

## ***Myoclonus as a Single Side Effect of Combination of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Clomipramine: Three Case Reports***

Reza Mohseni-Bandpey<sup>1</sup>,  
Faeze Moradi Chemeh<sup>2</sup>,  
Mohammadreza Shalbafan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Psychiatry Resident, Mental Health Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> PhD Candidate in Cognitive Neuroscience, Department of Cognitive Neuroscience, Institute for Cognitive Science Studies, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Mental Health Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received February 15, 2020 ; Accepted April 26, 2020)

### **Abstract**

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) are the most popular psychiatric medications that are approved for several neuropsychiatric conditions such as depression and obsessive-compulsive disorder (OCD). On the other hand, clomipramine is a tricyclic anti-depressant which is the only approved medication, among this class, to treat OCD due to its substantial effects on serotonergic system. Combination of SSRIs and clomipramine is uncommon in routine psychiatric practice because it can increase the risk of serotonin syndrome which is characterized by myoclonus, headache, nausea, confusion, diarrhea, tremor, twitching muscles, and agitation. However, it could be useful in patients suffering from treatment-resistant OCD.

Here, we describe three cases of OCD patients, treated by combination of SSRIs and clomipramine who showed only myoclonic movements in initial week without any other manifestations of the serotonin syndrome. In less than one week after initiation of medication, abnormal movements disappeared, and in six month follow-up evaluation, the patients were observed with considerable improvements. Indeed, myoclonic movements is not a predictor of full-blown serotonin syndrome when combination of SSRIs and clomipramine is used. Therefore, the combination could be a considerable approach in treatment of refractory OCD.

**Keywords:** Serotonergic Agents, clomipramine, Myoclonic Jerk, Obsessive-Compulsive Disorder

**J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (186): 163-169 (Persian).**

\* **Corresponding Author: Mohammadreza Shalbafan**- Mental Health Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: shalbafan.mr@iums.ac.ir)

# حرکات میوکلونیک، یک عارضه منفرد در ترکیب داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین با کلومیپرامین: گزارش سه مورد

رضا محسنی بندپی<sup>۱</sup>

فائزه مرادی چمه<sup>۲</sup>

محمدرضا شالبافان<sup>۳</sup>

## چکیده

داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) از رایج ترین دسته داروهای روانپزشکی به شمار می روند که برای درمان اختلالات مختلف عصبی - روانی از جمله افسردگی و اختلال وسواسی جبری (OCD) مورد تایید قرار گرفته اند. همچنین از گروه داروی ضد افسردگی سه حلقه ای، کلومیپرامین به علت تأثیر قابل توجه بر سیستم سروتونرژیک، تنها داروی تأیید شده از این دسته دارویی در درمان اختلال وسواسی جبری است. ترکیب یک SSRI و کلومیپرامین در درمان های روانپزشکی معمول نیست زیرا ریسک سندروم سروتونین را افزایش می دهد و نشانه های آن شامل حرکات میوکلونیک، سردرد، تهوع، گیجی، اسهال، رعشه و بی قراری است. با این وجود، این استراتژی می تواند برای درمان بیمارانی که از OCD مقاوم به درمان رنج می برند، مفید باشد.

در این مطالعه سه مورد از بیماران مبتلا به OCD که با ترکیب SSRI و کلومیپرامین درمان شده بودند را توصیف می کنیم. در موارد گزارش شده این مطالعه، هیچ یک از نشانه های سندروم سروتونین به جز اختلال حرکتی کوتاه مدت مشابه حرکات میوکلونیک مشاهده نشد. علاوه بر این با این ترکیب، بیماران ما بهبودی مناسبی یافتند که تا حداقل دوره ۶ ماهه پیگیری بیماران ادامه یافت و حرکات غیرعادی ذکر شده در مدت کم تر از یک هفته پس از شروع ترکیب از میان رفتند. بنابراین می توان نتیجه گرفت که حرکات میوکلونیک پیش بینی کننده قطعی سندروم سروتونین نیستند. همچنین این ترکیب می تواند رویکرد قابل توجهی برای درمان OCD مقاوم باشد.

**واژه های کلیدی:** داروی سروتونرژیک، کلومیپرامین، میوکلونیک، اختلال وسواس فکری - عملی

## مقدمه

نظریه های مختلفی در خصوص سبب شناسی این بیماری مطرح شده که از مهم ترین آن ها بد تنظیمی سیستم سروتونین است که به صورت نسبتاً پیچیده ای در ایجاد این اختلال متهم شناخته می شود (۲). البته عوامل دیگری چون اختلالات عصبی - التهابی (۳) و بد تنظیمی سیستم گلو تام ترژیک (۵،۴) نیز در این میان مطرح شده است.

اختلال وسواسی جبری (OCD: Obsessive Compulsive Disorder)، با افکار آزارنده و اعمال تکرار شونده برای کاهش اضطراب ناشی از این اختلال تعریف می شود که این امر موجب اختلال در زندگی نرمال فرد می شود. OCD با شیوع حدود ۵/۱ درصد از جمعیت ایران یک مشکل جدی در سلامت عمومی است (۱).

E-mail: shalbafan.mr@iums.ac.ir

**مؤلف مسئول:** محمدرضا شالبافان - تهران: دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات بهداشت روان

۱. رزیدنت روانپزشکی، مرکز تحقیقات سلامت روان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲. دانشجوی دکترا علوم اعصاب شناختی، گروه علوم اعصاب شناختی، انستیتو مطالعات علوم شناختی، تهران، ایران

۳. استادیار، مرکز تحقیقات سلامت روان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۱۱/۳۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۲/۷

کلومیپرامین قرار گرفتند و به صورت خود محدود شونده دچار این علامت شدند.

## شرح موارد

### بیمار اول

خانم ۴۲ ساله متأهل، خانه دار با سابقه یک مرتبه بستری قبلی روانپزشکی و بدون سابقه مشکل جدی جسمی و عدم مصرف مواد مخدر و سیگار و بدون سابقه تیک با اشتغالات ذهنی شدید و وسواس فکری و ناامیدی از زندگی مراجعه کرده بود. علایم از حدود ۸ ماه پیش از بستری آغاز شده بود و به دنبال تشدید این افکار، با تشخیص OCD در مرکز درمانی بستری شد و پس از چند روز با توجه به سابقه درمان ناکافی و پاسخ نامناسب به درمان با سرترالین با دوز ۲۰۰ میلی گرم در روز، ابتدا تحت درمان با قرص فلووکسامین قرار گرفت و پس از پاسخ ناکافی به درمان با قرص فلووکسامین ۳۰۰ میلی گرم به مدت حدود ۶ هفته، تحت درمان کمکی با قرص کلومیپرامین ۲۵ میلی گرم نیز قرار گرفت و با توجه به پاسخ مناسب و معنی دار به این ترکیب دارویی دوز کلومیپرامین به ۷۵ میلی گرم افزایش یافت. بعد از سه روز از افزایش دوز کلومیپرامین به ۷۵ میلی گرم در روز، حرکات میوکلونیک در اندام فوقانی بیمار پدیدار شد اما عارضه دیگری اعم از تغییر سطح هوشیاری، تعریق و اسهال در بیمار گزارش نشد و علایم حیاتی پایدار باقی ماند. با توجه به نبود علایم دیگر اختلالات تهدید کننده حیات از جمله تشنج و سندروم سروتونین با مشورت همکار متخصص داخلی، در ادامه دوز کلومیپرامین در این بیمار به ۳۷/۵ میلی گرم شبها کاهش یافت و علایم ذکر شده به طور کامل بر طرف شد و در نهایت پس از حدود ۷ روز از این درمان با رژیم دارویی فلووکسامین ۳۰۰ میلی گرم در روز و کلومیپرامین ۳۷/۵ میلی گرم بدون حرکات میوکلونیک و کاهش علایم وسواسی از مرکز درمانی ترخیص شد و بیمار در ۹ ماه پیگیری سرپایی با بهبودی کامل و بدون عارضه در وضعیت مناسبی با همین رژیم دارویی قرار دارد.

(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) SSRIs

خط اول درمان برای OCD بوده و سرترالین، فلوکستین، فلووکسامین و پاروکستین از جمله داروهایی هستند که توسط FDA (Food and Drug Administration) برای درمان این بیماری مورد تایید قرار گرفته اند (۶). این دسته دارویی به صورت خوراکی جذب مناسبی دارند و از کبد و سیتوکروم P450 متابولیزه می شوند. در این میان سرترالین با نیمه عمر کمی بیش از ۲۴ ساعت به طور متوسط سیتوکروم های CYP2D6, 2C را مهار می کند و فلووکسامین با نیمه عمر حدود ۱۵ ساعت، سیتوکروم های CYP1A2, 2C, 3A را به صورت قابل توجه مهار می کند (۷). کلومیپرامین نیز از داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (TCA: Tricyclic Antidepressants) می باشد که از جمله مهارکننده های قوی بازجذب سروتونین است. این دارو اولین داروی تایید شده از طرف FDA برای درمان OCD بوده است. این دارو برخلاف SSRIs، بر دیگر گیرنده های عصبی چون نوراپی نفرین، هیستامین و کولین نیز موثر است. این دارو نیز که جذب خوراکی مناسبی دارد به طور گسترده تحت متابولیسم اولیه کبدی قرار می گیرد و به متابولیت های اصلی خود تبدیل می شود. این دارو به صورت متوسط سیتوکروم CYP2D6 را مهار می کند (۸،۷).

گزارشات مختلفی از بهبودی بیماران مبتلا به OCD مقاوم به درمان تکی با SSRI پس از افزودن کلومیپرامین وجود دارد، با این وجود همچنان ترکیب SSRI با کلومیپرامین عمدتاً توسط راهنماهای بالینی پیشنهاد نمی شود. دلیل اصلی این مساله نگرانی از افزایش احتمال عوارض جانبی ناخواسته در بیماران به شمار می رود که از آن جمله می توان به سندروم سروتونین (serotonin syndrome) در زمینه تداخل دارویی اشاره کرد (۹). یکی از علایم این سندروم حرکات جهشی میوکلونیک به شمار می رود. در این گزارش ما سه بیمار مبتلا به OCD را معرفی می کنیم که به دلیل پاسخ ناکافی به درمان اولیه با SSRI تحت درمان کمکی با

## بیمار دوم

خانم ۵۲ ساله متاهل، خانه دار به دنبال تشدید مشکلات خانوادگی با شکایت بی‌حوصلگی، کاهش انرژی، ناامیدی از زندگی، گریه‌های مکرر و شکایات متعدد سوماتیک و افکار تکرار شونده و آزاردهنده با تشخیص اختلال افسردگی اساسی و OCD در مرکز درمانی بستری شد. بیمار سابقه‌ای از دوره‌های خلق بالا گزارش نمی‌کرد و سابقه‌ای از مشکلات طبی مشکل ساز و شدید در شرح حال و براساس بررسی همکار متخصص داخلی و انجام آزمایشات مربوطه نداشت. سابقه‌ای از تیک صوتی یا حرکتی را گزارش نمی‌کرد. به جز مصرف روزانه ۵ نخ سیگار از سال‌ها پیش، سابقه مصرف مواد را ذکر نمی‌کرد. بیمار سابقه چندین سال درمان با انواع داروهای ضد افسردگی سروتونرژیک داشت که بهبودی مناسبی نداشت و علیرغم درمان دارویی با دوز مناسب سرتالین بهبودی مناسبی حاصل نشده بود. پس از ۳ روز از افزودن قرص کلومیپرامین ۲۵ میلی گرم به رژیم دارویی قبلی، حرکات میوکلونیک پدیدار شد. در زمان بروز این علامت عارضه دیگری از جمله تغییر سطح هوشیاری، حرکات تشنجی، تعریق و تغییر علائم حیاتی مشاهده نشد و با توجه به محدود بودن عارضه و نبود علائم همراه ضمن بررسی دقیق و مداوم وضعیت هوشیاری و علائم حیاتی بیمار، با مشورت همکار متخصص داخلی درمان ادامه یافت. پس از حدود ۵ روز حرکات میوکلونیک بیمار کم رنگ شد و در نهایت پس از ۳ هفته از شروع کلومیپرامین، بیمار با داروهای سرتالین (۱۰۰ میلی گرم روزانه) و کلومیپرامین (۲۵ میلی گرم شب‌ها) بدون حرکات میوکلونیک و با بهبودی مناسب علائم از مرکز درمانی ترخیص شد. در پیگیری ۶ ماهه، بیمار با این ترکیب دارویی بهبودی مناسبی داشت و عارضه ذکر شده مجدداً ایجاد نشد.

## بیمار سوم

خانم ۲۴ ساله، مجرد، بدون سابقه بستری روانپزشکی

به صورت سرپایی با علائم وسواس شدید با تم‌های آلودگی، چک کردن و شستشو از ۴ سال پیش مراجعه کرد. وی سابقه‌ای از درمان روانپزشکی نداشت و تمایلی به درمان غیر دارویی نداشت. سابقه‌ای از دوره‌های افزایش خلق گزارش نمی‌کرد و خلقش یوتایمیک بود. سابقه‌ای از تیک نداشت و گزارشی از مشکلات جسمی نمی‌داد و آزمایشات معمول نیز در محدوده طبیعی بود. سابقه‌ای از مصرف هیچگونه مواد نمی‌داد و سابقه مورد مشابه در خواهر بیمار نیز وجود داشت. بیمار با تشخیص OCD تحت درمان با سرتالین قرار گرفت و در مراجعات بعدی سرپایی به تدریج در عرض ۲ ماه دوز سرتالین افزایش و تا ۲۰۰ میلی گرم در روز رسید. پس از گذشت حدود ۳/۵ ماه از درمان به علت ادامه پیدا کردن وسواس چک کردن، کلومیپرامین ۲۵ میلی گرم شبی یک عدد به درمان اضافه شد. حدود ۳ ماه بعد دوز کلومیپرامین با توجه به پاسخ مناسب اما ناکامل به ۵۰ میلی گرم شب‌ها افزایش پیدا کرد. پس از افزایش دوز کلومیپرامین با این ترکیب دارویی و ویزیت سرپایی حرکات میوکلونیک در بیمار پدیدار گردید ولی شواهدی از تغییر سطح هوشیاری، تغییر علائم حیاتی، تعریق و اسهال یافت نشد و با توجه به نبود علائم دیگر اختلالات تهدیدکننده حیات و با ثبات بودن علائم حیاتی و سطح هوشیاری ضمن آموزش علائم هشدار و معاینه مجدد کامل جسمی، از بیمار خواسته شد که در روزهای آینده جهت ویزیت مجدد مراجعه کند. در بررسی مجدد و ویزیت هفته بعد اثری از این عارضه مشاهده نشد. بیمار در پیگیری یک ساله پس از این عارضه و بهبودی آن با ترکیب دارویی سرتالین ۲۰۰ میلی گرم روزانه و کلومیپرامین ۵۰ میلی گرم بدون عارضه بهبودی تقریباً کامل علائم وسواسی را گزارش کرد.

در بیماران یاد شده هیچگونه علائمی از وجود سندروم سروتونین به جز اختلالات حرکتی گذرا میوکلونوس مانند (myoclonus-like) دیده نشد. همچنین ترکیبات دارویی یاد شده موجب بهبودی وسواس در

این بیماران شدند. اختلالات حرکتی ناشی از آن نیز کم تر از یک هفته پس از شروع درمان دارویی ناپدید شده و پس از آن در طول پیگیری حداقل ۶ ماهه، این عارضه مجدداً دیده نشد.

## بحث

در این مقاله، سه بیمار زن مبتلا به OCD که علی‌رغم درمان اولیه با سرتالین و فلووکسامین بهبودی مناسبی نداشتند با مصرف اضافی کلومیپرامین بهبودی مناسبی یافتند. هر سه این بیماران در هفته ابتدایی درمان ترکیبی دچار حرکاتی جهشی به صورت jerky-like و میوکلونوس مانند شدند که با تحت نظر گرفتن دقیق و بدون بروز هرگونه عوارض دیگری که مطرح‌کننده احتمال بروز سندروم سروتونین باشد، حرکات خودبخود برطرف شد.

این یافته همانند یافته Szegedi و همکاران است که در مطالعه خود در ۲۲ بیمار مبتلا به OCD مقاوم به درمان با ترکیب فلووکسامین و کلومیپرامین شاهد دو مورد حرکات خفیف و گذرای میوکلونیک و جهشی بودند. البته نویسندگان استنتاج کردند که این عارضه و سایر عوارض احتمالا در زمینه افزایش دوز کلومیپرامین به واسطه تجویز همزمان با فلووکسامین (که مهارکننده تعدادی از ایزوآنزیم‌های کبدی است)، رخ داده است (۱۰). همچنین با توجه به این که سرتالین اثر چندانی بر عملکرد مسیرهای کبدی ندارد این احتمال در خصوص دو موردی که تحت درمان با سرتالین و کلومیپرامین در گزارش ما وجود دارد منتفی به نظر می‌رسد. در هیچکدام از موارد گزارش شده در مقاله ما، سایر عوارض شایع وابسته به دوز کلومیپرامین مانند خواب‌آلودگی و خشکی دهان و یبوست از الگوی حرکات میوکلونیک تبعیت نکردند و لذا به نظر نمی‌رسد این عارضه لزوماً ناشی از افزایش سطح خونی دارو باشد.

همچنین گزارشی از مشاهده حرکات میوکلونوس در تجویز سرتالین و متیل فنیدیت وجود دارد. به

گزارش Ghaziuddin و همکاران در یک نوجوان ۱۵ ساله که ۶ سال تحت درمان با سرتالین و متیل فنیدیت با تشخیص افسردگی قرار داشت این علامت، بر خلاف مشاهده ما، پس از قطع سرتالین و تداوم متیل فنیدیت بهبودی نیافت و نویسندگان بهبودی پس از تجویز سدیم والپروات را گزارش کردند (۱۱). همچنین گزارشات سندروم سروتونین در بیش مصرف سرتالین وجود دارد که با علائم اختلال سطح هوشیاری، تعریق، اسهال، تب و هیپررفلکسی در کنار میوکلونوس وجود دارد اما گزارشی از مشاهده منفرد میوکلونوس در بیش مصرف سرتالین نیز یافت نشد (۱۲). اگرچه گزارشات محدودی از مشاهده حرکات میوکلونیک در تجویز کلومیپرامین وجود دارد (۱۳) اما براساس جستجوی ما گزارشی از این مورد در ترکیب سرتالین و کلومیپرامین یا فلوکستین، داروی دیگر خط اول درمان وسواس و کلومیپرامین به دست نیامد.

به جز تشخیص اولیه مهم یعنی شروع سندروم سروتونین که بر اساس سیر این عارضه و بهبودی سریع آن و نبود سایر علائم مشخص‌کننده آن مانند اسهال و تعریق در بررسی‌های دقیق به نظر رد می‌شود، دیگر تشخیص افتراقی مهم احتمال وجود اختلالات تشنجی به شمار می‌رود. هیچکدام از بیماران ذکر شده سابقه‌ای از اختلالات تشنجی نداشتند و هیچ‌کدام از علائم همراه اختلالات تشنجی نیز در ایشان گزارش نشد. در مورد بیماران مطالعه حاضر همچنین تلاش شد با بررسی دقیق شرایط بیماران و پیگیری مناسب و با فواصل کوتاه، به‌ویژه از نظر علائم حیاتی، سطح هوشیاری و سایر تظاهراتی که مطرح‌کننده احتمال پیشرفت به سمت مشکلات تهدیدکننده حیات بود، تشخیص‌های اصلی افتراقی بررسی شود. همچنین در زمان مشاهده عارضه بر اساس وضعیت فردی بیمار، از همکار متخصص داخلی مشورت گرفته شد.

اهمیت این گزارش از این سبب است که OCD در بین اختلالات شایع روانپزشکی پاسخ پابینی به درمان خط اول نشان می‌دهد و تنها ۶۰-۴۰ درصد از این بیماران

به درمان تک دارویی خط اول پاسخ می‌دهند (۲). این گزارش می‌تواند آگاهی بالینگران از وقوع این عارضه و روند بهبودی آن در ادامه درمان را افزایش دهد و پیشنهاد می‌شود بالینگران و پژوهشگران در صورت مشاهده عارضه مشابهی ضمن پیگیری بیماران نسبت به گزارش آن اقدام کنند.

نکته مهم دیگر در این گزارش پاسخ درمانی مناسب هر سه بیمار به اضافه شدن دوز پایین کلومیپرامین بود به گونه‌ای که محدوده کلومیپرامین تجویزی برای این سه بیمار در محدوده ۵۰-۲۵ میلی گرم بود. این در حالی است که دوز استاندارد درمانی کلومیپرامین برای درمان اختلال وسواسی-جبری ۳۰۰-۱۵۰ میلی گرم به صورت روزانه می‌باشد (۱۴).

در مجموع بر اساس این گزارش می‌توان مطرح کرد که ترکیب سرتالین یا فلووکسامین و کلومیپرامین در محدوده دوز ۵۰-۲۵ میلی گرم احتمالاً عوارض جانبی جدی به همراه نخواهد داشت و در صورت مشاهده حرکات میوکلونیک در ابتدای درمان، ضمن ارزیابی دقیق بیمار از نظر علائم همراه و توجه به اختلالات تشنجی و سندروم سروتونین می‌توان درمان را ادامه داد.

همچنین براساس مشاهدات ما در این گزارش این ترکیب‌های دارویی می‌توانند بهبودی مناسبی در علائم OCD به همراه داشته باشند.

از جمله محدودیت‌های گزارش ما، محدودیت در انجام اقدامات پاراکلینیک از جمله الکتروانسفالوگرافی و اندازه‌گیری سطح خونی داروهای مورد استفاده یا متابولیت سروتونین را می‌توان اشاره کرد که توصیه می‌شود توسط پژوهشگران و بالینگران در گزارشات بعدی مد نظر قرار گیرد. همچنین توصیه می‌شود مطالعاتی جهت ارزیابی بی‌خطر بودن و تحمل‌پذیری ترکیب کلومیپرامین و SSRIs طراحی و انجام شود.

## سپاسگزاری

نویسندگان از بیماران که جهت جمع‌آوری اطلاعات جهت نگارش این مطالعه همکاری بی‌دریغی داشتند سپاسگزاری می‌کنند.

## تعارض منافع

نویسندگان هیچگونه منافعی که با محتویات این مقاله در تعارض باشد را گزارش نمی‌کنند.

## References

- Sharifi V, Amin-Esmaili M, Hajebi A, Motevalian A, Radgoodarzi R, Hefazi M, et al. Twelve-month prevalence and correlates of psychiatric disorders in Iran: the Iranian Mental Health Survey, 2011. Arch Iran Med 2015; 18(2): 76-84.
- Shalbafan M, Malekpour F, Tadayon Najafabadi B, Ghamari K, Dastgheib SA, Mowla A, et al. Fluvoxamine combination therapy with tropisetron for obsessive-compulsive disorder patients: A placebo-controlled, randomized clinical trial. J Psychopharmacol 2019; 33(11): 1407-1414.
- Shalbafan M, Mohammadinejad P, Shariat SV, Alavi K, Zeinoddini A, Salehi M, et al. Celecoxib as an adjuvant to fluvoxamine in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Pharmacopsychiatry 2015; 48(4-5): 136-140.
- Esalatmanesh S, Abrishami Z, Zeinoddini A, Rahiminejad F, Sadeghi M, Najarzadegan MR, et al. Minocycline combination therapy with fluvoxamine in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: A placebo controlled, double blind, randomized trial. Psychiatry Clin Neurosci 2016; 70(11): 517-526.

5. Arabzadeh S, Shahhossenie M, Mesgarpour B, Rezaei F, Shalbafan MR, Ghiasi Z, et al. L carnosine as an adjuvant to fluvoxamine in treatment of obsessive compulsive disorder: A randomized double blind study. *Human Psychopharmacology: Hum Psychopharmacol* 2017; 32(4): e2584.
6. Beaulieu AM, Tabasky E, Osseur DN. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: an algorithm for adults with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2019; 112583.
7. Sadock B, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Walters Kluwer; 2015.
8. Marazziti D, Avella MT, Basile L, Mucci F, Dell'Osso L. Pharmacokinetics of serotonergic drugs: focus on OCD. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15(4): 261-273.
9. Andrade C. Augmenting selective serotonin reuptake inhibitors with clomipramine in obsessive-compulsive disorder: benefits and risks. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(12): e1128-1133.
10. Szegedi A, Wetzel H, Leal M, Hartter S, Hiemke C. Combination treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring, safety, and tolerability data. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(6): 257-264.
11. Ghaziuddin N, Iqbal A, Khetarpal S. Myoclonus during prolonged treatment with sertraline in an adolescent patient. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11(2): 199-202.
12. Brendel DH, Bodkin JA, Yang JM. Massive sertraline overdose. *Ann Emerg Med* 2000; 36(5): 524-526.
13. Casas M, Garcia-Ribera C, Alvarez E, Udina C, Queralto JM, Grau JM. Myoclonic movements as a side-effect of treatment with therapeutic doses of clomipramine. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2(4): 333-336.
14. Fineberg NA, Reghunandanan S, Simpson HB, Phillips KA, Richter MA, Matthews K, et al. Obsessive-compulsive disorder (OCD): practical strategies for pharmacological and somatic treatment in adults. *Psychiatry Res* 2015; 227(1): 114-125.