

# 조현병 스펙트럼 장애의 1년 유지 치료에서 클로자핀과 병용 치료제의 처방 양상 분석

김재원<sup>1,2</sup> · 김세현<sup>1,2</sup> · 장진혁<sup>3</sup> · 문선영<sup>1,2</sup> · 강태욱<sup>4</sup> · 김민아<sup>1,2</sup> · 권준수<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>서울대학교병원 정신건강의학과, <sup>2</sup>서울대학교 의과대학 정신건강의학교실, <sup>3</sup>블레스병원, <sup>4</sup>이정부울지대학교병원 정신건강의학과, <sup>5</sup>서울대학교 의학연구원 인간행동의학연구소

## Prescription Pattern of 1 Year Clozapine Maintenance and Augmentation Agents in Schizophrenia Spectrum Disorders

Jaewon Kim, MD,<sup>1,2</sup> Se Hyun Kim, MD,<sup>1,2</sup> Jin-Hyeok Jang, MD,<sup>3</sup> Sun-Young Moon, MD,<sup>1,2</sup> Tae Uk Kang, MD,<sup>4</sup> Minah Kim, MD,<sup>1,2</sup> Jun Soo Kwon, MD<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Bless Hospital, Incheon, Korea

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Uijeongbu Eulji Medical Center; Eulji University School of Medicine, Uijeongbu, Korea

<sup>5</sup>Institute of Human Behavioral Medicine, Seoul National University Medical Research Center, Seoul, Korea

**Objectives** Clozapine is the most effective atypical antipsychotic agent for the treatment-resistant schizophrenia (TRS), however, only 40%–70% of TRS patients respond to clozapine. Moreover, TRS encompasses various symptom dimensions. Therefore, augmentation with other medications for clozapine is frequently applied. However, the prescription pattern of clozapine and combined medications in Korea is yet to be examined. This study aims to investigate the maintenance treatment pattern of clozapine and augmentation agents in one Korean tertiary hospital.

**Methods** The patients with schizophrenia spectrum disorders under clozapine maintenance, defined as one-year clozapine continuation, were subjected for analysis. Medication data at one-year time-point after clozapine initiation was extracted and analyzed.

**Results** Among total 2897 patients having clozapine prescription experience from January 2000 to December 2018, 1011 patients were on clozapine maintenance. The mean age of clozapine initiation was  $30.2 \pm 11.3$  years, and the maintenance dose of clozapine was  $217.8 \pm 124.3$  mg/day. Combination rate of antipsychotics, mood stabilizers, and antidepressants were 43.5%, 25.3%, 38.6%, respectively. Most frequently prescribed drugs in each category were aripiprazole, valproate, and sertraline. Olanzapine equivalent dose of combined antipsychotics was  $10.4 \pm 7.7$  mg/day. Male patients were prescribed higher dose of combined antipsychotics and higher rate of antidepressants. Female patients had later onset of clozapine prescription. Patients with two or more combined antipsychotics were prescribed higher dose of clozapine and higher rate of antidepressants compared to patients with one combined antipsychotic.

**Conclusions** Taken together, among the patients taking clozapine, a substantial rate of patients were under polypharmacy. The present findings based on the real-world prescription pattern could provide the valuable clinical information on the treatment of TRS-related conditions.

**Keywords** Schizophrenia; Clozapine; Antipsychotic; Polypharmacy.

Received: August 6, 2021 / Revised: August 13, 2021 / Accepted: August 19, 2021

Address for correspondence: Se Hyun Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-2302, Fax: +82-2-744-7241, E-mail: sh3491@snu.ac.kr

## 서 론

클로자핀은 대표적 비정형 항정신병약물로서 1958년 개발되어 1970년대 처음 정신과 임상에 도입되었으나 무과립구증(agranulocytosis) 발생 위험으로 판매금지가 되었다. 그러나 이후 클로자핀 환자 모니터링 시스템(Clozaril Patient Monitoring System)의 보완과 함께 1989년 미국에서 사용을 승인받아 다시 시판되었으며,<sup>1)</sup> 우리나라에서는 1995년부터 사용을 시작하였다.<sup>2)</sup> 클로자핀의 도입 이후 다양한 2세대 비정형 항정신병약물 신약의 사용이 가능해졌지만, 클로자핀은 여전히 다른 항정신병약물에 비해 우월한 효능을 지녀, 다른 약제에 의한 치료 효과가 부족한 경우 선택할 수 있는 치료제로 선택된다.<sup>3)</sup> 두 가지 항정신병약물의 적정 용량, 적정 기간 사용에도 치료반응이 없는 경우를 치료 저항성 조현병으로 정의한다.<sup>4)</sup> 우리나라 조현병 치료 가이드라인에서는 전문가 합의에 의해 조현병 치료를 5단계로 세분화하여, 치료 저항성 조현병 환자의 최초 치료로 클로자핀 치료를 권장하고 있으며,<sup>5)</sup> 미국을 비롯한 각국의 조현병 치료 가이드라인에서도 비슷한 상황이다.<sup>6-9)</sup>

그러나 클로자핀의 치료를 적절하게 한 경우에도 대략 40%~70%의 치료 저항성 조현병 환자는 클로자핀에 제한적인 반응을 보인다.<sup>10,11)</sup> 클로자핀 저항성을 보이는 경우 정신병적 증상의 추가적 호전을 위해 다른 항정신병약물의 병용을 시도하고 있다. 이중 맹검 연구를 통한 클로자핀과 리스페리돈, 아리피프라졸, 아미של프라이드 등의 다양한 항정신병약물 부가 요법의 효과들이 알려져 왔다.<sup>12-16)</sup> 다른 한편 최근 외국의 대규모 실제 임상 처방 자료를 이용하여 클로자핀 단독 치료에 비해 다른 항정신병약물을 병용하는 경우 재입원률을 낮추는 등 우수한 치료효과를 보이는 것으로 알려지기도 하였다.<sup>17)</sup> 클로자핀 및 항정신병약물 병용 처방 양상은 국가 및 지역별로 차이를 보이는 것으로 알려졌는데,<sup>18-21)</sup> 아직 우리나라에서 클로자핀 유지 치료 시 항정신병약물의 병용 요법의 양상에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

조현병은 지각 및 사고 이상으로 표현되는 정신병적 장애 외에도 다양한 증상 표현형을 보인다. 환청 및 피해 망상으로 대표되는 정신병적 증상 외에 흥분/초조, 우울, 강박 증상, 음성 증상, 반복적인 자살행동 및 자살위험, 약물 남용 등의 증상이 흔히 동반된다.<sup>22,23)</sup> 클로자핀은 기분 불안정성, 우울 증상에 대한 효과를 지니는 것으로 알려지기도 하였으나, 다양한 증상 차원에 대한 광범위한 치료 효능에는 제한점을 지닌다.<sup>24)</sup> 이로 인해 항정신병약물 외에도 항우울제, 기분조절제 등과 같은 다른 영역의 정신과 약물의 병용의 필요성이 있으며, 실제로 흔히 처방되고 있다.<sup>12-16)</sup> 이 역시 아직 국내에서

의 병용 양상에 대해서 잘 알려져 있지 않다.

클로자핀은 대부분 기존에 다른 항정신병약물을 복용하던 상황에서 시작하게 되므로, 클로자핀을 점진적으로 증량하면서 이후의 증상 변동의 경과 및 부작용 등에 대한 판단에 근거하여 점진적으로 기존의 항정신병약물을 감량한다. 다른 한편, 클로자핀의 경우 다른 약제들에 비해 치료 반응의 발현이 더 오래 걸리는 것으로 알려져, 적절한 클로자핀의 사용을 적어도 8주 이상 유지한 후에 치료 반응을 평가한다.<sup>9)</sup> 다른 항정신병약물의 병용은 클로자핀을 3-6개월 충분한 기간 사용하여 치료 반응을 평가한 뒤에 시도하도록 권유하고 있다. 따라서 클로자핀을 시작한 지 기간이 얼마나 되었는지에 따라서 다른 항정신병약물의 병용을 판단하는 기준이 달라진다. 클로자핀 시작 수개월 이내 기간의 경우, 기존에 사용하던 항정신병약물의 점진적 감량 및 중단(tapering)이 완료되지 않았을 수 있으며, 또한 아직 추가적인 항정신병약물의 병용에 대한 판단이 이루어지지 않았을 수 있다. 그러므로 클로자핀 처방과 관련 병용 약물을 조사하는 경우 단면적으로(cross-sectional) 한 시점을 선택하면, 연구 대상자들의 클로자핀 사용 기간이 다양하여 정확한 조사가 불가능해진다. 그러므로 클로자핀 병용 약물은 클로자핀을 동일한 기간 유지한 환자들을 대상으로 조사하여야 한다. 본 연구에서는 6개월 이상 클로자핀을 유지하고, 충분한 조사 대상군 수를 확보할 수 있는 기간으로서 1년 시점을 분석 시점으로 설정하였다.

본 연구에서는 클로자핀 처방 건수가 많은, 연구진이 속한 서울 소재 1개 대학병원에서의 약물 처방 데이터베이스를 이용하여 분석하였다. 조사 기간 동안 클로자핀을 처방받은 대상군 중에서, 클로자핀을 시작하여 1년간 유지한 대상 그룹을 추출해 냈으며, 1년 시점에서의 약물 처방 내역을 조사하였다. 이를 통해 클로자핀 유지 치료(maintenance) 정보와 관련 병용 처방 내역에 대한 조사와 분석을 시행하였다.

## 방 법

### 연구 대상

본 연구기관 병원의 전자무기록 검색 데이터베이스인 SUPREME 0.9를 이용하여, 2000년 1월부터 2018년 12월까지 해당 의료기관에서 클로자핀을 처방한 조건의 대상군을 일차적으로 추출하였다. 그중 조현병 스펙트럼 장애(조현병, 조현정동장애, 상세불명 정신병적 장애 등)의 진단이 있는 경우를 선별하였으며, 이어서 해당 조사 기간 동안 클로자핀을 시작하여 1년간 클로자핀 처방을 유지한 조건을 만족하는 분석 대상군을 선별하였다. 해당 조건을 만족하는 대상군의 선

별은 R version 4.0.2을 이용하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받아 진행되었다(IRB 승인번호 2003-240-1115).

### 임상 데이터

선별된 대상군 환자의 성별, 클로자핀 시작 당시 나이, 클로자핀 처방 시작 후 1년 시점에서 클로자핀, 병용 중인 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제 처방 정보를 취득하였다. 병용 항정신병약물의 경우 장기지속형 주사제는 사용시작 시점이 약물별로 상이하여 경구용 제제만을 조사하였으며, 용량은 올란자핀 등가 용량(olanzapine equivalent dose)으로 환산되었다.<sup>25)26)</sup>

### 통계 분석

통계 분석에는 SPSS 21.0 프로그램(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 클로자핀 유지 처방 정보에 대해서, 진단, 클로자핀 시작연령과 용량, 병용 항정신병약물의 용량 및 개수, 병용 항우울제와 기분조절제의 개수와 병용 비율에 대해서 성별에 따른 차이를 분석하였다. 클로자핀과 병용하는 항정신병약물의 개수에 따라 단독군, 1개 병합군(1개의 항정신병약물 병용), 복수 병합군(2개 이상의 항정신병약물 병용)으로 분류하여, 클로자핀 시작 나이, 남녀 성비, 클로자핀 용량, 병용 항정신병약물의 용량 및 개수, 항우울제 및 기분조절제의 처방 비율을 군 간 비교하였다. 병용 치료제로는 항정신병약물 외에도 기분조절제, 항우울제에 대해서 조사하였으며, 약물별 용량을 함께 조사, 분석하였다.

성별에 따른 진단, 병용 항정신병약물, 항우울제 및 기분조절제의 사용 비율, 병용치료제 미사용군의 비율은 카이제곱 검정을 이용해 비교하였다. 성별에 따른 클로자핀 시작 나이, 클로자핀 용량, 병용 항정신병약물의 올란자핀 등가 용량, 병용 항정신병약물, 항우울제, 기분조절제의 개수 비교를 위해 독립 t 검정을 수행하였다. 병용 항정신병약물 개수에 따른 성비를 비교하기 위해 Fisher's exact test을 하였다. 클로자핀 시작 나이, 클로자핀 용량의 비교를 위해 Kruskal-Wallis 검정을 하였고, 사후검정으로는 Bonferroni 방법으로 유의수준을 교정한(p = 0.05/3) Mann-Whitney U 검정을 하였다. 클로자핀 단독군은 병용 항정신병약물을 사용하지 않는 경우로 정의하였기 때문에, 항정신병약물 1개 병합군과 복수 병합군의 항정신병약물의 올란자핀 등가 용량만을 비교하였으며, 이를 위해 독립 t 검정을 하였다. 병용 항정신병약물 개수에 따른 기분조절제 및 항우울제 병용 비율의 비교를 위해 카이제곱 검정을 하였다.

## 결 과

### 인구학적 특징 및 클로자핀 처방

2000년 1월부터 2018년 12월 기간 중에 총 2897명의 환자가 클로자핀 처방 이력이 있었으며, 그중 조현병 스펙트럼 장애 진단은 2086명이었다. 그중 조사 기간 내에 클로자핀을 시작하고 1년간 클로자핀 처방을 유지한 환자는 총 1011명으로, 이들을 분석 대상으로 선별하였다. 진단은 조현병이 634명(62.7%), 조현정동장애 156명(15.4%), 상세불명 정신병적 장애 221명(21.9%)이었다. 전체 대상자 중 남자는 576명(57.0%), 여자는 435명(43.0%)이었다. 클로자핀 평균 시작 연령은 30.2 ± 11.3세이며, 1년 유지 시점에서 처방되고 있던 클로자핀 일일 평균 용량은 217.8 ± 124.3 mg이었다(표 1).

### 클로자핀 병용 치료제 처방 양상

클로자핀 1년 유지 치료를 하고 있는 환자의 병용 약물을 조사한 결과, 항정신병약물은 440명(43.5%), 기분조절제는 256명(25.3%), 항우울제는 390명(38.6%)였다. 항정신병약물을 병용하지 않는 클로자핀 항정신병약물 단독 치료군은 571명(56.5%), 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제 모두 처방받지 않은 병용치료제 미사용군은 280명(27.7%)이었다. 병용 항정신병약물의 올란자핀 등가 일일 용량은 평균 10.4 ± 7.7 mg (0.5-43 mg)이었다. 병용 중인 항정신병약물의 개수는 평균 1.1개, 기분조절제는 평균 1.2개, 항우울제는 1.1개로 조사되었다(표 1).

### 성별에 따른 처방 양상 비교

성별에 따른 클로자핀 및 병용 약물의 차이를 분석해 보았다. 남자의 경우 클로자핀 시작 연령이 29.1 ± 10.3세, 여자는 31.8 ± 12.4세로 유의한 차이가 있었다(t = 3.700, p < 0.001). 성별에 따른 진단에는 차이가 없었다( $\chi^2 = 1.591$ , p = 0.451). 클로자핀 일일 용량의 평균은 남자의 경우 224.0 ± 125.0 mg, 여자의 경우는 209.6 ± 123.1 mg으로 성별에 따른 클로자핀 복용 용량은 유의한 차이가 없었다(t = -1.820, p = 0.069). 항정신병약물 병용 비율( $\chi^2 = 0.969$ , p = 0.325) 및 개수(t = 0.118, p = 0.906)는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 병용 항정신병약물 올란자핀 등가 일일 용량의 경우, 남자 11.2 ± 8.3 mg, 여자 9.4 ± 7.0 mg으로 남자에서 유의하게 높았다(t = -2.553, p = 0.011) 기분조절제 병용 비율은 남녀에서 유의한 차이를 보이지 않았으나( $\chi^2 = 0.367$ , p = 0.545), 항우울제 병용 처방은 남자에서 41.3%, 여자에서 34.9%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $\chi^2 = 4.253$ , p = 0.039). 병용치료제 미사용군의 비율은 성별에 따른 차이가 없었다( $\chi^2 = 0.250$ ,

p = 0.617).

**병용 항정신병약물 개수에 따른 처방 양상 비교**

클로자핀 병용 항정신병약물 개수에 따른 군 간 처방 양상을 비교해 보았다(표 2). 클로자핀 단독 치료를 하는 ‘단독군’, 1개의 항정신병약물을 병용하는 ‘1개 병합군’, 2개 이상의 항정신병약물을 클로자핀과 함께 복용하는 ‘복수 병합군’으로 분류하였다. 단독군, 1개 병합군, 복수 병합군 사이에서 성비, 클로자핀 시작 연령의 차이는 없었다(각  $\chi^2 = 1.028, p = 0.598, \chi^2 = 2.890, p = 0.236$ ). 클로자핀 일일 용량은 평균은 단독

군  $228.0 \pm 116.2$  mg, 1개 병합군  $198.6 \pm 130.2$  mg, 복수 병합군  $259.7 \pm 148.1$  mg이었다. Kruskal-Wallis 검정에서 병용 항정신병약물 개수에 따른 클로자핀 용량에 차이가 있었으며( $\chi^2 = 18.521, p < 0.001$ ) 사후 검정을 통해 분석한 결과, 단독군과 1개 병합군, 1개 병합군과 복수 병합군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(각  $Z = -3.853, p < 0.001, Z = -2.615, p = 0.009$ ). 즉, 단독군과 복수 병합군에서 각각 1개 병합군보다 클로자핀의 용량이 높았다.

병용 항정신병약물의 올란자핀 등가 일일 용량의 평균은 1개 병합군  $9.2 \pm 6.3$  mg, 복수 병합군  $22.0 \pm 10.1$  mg이었

**Table 1.** Gender differences in prescription pattern of clozapine and combined agents

|                  | Total (n=1011) | Male (n=576)  | Female (n=435) | t or $\chi^2$ | p        |
|------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------|
| Diagnosis        |                |               |                | 1.591         | 0.451§   |
| Schizophrenia    | 634 (62.7)     | 352 (61.1)    | 282 (64.8)     |               |          |
| Schizoaffective  | 156 (15.4)     | 91 (15.8)     | 65 (15.0)      |               |          |
| Psychotic NOS    | 221 (21.9)     | 133 (23.1)    | 88 (20.2)      |               |          |
| Clozapine        |                |               |                |               |          |
| Start age (yr)   | 30.2 ± 11.3    | 29.1 ± 10.3   | 31.8 ± 12.4    | 3.700         | < 0.001† |
| Daily dose (mg)  | 217.8 ± 124.3  | 224.0 ± 125.0 | 209.6 ± 123.1  | -1.820        | 0.069‡   |
| Antipsychotics   |                |               |                |               |          |
| Combination      | 440 (43.5)     | 243 (42.2)    | 197 (45.3)     | 0.969         | 0.325§   |
| Number†          | 1.1 ± 0.3      | 1.1 ± 0.3     | 1.1 ± 0.3      | 0.118         | 0.906‡   |
| Daily dose (mg)* | 10.4 ± 7.7     | 11.2 ± 8.3    | 9.4 ± 7.0      | -2.553        | 0.011‡   |
| Mood stabilizers |                |               |                |               |          |
| Combination      | 256 (25.3)     | 150 (26.0)    | 106 (24.4)     | 0.367         | 0.545§   |
| Number†          | 1.2 ± 0.5      | 1.2 ± 0.5     | 1.2 ± 0.4      | -0.800        | 0.425‡   |
| Antidepressants  |                |               |                |               |          |
| Combination      | 390 (38.6)     | 238 (41.3)    | 152 (34.9)     | 4.253         | 0.039§   |
| Number†          | 1.1 ± 0.3      | 1.1 ± 0.3     | 1.1 ± 0.4      | -0.163        | 0.871‡   |
| Monotherapy‡     | 280 (27.7)     | 156 (27.1)    | 124 (28.5)     | 0.250         | 0.617    |

Data are presented as n (%) or mean ± standard deviation. \*olanzapine equivalent dose; †average number of augmentation agents per person; ‡independent t test; §chi-squared test; ¶number of patients without prescription of any class of augmentation agents. Psychotic NOS, psychotic disorder not otherwise specified

**Table 2.** Prescription pattern of clozapine and combined agents according to number of augmentation antipsychotics

|                  | No antipsychotic (n=571) | One antipsychotic (n=397) | Two or more antipsychotics (n=43) | t or $\chi^2$ | p        |
|------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------|----------|
| Sex (male %)     | 58.3                     | 55.4                      | 53.5                              | 1.028         | 0.598†   |
| Clozapine        |                          |                           |                                   |               |          |
| Start age (yr)   | 30.6 ± 11.2              | 29.7 ± 11.5               | 29.5 ± 11.6                       | 2.890         | 0.236‡   |
| Daily dose (mg)  | 228.0 ± 116.2            | 198.6 ± 130.2             | 259.7 ± 148.1                     | 18.521        | < 0.001‡ |
| Antipsychotics   |                          |                           |                                   |               |          |
| Daily dose (mg)* | -                        | 9.2 ± 6.3                 | 22.0 ± 10.1                       | -8.140        | < 0.001§ |
| Mood stabilizers |                          |                           |                                   |               |          |
| Combination      | 138 (24.2)               | 110 (27.7)                | 8 (18.6)                          | 2.623         | 0.269¶   |
| Antidepressants  |                          |                           |                                   |               |          |
| Combination      | 201 (35.2)               | 170 (42.8)                | 19 (44.2)                         | 6.335         | 0.042¶   |

Data are presented as mean ± standard deviation or n (%). \*olanzapine equivalent dose; †Fisher's exact test; ‡Kruskal-Wallis test; §independent t test; ¶chi-squared test

다. 두 군의 항정신병약물 용량을 독립 t 검정으로 비교하였을 때 통계적으로 유의미한 차이가 있었다( $t = -8.140, p < 0.001$ ). 즉 복수 병합군에서 1개 병합군보다 고용량의 병용 항정신병약물을 처방하였다.

기분조절제를 병용하는 피험자는 단독군 138명(24.2%), 1개 병합군 110명(27.7%), 복수 병합군이 8명(18.6%)이었으며, 기분조절제 병용 비율을 카이제곱 검정을 이용하여 군 간 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $\chi^2 = 2.623, p = 0.269$ ). 항우울제를 병용하고 있는 피험자의 수는 단독군 201명(35.2%), 1개 병합군 170명(42.8%), 복수 병합군 19명(44.2%)이었다. 항정신병약물 개수에 따른 항우울제 병용비율을 카이제곱 검정으로 비교하였을 때, 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $\chi^2 = 6.335, p = 0.042$ ). 사후검정으로 단독군, 1개 병합군, 복수 병합군을 두 군끼리 짝지어 Bonferroni 방법으로 유의수준을 교정한 카이제곱 검정을 하였고, 단독군과 1개 병합군 사이에서만 유의한 차이를 보였다( $\chi^2 = 5.752, p = 0.016$ ).

병용 항정신병약물을 합산하여 처방된 항정신병약물의 종류별 빈도를 분석하였다. 단독 및 복수 병용 처방된 약물들을 모두 합산한 결과 총 485건의 항정신병약물이 처방되었다

(표 3). 그중 아리피프라졸 162건(33.4%), 리스페리돈 105건(21.7%), 팔리페리돈 54건(11.1%), 아미설프라이드 51건(10.5%), 올란자핀 43건(8.9%) 등의 순서였다. 병용 항정신병약물 용량의 평균과 범위는 각각 아리피프라졸  $13.3 \pm 10.1$  mg (1-45 mg), 리스페리돈  $1.6 \pm 0.5$  mg (0.5-8 mg), 팔리페리돈  $5.8 \pm 2.4$  mg (3-12 mg), 아미설프라이드  $462.3 \pm 309.2$  mg (25-1200 mg), 올란자핀  $8.4 \pm 6.1$  mg (2.5-20 mg)이었다.

기분조절제는 총 300건이 처방되었다(표 4). 각각의 기분조절제 처방의 건수는 발프로산이 143건(47.7%)으로 전체의 절반 정도였고, 라모트리진 66건(22.0%), 리튬 39건(13.0%) 등의 순이었다. 기분조절제 용량의 평균과 범위는 발프로산  $574.5 \pm 361.3$  mg (125-2000 mg), 라모트리진  $125.6 \pm 74.0$  mg (12.5-300 mg), 리튬  $757.7 \pm 289.9$  mg (300-1500 mg)이었다.

항우울제 처방은 총 435건이었다(표 5). 그중 설프랄린이 202건(46.4%)로 전체의 절반 정도였고, 에스시탈로프람 81건(18.6%), 플루옥세틴 72건(16.6%), 파록세틴 11건(2.5%) 등의 순이었다. 항우울제 용량의 평균과 범위는 설프랄린  $85.5 \pm 64.6$  mg (25-400 mg), 에스시탈로프람  $18.6 \pm 12.8$  mg (2.5-80 mg), 플루옥세틴  $37.6 \pm 22.4$  mg (10-80 mg), 파록세틴  $30.9 \pm 14.3$  mg (10-60 mg), 돌록세틴  $56.3 \pm 29.7$  mg (30-120 mg) 등이었다.

**Table 3.** Number of antipsychotic prescription for clozapine augmentation (n = 485)

|              | n (%)*     | Daily dose (mg)†  | Range (mg) |
|--------------|------------|-------------------|------------|
| Aripiprazole | 162 (33.4) | $13.3 \pm 10.1$   | 1-45       |
| Risperidone  | 105 (21.7) | $1.6 \pm 0.5$     | 0.5-8      |
| Paliperidone | 54 (11.1)  | $5.8 \pm 2.4$     | 3-12       |
| Amisulpride  | 51 (10.5)  | $462.3 \pm 309.2$ | 25-1200    |
| Olanzapine   | 43 (8.9)   | $8.4 \pm 6.1$     | 2.5-20     |
| Blonanserin  | 22 (4.5)   | $6.5 \pm 4.0$     | 2-16       |
| Haloperidol  | 18 (3.7)   | $4.5 \pm 2.4$     | 1.5-10     |
| Quetiapine   | 19 (3.9)   | $156.6 \pm 190.0$ | 25-800     |
| Ziprasidone  | 9 (1.9)    | $77.8 \pm 51.4$   | 20-160     |
| Pimozide     | 1 (0.2)    | 3                 |            |
| Thioridazine | 1 (0.2)    | 12.5              |            |

\*number of prescription of each antipsychotic medication; †mean  $\pm$  standard deviation

**Table 4.** Number of mood stabilizer prescription for clozapine augmentation (n = 300)

|               | n (%)*     | Daily dose (mg)†  | Range (mg) |
|---------------|------------|-------------------|------------|
| Valproate     | 143 (47.7) | $574.5 \pm 361.3$ | 125-2000   |
| Lamotrigine   | 66 (22.0)  | $125.6 \pm 74.0$  | 12.5-300   |
| Lithium       | 39 (13.0)  | $757.7 \pm 289.9$ | 300-1500   |
| Topiramate    | 34 (11.3)  | $108.1 \pm 85.9$  | 25-400     |
| Carbamazepine | 9 (3.0)    | $777.8 \pm 338.3$ | 200-1200   |
| Gabapentin    | 4 (1.3)    | $425.0 \pm 320.2$ | 200-900    |
| Oxcarbazepine | 5 (1.7)    | $660.0 \pm 328.6$ | 300-1200   |

\*number of prescription of each mood stabilizer; †mean  $\pm$  standard deviation

**Table 5.** Number of antidepressant prescription for clozapine augmentation (n = 435)

|                | n (%)*     | Daily dose (mg)† | Range (mg) |
|----------------|------------|------------------|------------|
| Sertraline     | 202 (46.4) | $85.5 \pm 64.6$  | 25-400     |
| Escitalopram   | 81 (18.6)  | $18.6 \pm 12.8$  | 2.5-80     |
| Fluoxetine     | 72 (16.6)  | $37.6 \pm 22.4$  | 10-80      |
| Paroxetine     | 11 (2.5)   | $30.9 \pm 14.3$  | 10-60      |
| Duloxetine     | 8 (1.8)    | $56.3 \pm 29.7$  | 30-120     |
| Amitriptyline  | 8 (1.8)    | $23.8 \pm 20.5$  | 5-60       |
| Fluvoxamine    | 9 (2.1)    | $147.2 \pm 40.4$ | 100-200    |
| Nortriptyline  | 5 (1.2)    | $18.0 \pm 14.4$  | 5-40       |
| Trazodone      | 5 (1.2)    | $40.0 \pm 33.5$  | 25-100     |
| Bupropion      | 8 (1.8)    | $243.8 \pm 77.6$ | 150-300    |
| Citalopram     | 1 (0.2)    | 20.0             |            |
| Clomipramine   | 15 (3.5)   | $77.3 \pm 49.4$  | 10-150     |
| Desvenlafaxine | 1 (0.2)    | 50.0             |            |
| Imipramine     | 1 (0.2)    | 25.0             |            |
| Milnacipran    | 2 (0.5)    | $62.5 \pm 53.0$  | 25-100     |
| Mirtazapine    | 3 (0.7)    | $16.3 \pm 12.1$  | 7.5-30     |
| Venlafaxine    | 3 (0.7)    | $87.5 \pm 57.3$  | 37.5-150   |

\*number of prescription of each mood stabilizer; †mean  $\pm$  standard deviation

## 고찰

클로자핀을 1년 이상 유지 치료 중인 조현병 스펙트럼 장애 환자들 1011명을 대상으로 분석한 결과, 평균 217.8 mg의 클로자핀을 복용 중이었으며, 43.5%가 항정신병약물, 25.3%가 기분조절제, 38.6%가 항우울제를 함께 복용하고 있었다. 항정신병약물을 병용하지 않는 단독군은 571명(56.5%), 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제를 모두 병용하지 않는 병용치료제 미사용군은 280명(27.7%)이었다. 즉, 다수의 환자들이 병용요법 중인 것으로 확인되었다.

본 연구에서 클로자핀 유지치료 중인 환자의 43.5%가 항정신병약물을 병용 중인 것으로 조사되었다. 클로자핀 처방 중인 환자의 항정신병약물 병용 비율은 뉴질랜드, 중국, 미국 등지에서 보고된 발표에 따르면, 10%-80% 정도로 상당히 다양한 보고들이 혼재되어 있다.<sup>27-30</sup> 해당 보고들은 한 시점의 단면 연구로 클로자핀 처방 기간이 짧아 기존의 약물을 병용하고 있는 환자들의 비율이 많이 포함되어 있을 수 있으나, 국가별 차이는 있는 것으로 보인다. 본 연구와 유사한 연구로, 프랑스에서 보고한 연구에 따르면 클로자핀을 평균 14개월의 기간 복용한 대상자에서 항정신병약물 및 항우울제를 병용하는 환자들의 비율이 약 50% 정도로,<sup>31</sup> 본 연구결과와 상당히 유사하였다.

성별에 따른 차이로는, 남자에서 병용 항정신병약물의 용량과 항우울제 병용 비율이 여자에 비해 더 높았고, 여자의 클로자핀 시작 연령이 남자보다 높았다. 또한 본 조사에서 클로자핀을 복용하고 있는 환자 중에서 남자가 여자에 비해 1.3배 많았다. 이전 다른 연구에서 제시된 1.5보다는 다소 낮았으나,<sup>21</sup> 남성의 비율이 높다는 점은 동일하였다. 조현병에서 남성은 더 높은 수준의 정신병적 증상, 낮은 치료반응의 위험인자로 알려져 있다.<sup>32-34</sup> 다른 한편, 치료 저항성 조현병에서 동반된 강박증상의 경우 남자에서 여자에 비해 더 높은 비율을 보이는 것으로 알려져 있는데,<sup>35</sup> 이로 인해 남성에서 더 많은 항우울제를 복용하고 있는 것으로 추론해 볼 수 있겠다. 클로자핀 복용 환자 중 성별에 따른 임상 증상, 병용 항정신병약물 용량, 항우울제 복용 비율의 관련성에 대한 추가 조사가 필요하겠다.

클로자핀 단독군에 비해서 항정신병약물 1개 병합군에서 클로자핀 복용 용량이 더 낮았는데, 이는 클로자핀 고용량 복용의 어려움으로 인해 다른 항정신병약물의 병용이 필요한 환자군이 함께 존재하였을 가능성을 시사한다. 다른 한편, 2개 이상의 항정신병약물을 병용하고 있는 복수 병합군의 경우에는 1개 병합군에 비해서 병용 항정신병약물의 용량 및 클로자핀 복용 용량이 모두 높았으며, 항우울제 병용 비율 역시

높았다. 즉, 복수 병합군에 속한 환자들은 증상 조절을 위한 높은 용량의 클로자핀에 더하여 다른 항정신병약물 역시 2가지 이상, 높은 용량으로 사용하는 클로자핀 저항성(clozapine-resistant) 환자군으로 보인다. 해당 환자군에서 더 많은 항우울제를 사용하고 있는 것은, 클로자핀에 항정신병약물을 병합하는 환자군의 경우 더 높은 비율의 우울, 강박 증상을 보이고 있다는 보고와 일맥상통하는 바이다.<sup>13(14)</sup>

병용 항정신병약물의 종류는 아리피프라졸, 리스페리돈, 팔리페리돈, 아미선프라이드, 올란자핀 등의 순서로 많았다. 아리피프라졸과 리스페리돈이 전체의 절반 이상을 차지했고 아리피프라졸이 가장 많았다. 이와 관련하여 아리피프라졸이 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, D2 수용체의 부분 작용제로써 클로자핀의 수용체 작용을 보조하며, 클로자핀의 병용요법으로써의 좋은 효과성과 내약성이 있다는 보고가 이어지고 있다.<sup>14</sup> 아리피프라졸은 클로자핀 병용약물로 사용되었을 때 전체 정신증 증상, 음성 증상, 우울 증상 등에 있어서 호전 효과가 명확한 것으로 반복 확인되어 왔으며, 다수의 메타 분석을 통해서도 그 유효성이 확인되었다.<sup>13(15)(16)</sup> 또한 클로자핀과 아리피프라졸의 병합요법이 조현병 환자의 재입원을 감소에 가장 우월한 효과를 나타내는 것으로 보고되기도 하였다.<sup>17</sup>

병용하고 있는 기분조절제로는 발프로산이 단독으로 절반 이상을 차지하고 있었다. 발프로산은 항정신병약물의 보조 약물로서 추가적인 항정신병작용을 돕는 것으로 알려지기도 하였으며,<sup>36</sup> 동반된 기분 불안정성을 위한 기분조절제로써 사용될 수 있다. 다른 한편, 클로자핀은 경련 역치를 낮추며 고용량 사용 시 경련 유발의 위험성을 높인다. 발프로산은 항경련제로써 항정신병 작용과 함께 기분 안정화 효과를 장점으로 지닌다. 이로 인해 이전 보고에서도 발프로산의 경우 클로자핀과 가장 흔하게 병용하는 기분조절제로 알려져 있다.<sup>14(37)</sup> 병용 항우울제 중 설프랄린이 가장 많이 처방되었다. 그 밖에도 에스시탈로프람, 플루옥세틴을 포함한 세로토닌 재흡수 억제제 계열의 약제가 절대 다수를 차지했다. 클로자핀에 항우울제를 병용할 경우 양성, 음성 증상에 추가적인 효과가 보고된 바 있다.<sup>13(14)</sup> 또한 조현병 환자에서 강박증 및 강박증상의 유병률은 3.8%-59.2%로 일반 인구집단의 1.1%-3.5%에 비해 유의미하게 높으며, 클로자핀을 처방받는 경우 강박증 증상, 항우울제 병용 비율이 높다는 보고가 있다. 클로자핀 유발 강박 증상의 치료에도 세로토닌 재흡수 억제제 계열의 항우울제를 사용한다.<sup>38(39)</sup> 특히 설프랄린의 경우 클로자핀을 포함한 다른 항정신병약물과의 상호작용이 적은 것으로 알려져<sup>40</sup> 흔히 사용된 것으로 추측해 볼 수 있겠다.

본 연구는 단일 기관에서 클로자핀 유지치료 중인 조현병 스펙트럼 장애 환자들의 병용 치료제 처방을 전수 조사한 최

초의 연구로, 국내 치료 저항성 조현병 환자들의 정신과 약물 투약 내역의 실재를 보여주고 있다. 본 연구에는 몇 가지 제한 점이 있었다. 첫째, 클로자핀 병용 치료제의 사용 이유, 효과, 부작용 등의 임상 정보의 조사가 포함되지 않았다. 둘째, 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제 이외의 약물 처방과 정신 사회적 요법, 전기경련요법 등의 비약물적 치료에 대한 정보가 포함되지 못하였다. 셋째, 단일 기관에서 1년 동안 클로자핀 을 유지한 환자들의 처방 정보만을 조사하여 본 연구결과를 일반화하는 데 한계가 있었다. 클로자핀 유지치료 및 병용 치료제 처방에 대해 증상의 중증도, 약물의 사용 이유, 효과성, 부작용, 전기경련요법과 정신사회적 개입을 포함한 비약물적 치료 등을 포함하여, 다기관에서 다양한 시점의 처방 정보를 아우르는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서는 클로자핀 유지치료 중인 조현병 스펙트럼 장애 환자들의 클로자핀과 병용 치료제 처방을 파악하고자 하였다. 클로자핀 유지치료 중인 조현병 스펙트럼 장애 환자들의 72.3%가 한 가지 이상의 병용 치료제를 처방받았다. 여성에 비해 남성에서 고용량의 병용 항정신병약물, 고빈도의 항우울제를 처방하고 있었으며, 남성에 비해 여성의 클로자핀 시작 연령이 높았다. 항정신병약물 개수에 따라 병용 항정신병약물, 항우울제의 사용에 차이가 있었다. 가장 흔하게 처방된 병용 항정신병약물은 아리피프라졸, 기분조절제는 발프로산, 항우울제는 설프랄린이었다. 본 연구는 클로자핀 유지 치료를 하고 있는 조현병 스펙트럼 장애 환자들을 대상으로 하여 병용 치료제 처방 양상을 상세히 조사하여 분석한 연구로서, 치료 저항성 조현병 스펙트럼 장애 환자 약물 치료의 임상 실재를 파악하는 데 도움이 될 수 있겠다. 더 많은 임상 정보를 포함하는 후속 연구를 통해 본 연구 결과의 임상적 의미에 대한 추가적인 분석이 필요하겠다.

**중심 단어:** 조현병; 클로자핀; 항정신병약물; 다제약제.

**Acknowledgments**

None.

**Conflicts of interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**Author Contributions**

Conceptualization: Se Hyun Kim. Investigation: Jaewon Kim, Jin-Hyeok Jang, Sun-Young Moon, Tae Uk Kang. Methodology: Jaewon Kim, Jin-Hyeok Jang. Project administration: Se Hyun Kim. Software: Jaewon Kim, Jin-Hyeok Jang. Supervision: Se Hyun Kim, Jun Soo Kwon. Visualization: Jaewon Kim. Writing—original draft: Jaewon Kim. Writing—review & editing: Se Hyun Kim, Minah Kim, Jun Soo Kwon.

**ORCID iDs**

|                |   |
|----------------|---|
| Jaewon Kim     | <a href="https://orcid.org/0000-0001-7596-5577">https://orcid.org/0000-0001-7596-5577</a> |
| Se Hyun Kim    | <a href="https://orcid.org/0000-0001-7078-2835">https://orcid.org/0000-0001-7078-2835</a> |
| Jin-Hyeok Jang | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1471-5229">https://orcid.org/0000-0003-1471-5229</a> |
| Sun-Young Moon | <a href="https://orcid.org/0000-0001-7319-4131">https://orcid.org/0000-0001-7319-4131</a> |
| Tae Uk Kang    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5085-4122">https://orcid.org/0000-0002-5085-4122</a> |
| Minah Kim      | <a href="https://orcid.org/0000-0001-8668-0817">https://orcid.org/0000-0001-8668-0817</a> |
| Jun Soo Kwon   | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1060-1462">https://orcid.org/0000-0002-1060-1462</a> |

**REFERENCES**

- 1) Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007;18:39-60.
- 2) Kim SH. Current status of clozapine for treatment-resistant schizophrenia. *Korean J Schizophr Res* 2021;24:1-7
- 3) Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;209:385-392.
- 4) Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216-229.
- 5) Lee JS, Yun JY, Kang SH, Lee SJ, Choi JH, Nam B, et al. Korean Medication Algorithm for Schizophrenia 2019, second revision: treatment of psychotic symptoms. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020;18:386-394.
- 6) Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 2010;36:94-103.
- 7) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13:318-378.
- 8) Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62:604-616.
- 9) Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020;177:868-872.
- 10) Samanaite R, Gillespie A, Sendt KV, McQueen G, MacCabe JH, Egerton A. Biological predictors of clozapine response: a systematic review. *Front Psychiatry* 2018;9:327.
- 11) Lee K. Treatment-resistant schizophrenia: terminology and clinical features. *Korean J Schizophr Res* 2020;23:45-50.
- 12) Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:15-24.
- 13) Siskind DJ, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motammarri B, et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2018; 52:751-767.
- 14) Wagner E, Löhrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies - a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *J Psychopharmacol* 2019;33:423-435.
- 15) Roerig JL. Clozapine augmentation strategies. *Ment Health Clin* 2019;9:336-348.
- 16) Bartoli F, Crocamo C, Di Brita C, Esposito G, Tabacchi TI, Verren-gia E, et al. Adjunctive second-generation antipsychotics for specif-

- ic symptom domains of schizophrenia resistant to clozapine: a meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2019;108:24-33.
- 17) **Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A.** Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2019;76:499-507.
  - 18) **Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU.** Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 2012;138:18-28.
  - 19) **Latimer E, Wynant W, Clark R, Malla A, Moodie E, Tamblyn R, et al.** Underprescribing of clozapine and unexplained variation in use across hospitals and regions in the Canadian province of Québec. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013;7:33-41.
  - 20) **Xiang YT, Buchanan RW, Ungvari GS, Chiu HF, Lai KY, Li YH, et al.** Use of clozapine in older Asian patients with schizophrenia between 2001 and 2009. *PLoS One* 2013;8:e66154.
  - 21) **Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al.** International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:37-51.
  - 22) **Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, Wojcik JD.** Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:115-139.
  - 23) **Yun JY, Lee JS, Kang SH, Nam B, Lee SJ, Lee SH, et al.** Korean treatment guideline on pharmacotherapy of co-existing symptoms and antipsychotics-related side effects in patients with schizophrenia. *Korean J Schizophr Res* 2019;22:21-33.
  - 24) **Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J.** Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2015;17:235-247.
  - 25) **Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ.** International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-693.
  - 26) **Inada T, Inagaki A.** Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:440-447.
  - 27) **Wheeler AJ.** Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for schizophrenia in New Zealand. *Ann Pharmacother* 2008;42:852-860.
  - 28) **Harrison J, Janlöv M, Wheeler AJ.** Patterns of clozapine prescribing in a mental health service in New Zealand. *Pharm World Sci* 2010;32:503-511.
  - 29) **Tungaraza TE, Ahmed W, Chira C, Turner E, Mayaki S, Nandhra HS, et al.** Prescribing pattern of clozapine and other antipsychotics for patients with first-episode psychosis: a cross-sectional survey of early intervention teams. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017;7:103-111.
  - 30) **Yi W, She S, Zhang J, Wu H, Zheng Y, Ning Y.** Clozapine use in patients with early-stage schizophrenia in a Chinese psychiatric hospital. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:2827-2836.
  - 31) **Verdoux H, Pambrun E.** Clozapine use pattern in persons with and without treatment for Parkinson's disease in real-world conditions: a naturalistic study in a community-based sample. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:487-497.
  - 32) **Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Koliakou A, et al.** Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med* 2016;46:3231-3240.
  - 33) **Bozzatello P, Bellino S, Rocca P.** Predictive factors of treatment resistance in first episode of psychosis: a systematic review. *Front Psychiatry* 2019;10:67.
  - 34) **Kinon BJ.** The group of treatment resistant schizophrenias. Heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS). *Front Psychiatry* 2019;9:757.
  - 35) **Singh A, Beniwal RP, Bhatia T, Deshpande SN.** Prevalence and clinical correlations of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 2019;39:48-52.
  - 36) **Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, de Leon J.** Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e498-e505.
  - 37) **Wong J, Delva N.** Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiatry* 2007;52:457-463.
  - 38) **Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R.** Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs* 2004;18:989-1010.
  - 39) **Sa AR, Hounie AG, Sampaio AS, Arrais J, Miguel EC, Elkis H.** Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol. *Compr Psychiatry* 2009;50:437-442.
  - 40) **Spina E, Avenoso A, Salemi M, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, et al.** Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:213-217.