al. отмечалась более высокая частота ОКС на ранних (через 4–12 недель) и поздних (через 15–96 недель) этапах применения клозапина [46].

В работе Kim et al. 2020 г. было проанализировано лечение пациентов с ОКР, индуцированным приемом клозапина. В 59 случаях (55 %) к терапии были добавлены антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или кломипрамин) без изменения дозировки клозапина, из них улучшение наступило у 24 пациентов (49,2 %), что сопоставимо с частотой ответа на антидепрессанты во время терапии ОКР [58]. В группе респондеров пациенты были моложе ($p = 0,030$), имели меньшую длительность заболевания ($p = 0,028$), длительность терапии клозапином менее восьми месяцев ($p < 0,00001$) и чаще отмечали навязчивые мысли сексуального или религиозного характера ($p = 0,029$), что также сопоставимо с показателями, ассоциированными с лучшим ответом на применение антидепрессантов у пациентов с ОКР [45]. Согласно обзору Royurovsky et al. 2004 г., для коррекции ОКР, индуцированных приемом клозапина, среди СИОЗС наиболее часто использовались сертралин (50–250 мг/сут), флуоксетин (20–60 мг/сут), флувоксамин (100–300 мг/сут) [46].

Среди пациентов, у которых серотонинергические антидепрессанты оказались неэффективны, 18,2 % отметили улучшение при терапии другим антидепрессантом, 64,0 % отметили улучшение после снижения дозировки клозапина, из них 50 % также получали терапию арипипразолом, 12,5 % – антидепрессантами, 12,5 % – комбинацией антидепрессантов и арипипразолом, 6,25 % – вальпроевой кислотой. Из 31 пациента, которым была снижена дозировка клозапина, 30 отметили улучшение, из них 9 одновременно получали арипипразол, 2 – антидепрессанты, 2 – вальпроевую кислоту, 4 – комбинацию антидепрессантов с арипипразолом, 1 – амисульприд. У 15 пациентов дозировка клозапина была снижена без добавления других препаратов, улучшение наступило у 14 пациентов, но у 4 из них в последующем наблюдалось обострение психотической симптоматики, в то время как у пациентов, которым одновременно назначались другие антипсихотические препараты, обострений отмечено не было. Из 10 пациентов, которым была увеличена дозировка клозапина, 5 отметили улучшение. В 9 случаях отмечалось снижение выраженности ОКР после уменьшения дозировки или отмены клозапина, но ОКР вновь появились после возобновления терапии или увеличения дозы [45].

Из 18 случаев аугментации терапии арипипразолом ОКР уменьшились в 16 случаях, из них в 11 случаях одновременно была снижена дозировка клозапина, в 5 случаях дозировка клозапина не менялась [45].

Связь между дозой клозапина и развитием ОКР

Как упоминается выше, доза клозапина, ассоциированная с развитием ОКР широко варьируется в описанных клинических случаях (100–900 мг/сут) [45]. Некоторые авторы отмечали прямую связь между концентрацией клозапина в крови тяжестью ОКР [34, 36]. В то же время в других работах не была установлена прямая связь между дозой препарата и вы-

раженностью ОКР [29, 30, 35, 45]. Среди клинических случаев описаны такие, когда выраженность ОКР как уменьшалась при понижении дозировки клозапина [38, 40, 54], так и, возникая при небольшой дозировке, постепенно уменьшалась по мере титрации препарата [44, 45].

Kim et al. отмечают, что для тех пациентов, у которых состояние улучшилось после снижения дозировки клозапина, средняя дозировка была выше ($385,6 \pm 183,6$ мг/сут), чем у тех, чье состояние улучшилось после повышения дозировки ($180,0 \pm 124,2$ мг/сут) [45]. В другой работе также отмечалась ассоциация ОКР с низкими (150–250 мг/сут) и высокими (350–900 мг/сут) дозами препарата [46]. В одной из последних работ Kim et al. на основе анализа 46 случаев была установлена нелинейная U-образная зависимость между дозой клозапина и тяжестью ОКР [47], в соответствии с которой степень выраженности ОКР по шкале Йеля – Брауна постепенно уменьшалась при повышении дозы клозапина до 300 мг/сут, и затем постепенно увеличивалась при титрации дозы до 900 мг/сут.

Возможные патогенетические механизмы развития ОКР при терапии клозапином

Антагонизм клозапина к 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторам, а также большое соотношение занятости 5HT_{2A}-рецепторов по отношению D₂-рецепторам рассматриваются большинством авторов как основная причина развития ОКР у пациентов во время терапии клозапином и другими АВП с преимущественно антисеротонинергическим действием, такими как оланзапин и рисперидон [36, 59]. Это соответствует данным о предположительных патогенетических механизмах, обуславливающих развитие ОКР и связанных преимущественно с дисфункцией серотониновой [60, 61] и гиперактивацией дофаминовой систем [62]. С этими же данными соотносится эффективность СИОЗС в терапии ОКР, а также дофаминовых антагонистов или частичных агонистов при резистентности к терапии СИОЗС [63–65].

Исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии показали, что в дозах 75 мг/сут клозапин практически полностью блокирует 5-HT_{2A}-рецепторы, в то время как D₂-рецепторы в этой дозе заняты в меньшей степени. Однако при увеличении дозы клозапина занятость D₂-рецепторов постепенно возрастает (с 16 % при дозе клозапина 75 мг/сут до 60 % при дозе 300 мг/сут), тем самым снижается соотношение 5-HT_{2A}/D₂ (с 6,3 при дозе 75 мг/сут до 1,5 при дозе 300 мг/сут) [66]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в исследовании Kim et al. [47], и объясняют уменьшение тяжести и частоты возникновения ОКР у пациентов во время титрации дозировок клозапина до 300 мг/сут [46].

Однако в работе Kim et al. было также установлено, что при повышении дозировки клозапина более 350 мг/сут выраженность ОКР увеличивалась. Известно, что в отличие от 5-HT_{2A}-рецепторов клозапин полностью не блокирует D₂-рецепторы,

и при повышении дозировки выше 300 мг/сут коэффициент соотношения 5-HT₂/D₂ не меняется [64]. По-видимому, усиление ОКС во время терапии высокими дозами клозапина может иметь иной патогенез, например, в основе может лежать механизм даун-регуляции 5-HT_{2A}-рецепторов при длительной терапии клозапином в высоких дозах [65]. Одна из гипотез объясняет механизм развития ОКС сменой терапии мощными антагонистами D₂-рецепторов на терапию клозапином. Так, известно, что у пациентов, длительное время получавших лечение дофаминовыми блокаторами, повышается чувствительность D₂-рецепторов и растет их количество, в связи с чем при резком переходе на клозапин может усиливаться дофаминовая передача, что, возможно, обуславливает развитие ОКС [47, 67].

Однако стоит отметить, что точный механизм возникновения ОКС при терапии клозапином не установлен и, вероятно, является более сложным [47]. По-видимому, в развитии ОКС также задействовано усиление глутаматергической нейротрансмиссии [68]. Это подтверждается установленной ассоциацией между полиморфизмами в генах SLC1A1 и GRIN2B, связанных с глутаматергической нейротрансмиссией, и клозапин-индуцированным ОКР [69]. Среди других генов также отмечается роль DLGAP3 [70]. Развитие ОКС во время терапии клозапином может быть обусловлено и его влиянием на интернейроны гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [71]. Нельзя исключить, что и другие рецепторы, включая мускариновые и адренергические, также могут быть вовлечены в патогенез клозапин-индуцированного ОКР [47].

В работе Schirmbeck et al. 2015 г. было установлено усиление активации головного мозга в области орбитофронтальной коры, левой парагиппокамповой извилины и бледного шара у пациентов, получавших атипичные антипсихотики с выраженным антисеротонинергическим действием [72]. Дисфункция лобно-стриато-таламокортикальной сети, соединяющей орбитофронтальную кору, переднюю поясную кору, таламус и хвостатое ядро, также рассматривается многими авторами как ведущий патогенетический механизм развития ОКР [73, 74].

Обсуждение и практические рекомендации

Согласно результатам кросс-секционных и ретроспективных исследований, частота развития ОКС в группе пациентов, получающих клозапин, варьировалась от 20,6 до 76 %, частота возникновения симптомов *de novo* составляла от 5,9 до 28 %, а частота эскалации ОКС варьировалась от 10 до 20 %, что выше, чем показатели среди пациентов с шизофренией (24 %) и в общей популяции (13 %). Такая вариабельность полученных результатов может быть обусловлена применением разных методов диагностики ОКС, неоднородностью и небольшим размером изучаемых выборок, а также наличием сопутствующей терапии.

Хотя прямая связь между развитием ОКС и терапией клозапином на сегодняшний день не может

быть установлена, в пользу ее наличия могут свидетельствовать следующие факты.

1. По данным большинства работ ОКС достоверно чаще встречаются у больных шизофренией, получающих антисеротонинергические АВП, по сравнению с теми, кто получает АВП с преимущественной дофаминблокирующим действием или АПП [9, 36, 46]. Среди препаратов с преимущественно антисеротонинергическим действием клозапин наиболее часто вызывал ОКС. В то же время увеличение частоты ОКС было также зарегистрировано при терапии оланзапином и рисперидоном в дозировках более 3 мг/сут [27, 41, 44]. В исследованиях с обратным дизайном отмечалось, что у больных шизофренией с ОКС достоверно чаще применялся клозапин [32].

2. Частота ОКС у пациентов с шизофренией увеличилась после появления на рынке АВП [5], однако такой эффект может быть обусловлен меньшей публикационной активностью и меньшей осведомленностью о коморбидности шизофрении и ОКР в эру применения классических нейролептиков.

3. Большая длительность заболевания шизофренией ассоциирована с большей частотой ОКС [5], что может быть обусловлено длительным приемом АВП. Во многих работах отмечалась связь между выраженностью ОКС и длительностью терапии клозапином [29, 36].

4. Хотя в большинстве случаев развитие ОКС при терапии клозапином описано у пациентов с шизофренией, есть немало сообщений, свидетельствующих о том, что индуцированное клозапином ОКР является транснозологическим феноменом и встречается у пациентов с биполярным расстройством, умственной отсталостью, галлюцинозным расстройством, депрессией с психотическими симптомами и другими психическими расстройствами [46, 55].

5. Во многих работах отмечали связь между возникновением ОКС и дозой клозапина, по-видимому, эта связь носит нелинейный характер [45–47].

Для решения вопроса о наличии связи между приемом клозапина и возникновением ОКС необходимы дальнейшие исследования, в частности проспективные когортные. Интересно, что в экспериментальных моделях была установлена связь между приемом клозапина и развитием ОКС, которая оценивалась по выраженности груминга у животных [75].

В литературе описаны единичные случаи улучшения состояния пациентов с ОКР после присоединения к терапии клозапина [76]. Это может быть связано с трудностью дифференциальной диагностики между симптомами ОКР и психотической симптоматикой, например бредовым поведением, психическими автоматизмами, псевдогаллюцинациями или речевыми и двигательными стереотипиями в рамках кататонического синдрома. Тем не менее необходимо подчеркнуть, что в клинических рекомендациях для лечения ОКР клозапин не рекомендован даже в случаях лекарственной резистентности в отличие от рисперидона и оланзапина [63, 77, 78]. Во многих случаях развитие ОКС было связано с обострением психотической симптоматики, что еще раз подчеркивает необходимость тщательно дифференциальной диагностики [45].

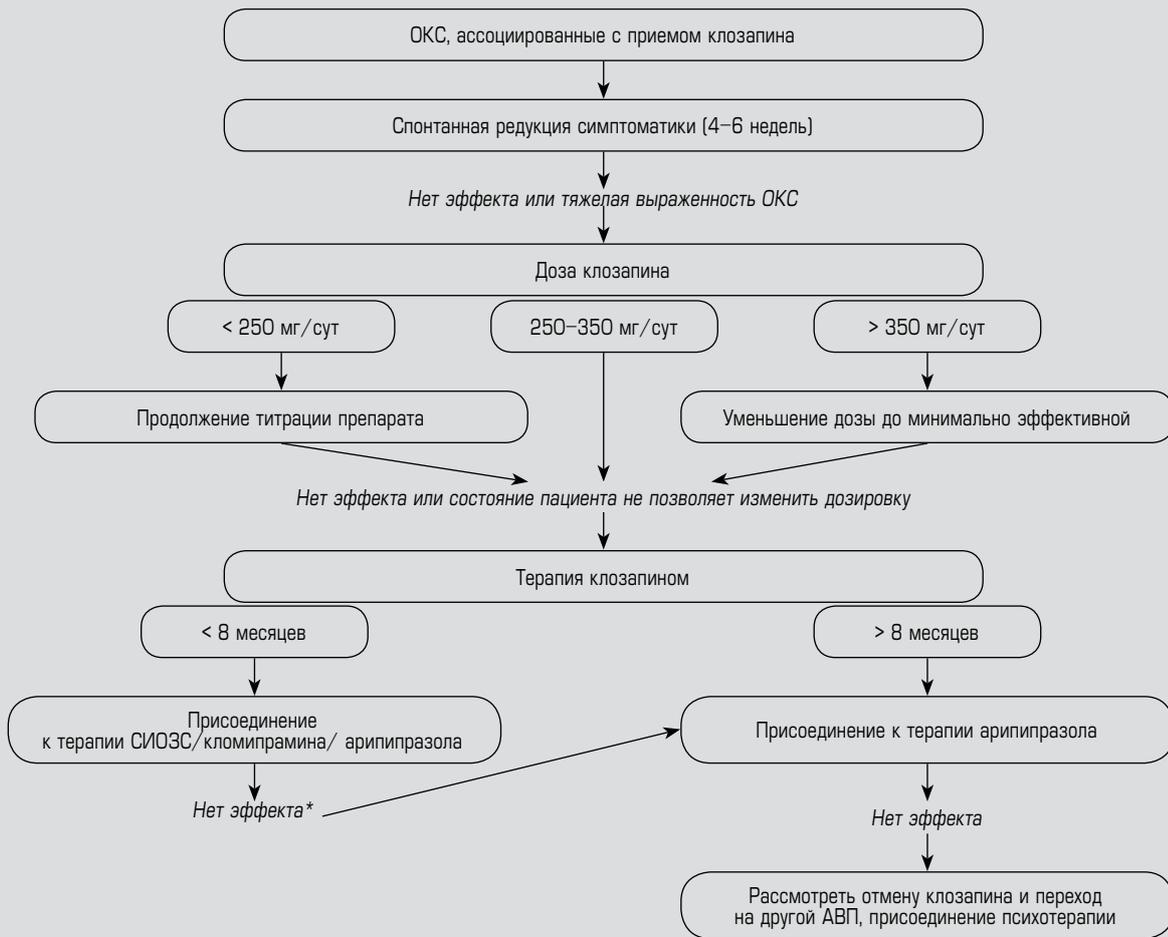


Рисунок. Алгоритм терапии клозапин-индуцированной обсессивно-компульсивной симптоматики [45, 46]

Figure. Treatment algorithm for clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms [45, 46]

* В случае отсутствия эффекта СИОЗС/кломипрамина рекомендована отмена антидепрессантов и присоединение к терапии арипипразола.

В отношении терапевтических подходов к ОКС, индуцированных приемом клозапина, могут быть предложены следующие рекомендации (см. рисунок).

1. В части случаев (около 20 %) происходит спонтанная редукция ОКС, возникших при приеме клозапина [24, 25, 46, 79]. Однако стоит отметить, что данный вывод сделан на основе лишь небольшого количества клинических случаев [46].

2. Если ОКС возникли на низких дозировках клозапина (менее 250 мг/сут), последующая титрация препарата может привести к их редукции [45, 47].

3. В ситуации если ОКС появились или сохраняются во время терапии клозапином в дозе более 350 мг/сут, может быть рекомендовано снижение дозировки препарата до минимально эффективной [45, 47, 80].

4. Если изменение дозировки невозможно или не оказало эффекта, может быть рекомендована аугментация терапии СИОЗС / кломипрамином или арипипразолом [43, 45, 46]. При использовании комбинации клозапина с СИОЗС необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия, включая снижение плазменной концентрации некоторых СИОЗС (сертралин) в связи с вызываемым клозапином снижением активности перистальтики желудочно-кишечного тракта и индукцией цитохромов пече-

ни, а также увеличением концентрации клозапина в крови при комбинации с флувоксамином [81, 82].

5. Если ОКС появились после 8 месяцев терапии клозапином, к терапии в первую очередь рекомендуется присоединить арипипразол [45].

6. При неэффективности или недостаточной эффективности данных методов для коррекции ОКС, индуцированных клозапином, рекомендуется рассмотреть отмену клозапина и переход на другой АВП или присоединение когнитивно-поведенческой психотерапии [45].

Заключение

Большое количество клинических случаев и небольшого кросс-секционных и ретроспективных исследований свидетельствует о вероятной способности клозапина и других АВП с преимущественно антисеротонинергическим действием, таких как олазапин и рисперидон, вызывать ОКС *de novo* или усиливать ранее существующие ОКС. Однако прямая связь между приемом клозапина и развитием ОКС на данный момент не доказана, а частота ОКС, индуцированного клозапином, широко варьируется. Более того, поскольку в большинстве работ

возникновение ОКС описывается у пациентов с шизофренией и в связи с высокой коморбидностью ОКР и шизофрении, остается до конца не ясным, способствуют ли антисеротонинергические АВП развитию ОКС либо описанные случаи обусловлены ранее недиагностированным ОКР у этих пациентов. Патогенетические механизмы, лежащие в основе данного феномена, могут быть связаны с большим антагонизмом клозапина к 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторам по сравнению с D₂-рецепторами. Однако данный механизм не объясняет увеличения частоты ОКС у пациентов при применении более высоких

дозировок клозапина. Механизмы развития ОКС во время терапии клозапином, по-видимому, являются более сложными и требуют дальнейшего изучения как на животных моделях, так и в клинических условиях. Необходимо отметить, что доказательных рандомизированных контролируемых исследований по терапии клозапин-индуцированного ОКР не проводилось, в связи с чем представленные в статье терапевтические рекомендации требуют известной осторожности и дальнейшего подтверждения и уточнения в исследованиях более высокого качества.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Mawn L., Campbell T., Aynsworth C. et al. Comorbidity of obsessive-compulsive and psychotic experiences: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 26. – Art. 100539. – <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2020.100539>
- Ruscio A.M., Stein D.J., Chiu W.T., Kessler R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15 (1). – Pp. 53–63. – <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Obsessive compulsive disorder. Clinical guideline. – 2006. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg31/evidence/full-guideline-194883373> [assessed May 20, 2023].
- Fullana M.A., Vilagut G., Rojas-Farreras S. et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions in the general population: Results from an epidemiological study in six European countries // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 124 (3). – Pp. 291–299. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.11.020>
- Schirmbeck F., Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors // *Frontiers in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 4. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00099>
- Hwang M.Y., Kim S.-W., Yum S.Y., Opler L.A. Management of schizophrenia with obsessive-compulsive features // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 32 (4). – Pp. 835–851. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.002>
- Guillem F., Satterthwaite J., Pampoulova T., Stip E. Relationship between psychotic and obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2009. – Vol. 115 (2–3). – Pp. 358–362. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.004>
- Cunill R., Castells X., Simeon D. Relationships between obsessive-compulsive symptomatology and severity of psychosis in schizophrenia // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70 (1). – Pp. 70–82. – <https://doi.org/10.4088/JCP.07r03618>
- Sa A.R., Hounie A.G., Sampaio A.S. et al. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol // *Comprehensive Psychiatry*. – 2009. – Vol. 50 (5). – Pp. 437–442. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.11.005>
- Öngür D., Goff D.C. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Associated clinical features, cognitive function and medication status // *Schizophrenia Research*. – 2005. – Vol. 75 (2–3). – Pp. 349–362. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.08.012>
- Lysaker P.H., Lancaster R.S., Nees M.A., Davis L.W. Patterns of obsessive-compulsive symptoms and social function in schizophrenia // *Psychiatry Research*. – 2004. – Vol. 125 (2). – Pp. 139–146. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.12.007>
- Biria M., Huang F.-X., Worbe Y. et al. A cross sectional study of impact and clinical risk factors of antipsychotic-induced OCD // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29 (8). – Pp. 905–913. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.006>
- Lysaker P.H., Whitney K.A. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Prevalence, correlates and treatment // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2009. – Vol. 9 (1). – Pp. 99–107. – <https://doi.org/10.1586/14737175.9.1.99>
- Remington G., Addington D., Honer W. et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 604–616. – <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>
- Lee L.H.N., Procyshyn R.M., White R.F. et al. Antipsychotic prescribing patterns on admission to and at discharge from a tertiary care program for treatment-resistant psychosis // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13 (8). – Art. e0199758. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199758>
- Kane J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic // *Archives of General Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45 (9). – Art. 789. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
- Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K. et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – Pp. 620–627. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
- Whitney Z., Procyshyn R.M., Fredrikson D.H., Barr A.M. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 71 (4). – Pp. 389–401. – <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1807-1>
- Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: A systematic review // *Frontiers in Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00203>
- Mawn L., Campbell T., Aynsworth C. et al. Comorbidity of obsessive-compulsive and psychotic experiences: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 26. – Art. 100539. – <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2020.100539>
- Ruscio A.M., Stein D.J., Chiu W.T., Kessler R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15 (1). – Pp. 53–63. – <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Obsessive compulsive disorder. Clinical guideline. – 2006. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg31/evidence/full-guideline-194883373> [assessed May 20, 2023].
- Fullana M.A., Vilagut G., Rojas-Farreras S. et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions in the general population: Results from an epidemiological study in six European countries // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 124 (3). – Pp. 291–299. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.11.020>
- Schirmbeck F., Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors // *Frontiers in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 4. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00099>
- Hwang M.Y., Kim S.-W., Yum S.Y., Opler L.A. Management of schizophrenia with obsessive-compulsive features // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 32 (4). – Pp. 835–851. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.002>
- Guillem F., Satterthwaite J., Pampoulova T., Stip E. Relationship between psychotic and obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2009. – Vol. 115 (2–3). – Pp. 358–362. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.004>
- Cunill R., Castells X., Simeon D. Relationships between obsessive-compulsive symptomatology and severity of psychosis in schizophrenia // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70 (1). – Pp. 70–82. – <https://doi.org/10.4088/JCP.07r03618>
- Sa A.R., Hounie A.G., Sampaio A.S. et al. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol // *Comprehensive Psychiatry*. – 2009. – Vol. 50 (5). – Pp. 437–442. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.11.005>
- Öngür D., Goff D.C. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Associated clinical features, cognitive function and medication status // *Schizophrenia Research*. – 2005. – Vol. 75 (2–3). – Pp. 349–362. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.08.012>
- Lysaker P.H., Lancaster R.S., Nees M.A., Davis L.W. Patterns of obsessive-compulsive symptoms and social function in schizophrenia // *Psychiatry Research*. – 2004. – Vol. 125 (2). – Pp. 139–146. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.12.007>
- Biria M., Huang F.-X., Worbe Y. et al. A cross sectional study of impact and clinical risk factors of antipsychotic-induced OCD // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29 (8). – Pp. 905–913. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.006>
- Lysaker P.H., Whitney K.A. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Prevalence, correlates and treatment // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2009. – Vol. 9 (1). – Pp. 99–107. – <https://doi.org/10.1586/14737175.9.1.99>
- Remington G., Addington D., Honer W. et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 604–616. – <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>
- Lee L.H.N., Procyshyn R.M., White R.F. et al. Antipsychotic prescribing patterns on admission to and at discharge from a tertiary care program for treatment-resistant psychosis // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13 (8). – Art. e0199758. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199758>
- Kane J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic // *Archives of General Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45 (9). – Art. 789. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 299–328.
- Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K. et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – Pp. 620–627. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
- Whitney Z., Procyshyn R.M., Fredrikson D.H., Barr A.M. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 71 (4). – Pp. 389–401. – <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1807-1>
- Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: A systematic review // *Frontiers in Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00203>

21. Kim D.D., White R.F., Barr A.M., Honer W.G., Procyshyn R.M. Clozapine, elevated heart rate and QTc prolongation // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2018. – Vol. 43 (1). – Pp. 71–72. – <https://doi.org/10.1503/jpn.170135>
22. Tse L., Procyshyn R.M., Fredrikson D.H. et al. Pharmacological treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia and hypertension // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 29 (3). – Pp. 125–137. – <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000014>
23. Baker R.W., Chengappa K.N.R., Baird J.W. et al. Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1992. – Vol. 53 (12). – Pp. 439–442.
24. Patel B., Tandon R. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment // *American Journal of Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150 (5). – Art. 836. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.5.836a>
25. Patil J. V. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine // *American Journal of Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149 (2). – Art. 272. – <https://doi.org/10.1176/ajp.149.2.272a>
26. Haan L., Linszen D.H., Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (6). – Pp. 364–365. – DOI: 10.4088/JCP.v60n0603.
27. Beduin A.A.S., Swets M., Machielsens M., Korver N. Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73 (11). – Pp. 1395–1402. – <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07164>
28. Gürcan G., Şenol Ş.H., Yağcıoğlu A.E.A., Ertuğrul A. Clinical risk factors, phenomenology and the impact of clozapine induced obsessive compulsive symptoms // *Psychiatry Research*. – 2021. – Vol. 296. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113665>
29. Fernandez-Egea E., Worbe Y., Bernardo M., Robbins T.W. Distinct risk factors for obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48 (16). – Pp. 2668–2675. – <https://doi.org/10.1017/S003329171800017X>
30. Ertuğrul A., Yağcıoğlu A.E.A., Eni N., Yazici K.M. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2005. – Vol. 59 (2). – Pp. 219–222. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01362.x>
31. Mukhopadhyaya K., Krishnaiah R., Taye T. et al. Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern // *Journal of Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 23 (1). – Pp. 6–13. – <https://doi.org/10.1177/0269881108089582>
32. Lim M., Park D.Y., Kwon J.S., Joo Y.H., Hong K.S. Prevalence and clinical characteristics of obsessive-compulsive symptoms associated with atypical antipsychotics // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 27 (6). – Pp. 712–713. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31815a584c>
33. Grassi G., Poli L., Cantisani A. et al. Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder in schizophrenic patients treated with clozapine vs other atypical antipsychotics // *CNS Spectrums*. – 2014. – Vol. 19 (4). – Pp. 340–346. – <https://doi.org/10.1017/S1092852913000795>
34. Lin S.K., Su S.F., Pan C.H. Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive-compulsive symptoms // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2006. – Vol. 28 (3). – Pp. 303–307. – <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000211801.66569.80>
35. Doyle M., Chorcorain A.N., Griffith E., Trimble T., O'Callaghan E. Obsessive compulsive symptoms in patients with Schizophrenia on Clozapine and with obsessive compulsive disorder: A comparison study // *Comprehensive Psychiatry*. – 2014. – Vol. 55 (1). – Pp. 130–136. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.09.001>
36. Schirmbeck F., Esslinger C., Rausch F. et al. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Psychological Medicine*. – 2011. – Vol. 41 (11). – Pp. 2361–2373. – <https://doi.org/10.1017/S0033291711000419>
37. Bleakley S., Brown D., Taylor D. Does clozapine cause or worsen obsessive compulsive symptoms? An analysis and literature review // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 1 (6). – Pp. 181–188. – <https://doi.org/10.1177/2045125311425971>
38. Nassir Ghaemi S., Zarate C.A., Popli A.P., Pillay S.S., Cole J.D. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder?: A retrospective chart review // *Comprehensive Psychiatry*. – 1995. – Vol. 36 (4). – Pp. 267–270. – [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(95\)90071-3](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(95)90071-3)
39. De Haan L., Oekeneva A., Van Amelsvoort T., Linszen D. Obsessive-compulsive disorder and treatment with clozapine in 200 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders // *European Psychiatry*. – 2004. – Vol. 19 (8). – Pp. 524–524. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.09.022>
40. Grover S., Hazari N., Chakrabarti S., Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispecialty tertiary care centre // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 15. – Pp. 56–61. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.05.002>
41. Fonseka T.M., Richter M.A., Müller D.J. Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A review of the experimental literature // *Current Psychiatry Reports*. – 2014. – Vol. 16 (11). – Art. 510. – <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0510-8>
42. Schirmbeck F., Zink M. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A critical review // *Current Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 10 (1). – Pp. 88–95. – <https://doi.org/10.2174/157015912799362724>
43. Laroche D., Gaillard A. Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in schizophrenia patients under Atypical 2 Antipsychotics (AAPs): review and hypotheses // *Psychiatry Research Elsevier*. – 2016. – Vol. 246. – Pp. 119–128. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.09.031>
44. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (3). – Pp. 333–346. – [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00039-3](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00039-3)
21. Kim D.D., White R.F., Barr A.M., Honer W.G., Procyshyn R.M. Clozapine, elevated heart rate and QTc prolongation // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2018. – Vol. 43 (1). – Pp. 71–72. – <https://doi.org/10.1503/jpn.170135>
22. Tse L., Procyshyn R.M., Fredrikson D.H. et al. Pharmacological treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia and hypertension // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 29 (3). – Pp. 125–137. – <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000014>
23. Baker R.W., Chengappa K.N.R., Baird J.W. et al. Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1992. – Vol. 53 (12). – Pp. 439–442.
24. Patel B., Tandon R. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment // *American Journal of Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150 (5). – Art. 836. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.5.836a>
25. Patil J. V. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine // *American Journal of Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149 (2). – Art. 272. – <https://doi.org/10.1176/ajp.149.2.272a>
26. Haan L., Linszen D.H., Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (6). – Pp. 364–365. – DOI: 10.4088/JCP.v60n0603.
27. Beduin A.A.S., Swets M., Machielsens M., Korver N. Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73 (11). – Pp. 1395–1402. – <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07164>
28. Gürcan G., Şenol Ş.H., Yağcıoğlu A.E.A., Ertuğrul A. Clinical risk factors, phenomenology and the impact of clozapine induced obsessive compulsive symptoms // *Psychiatry Research*. – 2021. – Vol. 296. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113665>
29. Fernandez-Egea E., Worbe Y., Bernardo M., Robbins T.W. Distinct risk factors for obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48 (16). – Pp. 2668–2675. – <https://doi.org/10.1017/S003329171800017X>
30. Ertuğrul A., Yağcıoğlu A.E.A., Eni N., Yazici K.M. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2005. – Vol. 59 (2). – Pp. 219–222. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01362.x>
31. Mukhopadhyaya K., Krishnaiah R., Taye T. et al. Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern // *Journal of Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 23 (1). – Pp. 6–13. – <https://doi.org/10.1177/0269881108089582>
32. Lim M., Park D.Y., Kwon J.S., Joo Y.H., Hong K.S. Prevalence and clinical characteristics of obsessive-compulsive symptoms associated with atypical antipsychotics // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 27 (6). – Pp. 712–713. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31815a584c>
33. Grassi G., Poli L., Cantisani A. et al. Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder in schizophrenic patients treated with clozapine vs other atypical antipsychotics // *CNS Spectrums*. – 2014. – Vol. 19 (4). – Pp. 340–346. – <https://doi.org/10.1017/S1092852913000795>
34. Lin S.K., Su S.F., Pan C.H. Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive-compulsive symptoms // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2006. – Vol. 28 (3). – Pp. 303–307. – <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000211801.66569.80>
35. Doyle M., Chorcorain A.N., Griffith E., Trimble T., O'Callaghan E. Obsessive compulsive symptoms in patients with Schizophrenia on Clozapine and with obsessive compulsive disorder: A comparison study // *Comprehensive Psychiatry*. – 2014. – Vol. 55 (1). – Pp. 130–136. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.09.001>
36. Schirmbeck F., Esslinger C., Rausch F. et al. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Psychological Medicine*. – 2011. – Vol. 41 (11). – Pp. 2361–2373. – <https://doi.org/10.1017/S0033291711000419>
37. Bleakley S., Brown D., Taylor D. Does clozapine cause or worsen obsessive compulsive symptoms? An analysis and literature review // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 1 (6). – Pp. 181–188. – <https://doi.org/10.1177/2045125311425971>
38. Nassir Ghaemi S., Zarate C.A., Popli A.P., Pillay S.S., Cole J.D. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder?: A retrospective chart review // *Comprehensive Psychiatry*. – 1995. – Vol. 36 (4). – Pp. 267–270. – [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(95\)90071-3](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(95)90071-3)
39. De Haan L., Oekeneva A., Van Amelsvoort T., Linszen D. Obsessive-compulsive disorder and treatment with clozapine in 200 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders // *European Psychiatry*. – 2004. – Vol. 19 (8). – Pp. 524–524. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.09.022>
40. Grover S., Hazari N., Chakrabarti S., Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispecialty tertiary care centre // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 15. – Pp. 56–61. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.05.002>
41. Fonseka T.M., Richter M.A., Müller D.J. Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A review of the experimental literature // *Current Psychiatry Reports*. – 2014. – Vol. 16 (11). – Art. 510. – <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0510-8>
42. Schirmbeck F., Zink M. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A critical review // *Current Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 10 (1). – Pp. 88–95. – <https://doi.org/10.2174/157015912799362724>
43. Laroche D., Gaillard A. Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in schizophrenia patients under Atypical 2 Antipsychotics (AAPs): review and hypotheses // *Psychiatry Research Elsevier*. – 2016. – Vol. 246. – Pp. 119–128. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.09.031>
44. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (3). – Pp. 333–346. – [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00039-3](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00039-3)

45. Kim D.D., Barr A.M., Lu C. et al. Clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms and their management: A systematic review and analysis of 107 reported cases // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2020. – Vol. 89 (3). – Pp. 151–160. – <https://doi.org/10.1159/000505876>.
46. Poyurovsky M., Weizman A., Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Clinical characteristics and treatment // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18 (14). – Pp. 989–1010. – <https://doi.org/10.2165/00023210-200418140-00004>.
47. Kim D.D., Barr A.M., Honer W.G., Procyshyn R.M. Reversal of Dopamine supersensitivity as a mechanism of action of Clozapine // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2018. – Vol. 87 (5). – Pp. 306–307. – <https://doi.org/10.1159/000491700>.
48. Biondi M., Fedele L., Arcangeli T., Pancheri P. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment in schizophrenia and its positive response to clomipramine // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 1999. – Vol. 68 (2). – Pp. 111–112. – <https://doi.org/10.1159/000012321>.
49. Eales M.J., Layeni A.O. Exacerbation of obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine // *British Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 164 (5). – Pp. 687–688. – <https://doi.org/10.1192/bjp.164.5.687>.
50. Allen L. Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline // *American Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151 (7). – Pp. 1096b–1097. – <https://doi.org/10.1176/ajp.151.7.1096b>.
51. Cheung E.F. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with Clozapine in a patient with schizophrenia // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 35 (5). – Pp. 695–696. – <https://doi.org/10.1080/0004867010060526>.
52. Ke C.L., Yen C.F., Chen C.C. et al. Obsessive-compulsive symptoms associated with Clozapine and risperidone treatment: Three case reports and review of the literature // *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. – 2004. – Vol. 20 (6). – Pp. 295–301. – [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70121-4).
53. Englisch S., Esslinger C., Inta D., et al. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with Aripiprazole // *Clinical Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 32 (4). – Pp. 227–229. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31819cc8e6>.
54. Levkovitch Y., Kronenberg Y., Gaoni B. Can Clozapine trigger OCD? // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 1995. – Vol. 34 (3). – Art. 263. – <https://doi.org/10.1097/00004583-199503000-00005>.
55. Lemke N.T., Bustillo J.R. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in bipolar disorder // *American Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170 (8). – Pp. 930–930. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010144>.
56. Toren P., Samuel E., Weizman R. et al. Case study: Emergence of transient compulsive symptoms during treatment with Clozapine // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 1995. – Vol. 34 (11). – Pp. 1469–1472.
57. Howland R.H. Chlorpromazine and obsessive-compulsive symptoms // *American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153 (11). – Art. 1503. – <https://doi.org/10.1176/ajp.153.11.1503a>.
58. Kellner M. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2010. – Vol. 12 (2). – Pp. 187–197. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.2/mkellner>.
59. Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. Serotonin receptors: Their key role in drugs to treat schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (7). – Pp. 1159–1172. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2003.09.010>.
60. Baxter L.R. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder // *Archives of General Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49 (9). – Art. 681. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820090009002>.
61. Мосолов С.Н. Обсессивно-компульсивное расстройство (диагностика, клиника, терапия). – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 56 с.
62. Denys D., de Vries F., Cath D. et al. Dopaminergic activity in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 23 (11). – Pp. 1423–1431. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.012>.
63. Katzman M.A., Bleau P., Blier P. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders // *BMC Psychiatry*. – 2014. – Vol. 14. – Art. S1. – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>.
64. Мосолов С.Н. Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии обсессивно-компульсивного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 1. – С. 41–44.
65. Мосолов С.Н. Современные тенденции в терапии обсессивно-компульсивного расстройства: от научных исследований к клиническим рекомендациям // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова*. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 669–702.
66. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT 2 and D 2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (2). – Pp. 286–293. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.286>.
67. Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // *Современная терапия психических расстройств*. – 2018. – № 4. – С. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.47.21794>.
68. Tanahashi S., Yamamura S., Nakagawa M., Motomura E., Okada M. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial d-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 165 (5). – Pp. 1543–1555. – <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01638.x>.
69. Cai J., Zhang W., Yi Z. et al. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms // *Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 230 (1). – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3137-2>.
70. Ryu S., Oh S., Cho E.Y. et al. Interaction between genetic variants of DLGAP3 and SLC1A1 Affecting the risk of atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2011. – Vol. 156 (8). – Pp. 949–959. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31242>.
45. Kim D.D., Barr A.M., Lu C. et al. Clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms and their management: A systematic review and analysis of 107 reported cases // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2020. – Vol. 89 (3). – Pp. 151–160. – <https://doi.org/10.1159/000505876>.
46. Poyurovsky M., Weizman A., Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Clinical characteristics and treatment // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18 (14). – Pp. 989–1010. – <https://doi.org/10.2165/00023210-200418140-00004>.
47. Kim D.D., Barr A.M., Honer W.G., Procyshyn R.M. Reversal of Dopamine supersensitivity as a mechanism of action of Clozapine // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2018. – Vol. 87 (5). – Pp. 306–307. – <https://doi.org/10.1159/000491700>.
48. Biondi M., Fedele L., Arcangeli T., Pancheri P. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment in schizophrenia and its positive response to clomipramine // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 1999. – Vol. 68 (2). – Pp. 111–112. – <https://doi.org/10.1159/000012321>.
49. Eales M.J., Layeni A.O. Exacerbation of obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine // *British Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 164 (5). – Pp. 687–688. – <https://doi.org/10.1192/bjp.164.5.687>.
50. Allen L. Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline // *American Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151 (7). – Pp. 1096b–1097. – <https://doi.org/10.1176/ajp.151.7.1096b>.
51. Cheung E.F. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with Clozapine in a patient with schizophrenia // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 35 (5). – Pp. 695–696. – <https://doi.org/10.1080/0004867010060526>.
52. Ke C.L., Yen C.F., Chen C.C. et al. Obsessive-compulsive symptoms associated with Clozapine and risperidone treatment: Three case reports and review of the literature // *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. – 2004. – Vol. 20 (6). – Pp. 295–301. – [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70121-4).
53. Englisch S., Esslinger C., Inta D., et al. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with Aripiprazole // *Clinical Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 32 (4). – Pp. 227–229. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31819cc8e6>.
54. Levkovitch Y., Kronenberg Y., Gaoni B. Can Clozapine trigger OCD? // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 1995. – Vol. 34 (3). – Art. 263. – <https://doi.org/10.1097/00004583-199503000-00005>.
55. Lemke N.T., Bustillo J.R. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in bipolar disorder // *American Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170 (8). – Pp. 930–930. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010144>.
56. Toren P., Samuel E., Weizman R. et al. Case study: Emergence of transient compulsive symptoms during treatment with Clozapine // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 1995. – Vol. 34 (11). – Pp. 1469–1472.
57. Howland R.H. Chlorpromazine and obsessive-compulsive symptoms // *American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153 (11). – Art. 1503. – <https://doi.org/10.1176/ajp.153.11.1503a>.
58. Kellner M. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2010. – Vol. 12 (2). – Pp. 187–197. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.2/mkellner>.
59. Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. Serotonin receptors: Their key role in drugs to treat schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (7). – Pp. 1159–1172. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2003.09.010>.
60. Baxter L.R. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder // *Archives of General Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49 (9). – Art. 681. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820090009002>.
61. Mosolov S.N. Обсессивно-компульсивное расстройство (диагностика, клиника, терапия). – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 56 с.
62. Denys D., de Vries F., Cath D. et al. Dopaminergic activity in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 23 (11). – Pp. 1423–1431. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.012>.
63. Katzman M.A., Bleau P., Blier P. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders // *BMC Psychiatry*. – 2014. – Vol. 14. – Art. S1. – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>.
64. Mosolov S.N. Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии обсессивно-компульсивного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 1. – С. 41–44.
65. Mosolov S.N. Sovremennye tendentsii v terapii obssessivno-kompul'sivnogo rasstroistva: ot nauchnykh issledovaniy k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova*. – М.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – С. 669–702.
66. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT 2 and D 2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (2). – Pp. 286–293. – <https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.286>.
67. Mosolov S.N. Psikhozы dofaminovoi giperchuvstvitel'nosti na sovremennom etape antipsichoticheskoi farmakoterapii shizofrenii: chtо nuzhno znat' praktikuyushchemu vrachu // *Sovremennaa Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2018. – № 4. – С. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.47.21794>.
68. Tanahashi S., Yamamura S., Nakagawa M., Motomura E., Okada M. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial d-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 165 (5). – Pp. 1543–1555. – <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01638.x>.
69. Cai J., Zhang W., Yi Z. et al. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms // *Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 230 (1). – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3137-2>.
70. Ryu S., Oh S., Cho E.Y. et al. Interaction between genetic variants of DLGAP3 and SLC1A1 Affecting the risk of atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2011. – Vol. 156 (8). – Pp. 949–959. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31242>.

71. Lopez-Gil X., Artigas F., Adell A. Unraveling Monoamine receptors involved in the action of typical and atypical antipsychotics on glutamatergic and serotonergic transmission in prefrontal cortex // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16 (5). – Pp. 502–515. – <https://doi.org/10.2174/138161210790361416>
72. Schirmbeck F., Mier D., Esslinger C. et al. Increased orbitofrontal cortex activation associated with "pro-obsessive" antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2015. – Vol. 40 (2). – Pp. 89–99. – <https://doi.org/10.1503/jpn.140021>
73. Micalef J., Blin O. Neurobiology and clinical pharmacology of obsessive-compulsive disorder // *Clinical Neuropharmacology*. – 2001. – Vol. 24 (4). – Pp. 191–207. – <https://doi.org/10.1097/00002826-200107000-00002>
74. Graybiel A.M., Rauch S.L. Toward a Neurobiology of obsessive-compulsive disorder // *Neuron*. – 2000. – Vol. 28 (2). – Pp. 343–347. – [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00113-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00113-6)
75. Kang S., Noh H.J., Bae S.H. et al. Clozapine generates obsessive compulsive disorder-like behavior in mice // *Molecular Brain*. – 2020. – Vol. 13 (1). – Art. 84. – <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00621-5>
76. Peters B., de Haan L. Remission of schizophrenia psychosis and strong reduction of obsessive-compulsive disorder after adding Clozapine to Aripiprazole // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2009. – Vol. 33 (8). – Pp. 1576–1577. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2009.09.013>
77. Алфимов П.В., Колюцкая Е.В., Букреева Н.Д. и др. Обсессивно-компульсивное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание / Минздрав РФ. – М., 2021. – 100 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/650_1 (дата обращения 20.06.2023).
78. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 118–134. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086296>
79. Poyurovsky M., Hermesh H., Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients // *Clinical Neuropharmacology*. – 1996. – Vol. 19 (4). – Pp. 305–313. – <https://doi.org/10.1097/00002826-199619040-00003>
80. Poyurovsky M., Koran L.M. Obsessive-compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD: diagnostic dilemmas and therapeutic implications // *Journal of Psychiatric Research*. – 2005. – Vol. 39 (4). – Pp. 399–408. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.09.004>
81. Gaebler A.J., Haen E., Omar N., et al. Lower sertraline plasma concentration in patients co-medicated with clozapine – Implications for pharmacological augmentation strategies in schizophrenia // *Pharmacology Research & Perspectives*. – 2023. – Vol. 11 (2). – <https://doi.org/10.1002/prp2.1065>
82. Edinoff A.N., Fort J.M., Woo J.J., et al. Selective Serotonin reuptake inhibitors and Clozapine: Clinically relevant interactions and considerations // *Neurology International*. – 2021. – Vol. 13 (3). – Pp. 445–463. – <https://doi.org/10.3390/neurolint13030044>

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»				
Ф.И.О.				
Место работы				
Специальность				
Почтовый адрес				
индекс		республика, край, область		
город			улица	
дом №		корп.	кв. №	
Адрес электронной почты				
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ №152-ФЗ "О защите персональных данных" от 27 июля 2006 г.				
Дата _____ Подпись _____				
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет				
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru				