

# ОБСЕССИВНО-КОМПУЛСИВНО РАЗСТРОЙСТВО

## Диагностични и терапевтични предизвикателства, новости в лечението



д-р Милена  
Пандова, гм,  
д-р Росица  
Якимова, гм,  
д-р Явор Чочев

УМБААНП „Свети  
Наум“ ЕАД,  
МУ-София, Катедра  
“Психиатрия  
и медицинска  
психология”,  
гр. София

**ОБСЕССИВНО-КОМПУЛСИВНОТО РАЗСТРОЙСТВО (ОКР)** е отдавна и добре познато на медицината. Независимо от това то продължава да фрустрира с многообразие от симптоми, които продължаващите научни изследвания прецизират все по-пълно и детайлно и обогатяват и в наши дни. Бидейки хронично състояние, което дебютира в ранна възраст, то се оказва изключително инвалидиращо за засегнатите. За съжаление, все още съществуват много празноти както в разбирането ни за възникването му, така и в методите, с които разполагаме за повлияването му, така че при огромен дял от пациентите не се постига достатъчно (или никакво) повлияване. Обсегът на научните търсения се прехвърля върху невротрансмитерни системи и механизми извън традиционно смятаните за засегнати. Много текущи проучвания идентифицират многообразие от обещаващи нови съединения, но те всички са все още в етап на изследване. Работи се и върху дефиниране на предиктори за повлияване от една или друга терапевтична модалност и респективно – прецизиране и индивидуализиране на лечебния подход.



**Ключови думи:**

ОКР, симптоми,  
диагностични  
критерии, лечение,  
новости

Обсесивно-компулсивното разстройство (ОКР) е състояние, известно на медицината от векове. Първото медицинско описание на симптомите му принадлежи на *Esquirol* и датира от галечната 1838 г. [1 цит. в 3], но немедицински описания с религиозен привкус (първите описания са на обсесии) се срещат и в текстове още от края на 15<sup>-ти</sup> век (*Malleus Maleficarum*) [2 цит. в 3], а в началото на 17<sup>-ти</sup> век самият *Shakespeare* представя компулсии в своята "Macbeth"<sup>[3]</sup>. През огромна част от дълговековната история на това състояние за облекчаването му са прилагани кръвопускане, лаксативи и астрология<sup>[4]</sup>. Модерните методи за лечение възникват едва в средата на миналия век, когато се зараждат и развиват формите на психотерапия, прилагани и до днес: поведенческа – през 50<sup>-те</sup>, когнитивна – от 60<sup>-те</sup> и когнитивно-поведенческа (единият от двата метода на първи избор) – от 80<sup>-те</sup><sup>[5]</sup>. Вторият (равностоен) метод (медикаментозното лечение) също датира от 1960<sup>-те</sup> в лицето на *Clomipramine* – първият успешно използван за лечение на ОКР медикамент. От 1980<sup>-те</sup> той е изместен от второто средство на първи избор за повлияване на разстройството – селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин (*СИСТ*)<sup>[6]</sup>. Оттогава до момента разбирането на механизмите на ОКР се е обогатило неимоверно, но наистина малко се е променило, що се отнася до повлияването на симптоматиката. Златен стандарт за лечение остават онези първи успешни медицински намеси.

Съгласно актуалната психиатрична класификация<sup>[7]</sup> ОКР се характеризира с наличието на обсесии и/или компулсии, като обсесиите представляват повтарящи се и постоян-

ни мисли, образи, импулси или подтици, които са натрапливи и нежелани и често са свързани с тревожност, а компулсиите са повтарящи се поведения или мисловни актове, които засегнатият индивид се чувства длъжен да изпълни в отговор на обсесиите или съобразно строги правила, като целта им е да предотвратят или понижат тревожността или да предотвратят настъпването на някакво заплашващо събитие или ситуация. Както става ясно, основните черти на ОКР включват обсесии, компулсии и свързана с тях тревожност. Оказва се обаче, че това не е всичко.

Съдържанието на обсесиите и компулсиите на пациентите с ОКР е многообразно и на тази основа те биват обособени в следните често срещани групи:

1. Страх от замърсяване заедно с миене или чистене.
2. Опасения, свързани с нанасяне на вреда на себе си или на други, наред с проверяване.
3. Натрапващи се мисли с агресивно или сексуално съдържание и придружаващи ги мисловни ритуали.
4. Угриженост относно симетрия и съответно подреждане или броне<sup>[8]</sup>.

При патологичното събирателство (което не е част от ОКР, а е отделно разстройство<sup>[7]</sup>) е невъзможно изхвърлянето на предмети, но събирателство с цел предпазване от вреда например, може да се срещне и при ОКР. Тези групи обсесии, респ. компулсии, са наблюдавани навсякъде по света, което прави ОКР привидно доста хомогенно разстройство<sup>[9]</sup>. Освен това при конкретен пациент обсесиите и компулсиите обикновено са стабилни и ако възникват

някакви промени, те обикновено са в рамките на дадената симптомна дименсия, наблюдавана при този индивид<sup>[10]</sup>. Същевременно обаче двамата пациенти с еднаква диагноза могат да имат много различни и непривлекателни се профили на обсесии и/или компулсии<sup>[11]</sup>. За да се усложни картината още повече, в манифестацията на ОКР могат да присъстват и други, по-редки симптоми като прекомерна съвестност, обсесивна ревност или музикални обсесии<sup>[8]</sup>. В допълнение на всичко това може да се регистрира и отбягващо поведение, при което засегнатите индивиди странят от набор от дейности, за да избегнат провокиране на обсесиите<sup>[8]</sup>.

Освен дотук изброените добре известни и характерни прояви на ОКР, оказва се, съществуват и други. Т.нар. сензорни феномени представляват неприятни, мъчителни сензорни усещания. До тяхното охарактеризиране се достига, след като някои от пациентите съобщават за наличие на неясен и трудно описуем порив или импулс, локализиран в конкретна област на тялото, а също и усещане, че "нещо не е както трябва". Изглежда точно заради този вид усещания пациентите с ОКР се чувстват принудени да повтарят по-често компулсиите си. Тези сензорни феномени са изглежда съвсем равностойни симптоми, предвид това че посредством образни методики на изследване се доказва връзката им с конкретни структурни и функционални мозъчни характеристики<sup>[11]</sup>. И още, макар и двете понастоящем действащи психиатрични класификации (*DSM5* и *МКБ 10*) да обвързват обсесиите с наличие на тревожност<sup>[7,12]</sup>, тя изглежда не е единствената възможна афективна реакция към тях. Други такива

са именно описаните сензорни феномени под формата на мъчително чувство за “незавършеност” или напрегнатост, докато нещата не изглеждат, не се усещат или не звучат “точно както трябва”<sup>[13]</sup>, а също и силно чувство на отвращение<sup>[14]</sup>.

Не на последно място застава и критичността. Настоящата (DSM) и предстоящата (МКБ 11)<sup>[15]</sup> класификации за разлика от предходните си версии (DSM-IV и МКБ 10) признават, че при пациентите с ОКР е възможно такава да отсъства и в този случай обесивите добиват интензивността на налудни идеи. С други думи засегнатите могат да са убедени, че техните обесивни идеи са истинна. ОКР с отсъстваща критичност създава сериозно диференциално-диагностично предизвикателство, което има огромно отношение към правилното лечение<sup>[9]</sup>. Не бива да се допуска грешката да бъде взето за психотично разстройство и лекувано като такова.

При обсъждане на клиничната картина на кое да е медицинско състояние е важно да се споменат и асоциираните рискове, а едни от най-сериозните такива в психиатрията са свързани със себеувреждащо поведение или насочена към друг агресия.

В това отношение оценката на риска при ОКР също е затруднена поради възможността за наличие като симптом на натрапливи егостонни мисли за насилствено самонараняване или себеувреда. Установено е, че подобни мисли не са редки, но и не са асоциирани с повишен риск. С други думи, ако пациент се представи с обесивен страх, да не се нареже с остър предмет, то би било изключително слабо вероятно да го направи наистина. Ако обаче обесивната идея на пациент е да

нарани другия, то той би могъл да реагира като по-скоро нарани (нареже) себе си, отколкото някого, когото обича<sup>[16]</sup>.

Не така обаче стоят нещата с риска от суицид, който, оказва се, е съвсем реален. Няколко големи общения на литературните данни съобщават сходни оценки на пожизнени суицидни опити и идеи, като според най-скорошния мета-анализ поне един от десет пациенти с ОКР прави суициден опит в хода на живота си, а близо половината от засегнатите имат суицидни идеи<sup>[17]</sup>. Изучавани са и предикторите за суицидалност и като най-съществени от тях се очертават тежестта на разстройството, конкретната симптомна дименсия (агресивни, сексуални и религиозни обесии) и коморбидитет с друго психично разстройство, най-вече с афективни разстройства и с разстройства, свързани с употреба на ПАВ<sup>[18]</sup>.

ОКР е едно от най-разпространените психични разстройства<sup>[9]</sup>. С пожизнена честота от 2-3%<sup>[19]</sup>, то се оказва 4-мо<sup>то</sup> най-често срещано сред тях<sup>[20]</sup>. Обикновено дебютира в ранна възраст. Появата му има бимодално разпределение с два възрастови пика, всеки от които половно специфичен. Първият пик е между 7 и 12-годишна възраст и обикновено се наблюдава при мъжете<sup>[21]</sup> – голямо проучване установява, че при около ¼ от тях изявата му е преди 10-годишна възраст<sup>[22]</sup>. Вторият пик настъпва около 21-годишна възраст и е по-типичен за жените<sup>[62]</sup>, като при някои появата му може да бъде преципитирана и в пери- и постпарталния период<sup>[23]</sup>. В съответствие със съобщаваната ранна възраст на изява най-силният социодемографски предиктор за пожизнено ОКР е възрастта, като рискът от изява е

най-висок при индивиди на възраст между 18-29 години<sup>[22]</sup>. Възможно е и начало след 30-годишна възраст<sup>[24]</sup>.

Освен по-ранна възраст на изява, при мъжете се отчита и по-висока честота на подмолно начало и хроничен ход, докато при жените ходът по-често е епизодичен<sup>[23]</sup>. Но междуполовите разлики не свършват дотук. Литературата говори и за някои полово-специфични фенотипни проявления – по-вероятно наличие на повече сексуално-религиозни и агресивни обесии и по-изразен коморбидитет с тикове и разстройства, свързани с психоактивни вещества, при мъжете, и по-често наличие на тема заразяване/чистене и по-голям коморбидитет с разстройства на храненето и такива на контрола върху импулсите при жените<sup>[25]</sup>.

Освен с широка разпространеност и ранно начало, ОКР се характеризира и с хроничен ход<sup>[22]</sup>. Засегнатите обикновено преминават през периоди на подобрение и влошаване, но симптомите рядко изчезват напълно и дефинитивно<sup>[26]</sup>. Лонгитудиналните проучвания показват, че те могат да персистират с десетилетия<sup>[24]</sup>.

С всичко описано дотук става ясно, че ОКР нарушава в голяма степен качеството на живот и води до значителна инвалидност и индиректни финансови загуби<sup>[27]</sup>. Всъщност Световната здравна организация (СЗО) го поставя в челната десетка на най-инвалидизиращи заболявания въобще (не само психиатрични)<sup>[28]</sup>. Независимо от огромния товар, с който е свързано обаче, ОКР често остава неразпознато, така че средната продължителност на нелекувано ОКР (периода от първите прояви до започването на лечение) се оценява на 17 години<sup>[27]</sup>.

В съответствие с това данните

от мащабно изследване показват, че едва 30% от пациентите с тежко ОКР са получавали специфично лечение<sup>[22]</sup>.

Както вече стана ясно (виж по-горе), златният стандарт в лечението на ОКР са СИСТ и когнитивно-поведенческата терапия (КПТ). Тези терапевтични модалности, както и всички останали модерни методи на лечение, намират обосновка и потвърждение за ефективността си в огромната база от изследвания върху предполагаемия субстрат на разстройството и механизмите на възникването му, сред които голям дял и значимост приемат тези с образни методиките (за справка, виж, например<sup>[29]</sup>). Данните, получени от тях, помагат да се идентифицират мозъчните региони, които са засегнати посредством промяна в структурно, функционално отношение или по начина си на свързване с други мозъчни региони и така като основен (но не единствен) субстрат на разстройството се очертават регионите, сформиращи т.нар. кортико-стриато-таламичен възвратен кръг (КСТВК).

В този кръг оперират няколко ключови невротрансмитера, сред които серотонин, допамин и глутамат. Така се достига до идеята, че те имат отношение към генезата на разстройството и стават от своя страна основна цел на изследване. Откритието за ефективността на СИСТ фокусира значителни усилия и внимание върху серотониновата система. В последващите години успешното аугментиране на СИСТ с антипсихотици (АП) прехвърля интереса към допаминовата. В по-ново време погледът е насочен основно (но не единствено) към глутамат<sup>[9]</sup>. И всяко ново търсене води началото си от установяването емпирич-

но липси и пропуски на предходната терапевтична модалност.

Както беше споменато, КПТ е едно от двете средства на избор в лечението на ОКР. Ефективността ѝ е потвърдена в огромен брой научни изследвания, установяващи ползи от приложението ѝ спрямо други терапевтични методи (като монотерапия или в комбинация с тях, напр. с медикаменти), както при оценка на тежестта на симптомите, така и при оценяване на нивото на функциониране на пациентите, а също и в промяна в мозъчните модели<sup>[30]</sup>.

Прилага се специфична за ОКР техника, наричана Излагане на стимул и превенция на реакция, която се състои в плавно нарастващо по интензитет и продължителност излагане на засегнатия индивид на стимула, който предизвиква страх, но в комбинация с инструкция за въздържане от компулсивната реакция<sup>[11]</sup>. Въпреки доказаната ефективност на КПТ, практическото ѝ приложение е свързано с редица затруднения, напр. липса на обучени в техниката специалисти по КПТ, забавен клиничен отговор, а не на последно място и съществено финансово обременяване<sup>[31]</sup>. Така, разбира се, вниманието се фокусира върху медикаментозните варианти за лечение.

Наред с КПТ СИСТ са медикаментите с най-голям обем изследователски доказателствен материал за ефективност, при това на цената на най-приемлив риск от неблагоприятни странични ефекти и безопасност при употреба. При ОКР обаче се използват в по-високи дози спрямо обичайните при останалите им индикации. По-високите дози се асоциират с по-голяма ефективност<sup>[32]</sup> и по-висока вероятност за отговор към лечението<sup>[33]</sup>. За конкретните медикаменти в групата това озна-

чава до 60 mg/дн есциталопрам, 120 mg/дн флуоксетин, 450 mg/дн флувоксамин, 100 mg/дн пароксетин, 400 mg/дн сертралин<sup>[31]</sup>. Изглежда всички медикаменти в групата са еднакво ефективни<sup>[34]</sup>.

Освен че са нужни по-високи дози, периодът за оценка на ефективността следва да бъде по-дълъг. Необходими са 8-12 седмици, от които поне 4-6 седмици на максималната понасяна доза, за да се прецени терапевтичното им действие<sup>[31,34]</sup>. Независимо от този постулат скорошни данни сочат, че ползите от СИСТ започват рано в процеса на лечение и са най-изразени през първите седмици<sup>[35]</sup>.

Парциален отговор се търси още на седмица 4 от започване на лечението, тъй като липсата на такъв до този момент е асоциирана с пълен терапевтичен отговор на седмица 12 при само 20% от пациентите<sup>[36]</sup>. Това откритие е от голямо значение, тъй като дава възможност още на първия месец от лечението да се прецени неговата вероятна ефективност и респ. позволява да се преустанови едно вероятно неефективно лечение, като се спести дългият период на изчакване<sup>[6]</sup>.

За съжаление, категорично е установено, че половината от пациентите, на които са приложени средствата от първа линия, не отговарят на тях напълно<sup>[37]</sup>. В този случай са възможни няколко следващи стъпки. На първо място следва да се провери дали пациентът е приемал оптимална за ОКР доза за оптимален изчаквателен период.

Когато това е така и отново няма ефект от лечението, то разумен вариант е да се премине към друг медикамент в опит да се продължи с монотерапия. Изборът се състои в друг СИСТ или кломипрамин, като доказа-



телствата са в полза на първата опция. Проблемът е, че при голяма част от пациентите (30-40%) остават значителни резидуални симптоми дори след няколко опита със СИСТ<sup>[38]</sup>.

Що се отнася до кломипрамин, този трициклически антидепресант е първият медикамент, демонстрирал ефективност в лечението на ОКР и дълго е считан за най-ефективното средство за повлияването му. По-новите преки сравнения между кломипрамин и отделните СИСТ обаче не показват по-добра ефективност. Освен това употребата му е свързана с много повече странични ефекти, което ограничава възможността за достигане на максимална доза<sup>[31]</sup>.

Когато възможностите на монотерапията са изчерпани, следващата стъпка е аугментация<sup>[39]</sup>. Тя представлява терапевтичен метод, при който се включва допълнителен медикамент с цел повишаване на терапевтичния ефект на основния. Обичайно като допълнителен медикамент се подбира такъв, който има различен механизъм на действие. В случая на резистентно към СИСТ ОКР едно от най-често използваните средства за аугментация са антипсихотиците<sup>[40]</sup>, а и приложението им е подкрепено от най-висококачествени доказателства<sup>[40]</sup>.

По същество тази стратегия произхожда от хипотезата за усилен допаминова сигнализация в стриатума при ОКР, опосредствана от D2/D3 рецепторите. При все че са мултирецепторни блокери, ефективността на АП от второ поколение в този случай се обяснява именно с антагонизма на тези рецептори<sup>[41]</sup>. Допамин има ключова роля и в стереотипните поведения при животни<sup>[42]</sup>. Освен това участва в редица афективни процеси, някои от които са променени при ОКР<sup>[9]</sup>.

Разбира се, изследвани са реди АП, но данните от най-високо качество са в подкрепа на рисперидон<sup>[43]</sup>, а също и арипипразол<sup>[43]</sup>, при това само като аугментиращи агенти, а не като монотерапия, защото последната може дори да влоши симптомите на ОКР, като това важи с особена сила за клозапин<sup>[45]</sup>. Препоръчително е да се използват ниски дози, тъй като доказателствата за ефективността на по-високите са ограничени<sup>[6]</sup>.

На АП аугментацията ще реагира около 1/3 от пациентите с терапевтично резистентно ОКР<sup>[39]</sup>, поради което се препоръчва проследяване на ефективността за ограничен времеви интервал от около 4-6 седмици и преустановяването им при липса на ясно подобрение<sup>[6]</sup>.

Но дори при стриктно следване на стъпките дотук, около 30% от пациентите остават неповлияни<sup>[46]</sup>. Това обосновава продължаващите опити за откриване и изследване на нови терапевтични цели и възможности. Тези от тях с поне някакви позитивни резултати са изброени накратко по-долу.

Данните обаче все още остават ограничени по обем и качество и конфликтни по съдържание. Ето защо следващите терапевтични възможности не се приравняват на препоръка за медикаментозно поведение, а целят само да хвърлят поглед към новостите в научните познания по темата, някои от които може би един ден ще бъдат и част от ежедневната клинична работа при пациентите с ОКР.

## Серотонин-рецепторни антагонисти

### Ондансетрон

Той е антагонист на 5-HT<sub>3</sub> рецепторите, а такива са установени в префронталния кортекс, амигдала и хипокамн<sup>[39]</sup>. Изследван е с обнадеждаващи резултати като аугментиращ агент в комбинация с АП и със СИСТ<sup>[33]</sup>. Действието му се обяснява с индиректна инхибиция на кортико-мезолимбичното освобождаване на допамин, изводимо от локализацията на 5-HT<sub>3</sub> рецепторите върху ГАМК-ергични интерневрони във вентралния тегментум<sup>[47,48]</sup>.

## Серотонин-рецепторни агонисти

### Буспирон

Той е пълен агонист на пресинаптичните 5-HT<sub>1A</sub> авторецептори, парциален агонист на постсинаптичните 5-HT<sub>1A</sub> рецептори и антагонист на D<sub>2</sub> допаминовите рецептори. Използван е като аугментиращ агент, целящ усилване на 5-НТ трансмисия<sup>[33]</sup>. Резултатите за употребата му са противоречиви, но позитивните от тях дават повод за изследване и на групи медикаменти с 5НТ<sub>1А</sub> агонистична активност като вортиоксетин и вилазодон. Данните за вортиоксетин са оскъдни и с ниско качество, а тези за вилазодон са все още на теоретично ниво<sup>[39]</sup>.

### Псилоцибин

Той е естествено срещащ се серотонинергичен психагелик, чиито ефекти са опосредствани от мощното му агонистично действие върху 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A/2C</sub> рецепторите<sup>[49]</sup>. До момента има едно позитивно проучване с него върху много

малък брой пациенти, но още няколко са в ход<sup>[33]</sup>.

## Норепинефрин-серотонинови агенти

### Миртазапин

Медикаментът повишава норадреналиновата трансмисия посредством блокиране на пресинаптичните  $\alpha 2$  авторецептори рецептори върху норадренергичните неврони, но потенцира и серотониновата, като блокира същите (хетеро-) рецептори върху серотонинови неврони. Освен това действа като 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub> и 5HT<sub>3</sub> рецепторен антагонист.

### Пиндолол

Той е бета-блокатор, който проявява и изразен антагонизъм към пресинаптичните 5HT<sub>1A</sub> рецептори и може да повиши серотониновата трансмисия.

Има известни данни, предполагащи ефективност в лечението на ОКР и за венлафаксин и дулоксетин.

Резултатите за всички упоменати медикаменти в тази група са конфликтни и твърде недостатъчни<sup>[33,39]</sup>.

## Норепинефрин-допаминови агенти

### D-амфетамин и метилфенидаг

И двата медикамента са утвърдени в лечението на разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност<sup>[50]</sup>. Всички изследвания с тях до момента са дали позитивни резултати при това с по-бърз ефект

и без данни за зависими поведения. Тези данни са много обнадеждаващи и в бъдеще може би биха премахнали стигмата, свързана с употребата на стимуланти в психиатрията. За целта ще са необходими по-мощни и дългосрочни проучвания върху ефективността им и потенциалът за злоупотреба при дълготраен прием<sup>[33]</sup>.

## Допаминови агенти

### Толкапон

Добри начални резултати са получени и за Толкапон, който е катехол-орто-метил-трансферазен инхибитор, усилващ допаминовата трансмисия в префронталната кора и използван в лечението на болестта на Паркинсон. Позитивните резултати с него и стимулантите сочат, че допамините агонисти също (наред с антагонистите) може да са полезни при лечението на ОКР<sup>[33]</sup>.

## Антагонисти на NMDA глутаматните рецептори

Глутаматните неврони водят началото си от префронталната кора, а проекциите им завършват в стриатума, което определя ключовата им роля във функционирането на КСТВК<sup>[9]</sup>. Един от моделите за генезата на ОКР приема, че глутаматната дисрегулация има водеща роля посредством понижаване активността в определени мозъчни региони и повишение в други, сред които стриатум и орбитофронтална кора, с резултатна хиперактивност на КСТВК<sup>[51]</sup>.

### Мемантин

Той е некомпетитивен антагонист на NMDA рецепторите с нисък до среден афинитет<sup>[52]</sup>, който в момента се използва в лечението на болест на Алцхаймер. Използван е като аугментиращ агент към СИСТ при умерено до тежко ОКР и е един от медикаментите, който демонстрира най-консистентни позитивни резултати в проучвания<sup>[46]</sup>.

### Кетамин

Той също е некомпетитивен антагонист на NMDA рецепторите и опиоиден агонист, който към момента се използва в лечението на депресия. В едно от проучванията на ефекта му при ОКР като монотерапия се установява значима редукция на симптомите<sup>[53]</sup> и това го прави първият антиглутаматергичен медикамент, за който е показано, че е ефективен без придружаващ прием на СИСТ. При все това резултатите от изследванията с него остават смесени.

### Декстрометорфан

Както мемантин и кетамин представлява некомпетитивен антагонист на NMDA рецепторите. Освен това е слаб инхибитор на обратното захващане на серотонин и норадреналин, а подобно на флувоксамин има и значим сигма-1 рецепторен агонизъм. В хуманната медицина се използва като противокашлично средство, а във ветеринарната – за лечение на компулсивни поведения<sup>[54]</sup>. Все още няма оповестени резултати за действието му при ОКР, тъй като първите проучвания по темата са все още в ход.

### Азотен оксид (NO)

Подобно на кетамин проявява както NMDA-рецепторен антагонизъм,

така и опиоид-рецепторен агонизъм<sup>[55]</sup>. Освен това, отново подобно на кетамин, изглежда проявява и бърз антидепресивен ефект<sup>[56]</sup>. В момента тече проучване на използването му при ОКР<sup>[33]</sup>.

## Модулатори на NMDA глутаматните рецептори

### Миноциклин

Този антибиотик преминава кръвно-мозъчната бариера и оказва невропротективен ефект като намалява глутаматната невротоксичност<sup>[57]</sup>. Използва се при някои невродегенеративни заболявания, например амнотрофична латерална склероза<sup>[58]</sup>. Данните за него като аугментация на СИСТ са противоречиви, но още проучвания са в ход<sup>[33,46]</sup>.

## Блокери на глутаматните канали

### Прегабалин

Свързва се с висок афинитет към една от субединиците на волтаж-зависимите калциеви канали и намалява движението на калций, респ. освобождаването на няколко невротрансмитера, един от които е глутамат<sup>[59]</sup>. Резултатите от приложението му при ОКР до момента са добри<sup>[33]</sup>.

## Опиоиди

Точните механизми на действието

им не са установени. Идеята за приложението им идва от наличието на опиоидни рецептори в стриатума<sup>[60]</sup>, а освен това се счита, че приложението им води до индиректно повишаване на серотониновата трансмисия, понижаване на глутаматната, а също и до генни ефекти и ефекти върху клетъчното дишане и цитоскелетните функции<sup>[61]</sup>. До момента резултатите от приложението на морфин, трамадол и бупренорфин са добри – постига се много бързо повлияване без данни за зависими поведения. Необходими са обаче данни от дългосрочни проучвания<sup>[33]</sup>.

## Противовъзпалителни агенти

Богат набор от различни модалности на проучване на ефектите на противовъзпалителни и имуномодулиращи средства са демонстрирали обещаващи начални резултати в лечението на ОКР както при деца, така и при възрастни<sup>[33]</sup>. За целта са изпитвани и/или са обект на изпитване понастоящем нестероидни противовъзпалителни медикаменти като Целекоксиб (за който се смята, че оказва невропротективен ефект посредством противодействие на процесите, продуциращи оксидативен стрес и невронална апоптоза)<sup>[62]</sup>, моноклонални антитела като Ритуксимаб, имуноглобулини като Октагам<sup>[33]</sup>. Има получени добри резултати, но и изследванията не са лишени от недостатъци. И тук литературата ще спечели от набирането на още данни.

### Никотин

Този природен алкалоид също е опитван в лечението на ОКР. До момента е проведено само едно проучване при само 5 участници и то е

довело до редукция в симптомите, особено компулсивните<sup>[63]</sup>. Смята се, че въздействието му е свързано с промяна в глутаматната и ГАМК-ергичната трансмисия с вторично въздействие върху ацетилахолиновите рецептори<sup>[64]</sup>. Въпреки началните позитивни резултати са необходими още висококачествени проучвания върху повече участници, а е налице и етичният въпрос за възможно възникване на зависимост, който също изисква агресивна.

Изброените терапевтични възможности са само малка част от проучваните варианти за повлияване. В процес на проучване или вече в употреба са още добавки и фитохимикали с предполагаем серотонинергичен механизъм на действие, литиеви соли, глицин, канабиноиди, N-ацетилцистеин, ламотрижин, топипирамат, рилузол, както и немедикаментозни методи на въздействие като транскраниална магнитна стимулация, дълбокотозъчна стимулация и хирургия (запазена само за неповлияемите и изключително тежки случаи).

Въпреки, както е видно, огромните изследователски усилия, които се влагат в намиране на средство за успешното повлияване на ОКР, резултатите до момента са най-малкото незадоволителни. Предвид очевидното терапевтично безсилие интерес представляват някои данни за възможни предиктори на терапевтичен отговор. Наличието на такива би могло да даде насоки кога, при кого, коя терапевтична модалност да се използва и така да се спестят време, страдание, излишно излагане на действието на лекарства и съпътстващия риск от странични ефекти, а не на заден план и финансово обременяване за пациента и здравните системи. Като възможни предикто-

ри са разглеждани многообразие от характеристики. Например, някои автори забелязват лош терапевтичен отговор както към поведенческа терапия, така и към СИСТ при пациенти с налични сексуални/религиозни обсеци без явни компулсии<sup>[65]</sup> и при тях би могло да се обмисли ранно добавяне на ниска доза антипсихотик<sup>[66]</sup>. По-добри са данните и за симптомите на събирателство<sup>[67]</sup>. Други обаче откриват подобна взаимовръзка със симптоми на симетрия/подредженост<sup>[33]</sup>. Ясно е, че колкото и привлекателна да изглежда подобна опция за индивидуализиране на терапията, за момента тя остава по-скоро желателна, отколкото реална. Сред останалите изследвани възможни предиктори за отговор към терапия в графа “лош” попадат:

- **Клинични характеристики** – ранна възраст на дебют; тежест на симптоматиката; лош инсайт; по-голям брой коморбидни заболявания; коморбидни РДР, агографобия или разстройството със социална тревожност; продължителност и хроничност за разстройството; продължителност на нелекуваното разстройството; слабо придържане към лечението; предшествваща липса на отговор към фармакотерапия; степен на нарушение във функционирането.
- **Социо-демографски характеристики** – мъжки пол; семейно положение без постоянен партньор; нисък социоекономичен статус; ниско ниво на образование.
- **Други** – фамилна анамнеза за ОКР; слабо терапевтично сътрудничество към лечение със СИСТ<sup>[6,9,33]</sup>.

Един от малкото фактори, за които е установена позитивна предиктив-

на стойност е ранният клиничен отговор към лечение със СИСТ<sup>[6]</sup>. Интересни данни в тази връзка са получени при изследвания върху когницията и по-специално когнитивния флексибилитет. Изглежда, когато той е запазен на добро ниво, може да се очаква добър терапевтичен отговор към КПТ, но слаб към СИСТ. И обратно – получен е добър отговор към СИСТ, когато е бил нарушен<sup>[68]</sup>. В случай че тези данни се потвърдят, биха могли да се ползват като терапевтичен ориентир<sup>[6]</sup>. ■

## Книгопис:

- Pitman RK, Pierre Janet on obsessive-compulsive disorder (1903). Review and commentary. Arch Gen Psychiatry 1987;44:226-32. doi: 10.1001/archpsyc.1987.1800150032015.
- Pitman RK. Obsessive-compulsive disorder in Western history. In Current Insights in Obsessive Compulsive Disorder. Edited by: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Oliver B, Chichester, UK: John Wiley and Sons; 1994:3-11.
- Ferraro M, Gabrielli F, Albano C, Fomaro S, Rizzato S, Mattei C et al. Obsessive-compulsive disorder and related disorders: a comprehensive survey. Ann Gen Psychiatry 2009;8:13. doi: 10.1186/1744-859X-8-13.
- Rachman SJ. Psychological treatment of anxiety: the evolution of behavior therapy and cognitive behavior therapy. Annu Rev Clin Psychol 2009;5:97-119. https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153635.
- Pittenger C. Pharmacotherapeutic strategies and new targets in OCD. Curr Top Behav Neurosci 2021;49:331-84. doi: 10.1007/978-1-4939-2004-2.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). 2013. https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 2008;165:1532-42. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.080202020.
- Stein DJ, Costa DL, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, et al. Obsessive-compulsive disorder. Nat Rev Dis Primers 2019;5:152. doi: 10.1038/s41572-019-0102-3.
- Mais-Divieses R, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shih M, Goodman WK, et al. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. Am J Psychiatry 2002;159:263-8. doi: 10.1176/appi.ajp.159.2.263.
- Fanot L, Savava L, Hoexter MJ, Miguel EC. Theoretical models of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): a perspective on future approaches. Revista De Medicina 2019;98(4):273-8. https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836/v98i4p273-278.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. 1993.
- Ferraro YA, Shavitt RG, Prado H, Fontenelle LF, Malavazzi DM, de Mathis MA, et al. Sensory phenomena associated with repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study of 1001 patients. Psychiatry Res 2012;197:253-258. doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.017.
- Olatunji BO, Ebesutani C, David B, Fan Q, McGrath PB. Disgust proneness and obsessive-compulsive symptoms in a clinical sample: structural differentiation from negative affect. J Anxiety Disord 2011;25:932-938. doi: 10.1016/j.janidis.2011.05.006.
- Simpson HB, Reddy YC. Obsessive-compulsive disorder for ICD-11: proposed changes to the diagnostic guidelines and specifiers. Braz J Psychiatry 2014;36(1):3-13. doi: 10.1590/1516-4446-2013-1229.
- Veale D, Freeston M, Krebs G, Heyman I, Sawicki P. Risk assessment and management in obsessive-compulsive disorder. Adv Psychiatric Treat 2009;15:332-43. https://doi.org/10.1192/apt.bp.107.004705.
- Pellegrini L, Malletti E, Rucci P, Casadei G, Maina G, Fineberg NA, et al. Suicide attempts and suicidal ideation in patients with obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2020;276:1001-21. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.115.
- Viswanath B, Narayanaswamy JC, Rajkumar RP, Chethan AV, Kandavel T, Math SB, et al. Impact of depressive and anxiety disorder comorbidity on the clinical expression of obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry 2012;53:775-82. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2011.10.008.
- Fontenelle LF, Mendlovicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:327-337 (2006). https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2005.11.001.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005;62:593-602. https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593.
- Geller D, Biederman J, Jones J, Park K, Schwartz S, Shapiro S, et al. Is the juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:420-7. https://doi.org/10.1097/00004583-199804000-00020.
- Ruzica AM, Stein DJ, Chu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Mol Psychiatry 2010;15(1):53-63. doi: 10.1038/mp.2008.94.
- Russell EJ, Fawcett JM, Mazmanian D. Risk of obsessive-compulsive disorder in pregnant and postpartum women: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2013;74:377-85. https://doi.org/10.4088/JCP.1207917.
- Sharma E, Thennarasu K, Reddy YCJ. Long-term outcome of obsessive-compulsive disorder in adults. J Clin Psychiatry 2014;75:1019-1027. doi: 10.4088/JCP.1308849.
- de Mathis MA, de Alvarenga P, Fumaro R, Torresan RC, Moraes I, Torres AR, et al. Gender differences in obsessive-compulsive disorder: a literature review. Rev Bras Psiquiatr (Sao Paulo Brazil) 1999;20(1):33-39. https://doi.org/10.1590/S1516-44462010100400014.
- Skoog P, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56(2):121-7. doi: 10.1001/archpsyc.56.2.121.
- Hollander E, Stein DJ, Kwon JH, Rowland C, Wong CM, Broatch J, et al. Psychosocial function and economic costs of obsessive-compulsive disorder. CNS Spectr 1998;3:49-58. https://doi.org/10.1017/S109285290007239.
- Bobes J, Gonzalez MP, Bascarran MT, Arango C, S. aiz PA, Bouzon N. Quality of life and disability in patients with obsessive compulsive disorder. Eur Psychiatry 2001;16:239-45. https://doi.org/10.1016/S0924-6460(01)00571-5.
- Hazari N, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G. Neuroimaging findings in obsessive-compulsive disorder: A narrative review to elucidate neurobiological underpinnings. Indian Journal of Psychiatry 2016;61(1):59-69. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry.525.16.
- Yan J, Qiu L, Wang M, Cui Y, Li Y. The efficacy and neural correlates of ERP-based therapy for OCD & TS: a systematic review and meta-analysis. J Integ Neurosci 2022;21(3):97. doi: 10.31083/jin2020397.
- Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestled G, Simpson HB. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 2007;164(7):7-53.

- Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. Mol Psychiatry 2009;15:850-5. doi: 10.1038/mp.2009.50.
- van Rosseel PJ, Grassi G, Aboujaoude EN, Menchin JM, Ameringer MW, Rodriguez CI. Treatment-resistant OCD. Pharmacotherapies in adults. Comprehensive Psychiatry 2023;120:152332. https://doi.org/10.1016/j.compsych.2022.152332.
- Saemmer GM, Altman DG, Rajagopal S, Galley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). Cochrane Database Syst Rev 1,2008. CD001765. doi: 10.1002/14651858.CD001765.pub3.
- Isaev Y, Jakubovski E, Bartley CA, Pittenger C, Bloch MH. Early onset of response with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2016;77(5):e605-11. doi: 10.4088/JCP.14r0758.
- da Conceicao Costa DL, Shavitt RG, Castro Cesar RC, Joaquin MA, Borcato S, Valerio C, et al. Can early improvement be an indicator of treatment response in obsessive-compulsive disorder? Implications for early-treatment decision-making. J Psychiatr Res 2013;47(11):1700-7. doi: 10.1016/j.jpsychres.2013.07.006.
- Greist JH, Bandelow B, Hollander E, Marazziti D, Montgomery SA, Nutt DJ, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. CNS Spectr 2003;8:7-16. doi: 10.1017/S1092852900006908.
- Pittenger C, Bloch MH. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am 2014;37(3):375-391. doi: 10.1016/j.psc.2014.05.006.
- Saeed SA, Pastic IS, Santos MG. Treatment augmentation strategies for OCD: a review of 8 studies. Current Psychiatry 2022;21(4):39-46. doi: 10.12788/cp.0231.
- Albert U, Carmassi C, Corsi F, De Cori D, Di Nicola M, Ferrari S, et al. Role and clinical implications of atypical antipsychotics in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, trauma-related, and somatic symptom disorders. Int Clin Psychopharmacol 2016;31:249-58. doi: 10.1097/YIC.0000000000000127.
- Ducasse D, Boyer L, Michel P, Loundou A, Macgregor A, Micolau-Franchi J-A, et al. D2 and D3 dopamine receptor affinity predicts effectiveness of antipsychotic drugs in obsessive-compulsive disorders: a metaregulation analysis. Psychopharmacology 2014;231(18):3765-70. https://doi.org/10.1007/s00213-014-3516-3.
- Kaluff AV, Stewart AM, Song C, Berridge KC, Graybiel AM, Fennell JC. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. Nat Rev Neurosci 2015;17:45-59. doi: 10.1038/nrn.2015.8.
- Yousefzadeh F, Sahebzamani E, Sadri A, Mortezaei A, Aqamalei A, Mortazavi SH, et al. 5-Hydroxytryptophan as adjunct therapy in treatment of moderate to severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind randomized trial with placebo control. Int Clin Psychopharmacol. 2020;35(5):254-62. doi:10.1097/YIC.0000000000000321.
- Mowla A, Ghaedsharaf M. Pregabalin augmentation for resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo-controlled clinical trial. CNS Spectr 2020;25(4):552-6. doi:10.1017/S1092852919001500.
- Laroche DG, Gaillard A. Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in schizophrenia patients under Atypical 2 Antipsychotics (APAs): review and hypotheses. Psychiatry Res 2016;246:119-28. doi: 10.1016/j.psychres.2016.09.031.
- Maraone A, Tarsitani L, Pinucci I, Pasquini M. Antiglutamatergic agents for obsessive-compulsive disorder: Where are we now and what are possible future prospects? World J Psychiatry 2021;11(9):568-80. doi: 10.5498/wjpw.v11.9.568.
- Bloom FE, Morales M. The central 5-HT3 receptor in CNS disorders. Neurochem Res 1998;23(5):653-9. https://doi.org/10.1023/A:1022486705184.
- Pallanti S, Bernardi S, Antonini S, Singi N, Hollander E. Ondansetron augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a preliminary, single-blind, prospective study. CNS Drugs 2009;23(12):1047-55. https://doi.org/10.2165/11530240-000000000-00000.
- Madsen MK, Fisher PM, Bumester D, Dyszgaard A, Stenbaek DS, Kristiansen S, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. Neuropsychopharmacology 2019;44:1328-34. doi: 10.1038/s41386-019-0324-9.
- Connolly JJ, Glessner JT, Elia J, Hakonson H. ADHD & pharmacotherapy: past, present and future: a review of the changing landscape of drug therapy for attention deficit hyperactivity disorder. The Innov Regul Sci 2015;49(5):632-42. doi: 10.1177/1748479015599811.
- Marinova Z, Chuang DM, Fineberg N. Glutamate-modulating drugs as a potential therapeutic strategy in obsessive-compulsive disorder. Curr Neuropharmacol 2017;15:977-95. doi: 10.2174/15701591591566170320104237.
- Parsons CG, Danysh W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. Neuropharmacology 1999;38:735-67. doi: 10.1016/S0028-3908(99)00019-2.
- Rodriguez CI, Kegelles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermees D, et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 2013;38:2475-83. doi: 10.1038/npp.2013.165.
- Doitman NH, Shuster L, Heston G, Weissman A, Lu WY, Cheng H-W, et al. The use of dextromethorphan to treat negative self-directed scratching, biting, or chewing in dogs with allergic dermatitis. J Vet Pharmacol Ther 2004;27(2):99-104. https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00545.x.
- Katime MC, Janski AM, Zaramski CF, Nagle P, Palanca BJ, Conway CR. Ketamine and its novel oxide: the evolution of NMDA receptor antagonists as antidepressant agents. J Neurosci 2020;41(2):116778. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4167-20.2017.
- Nagle P, Palanca BJ, Gott B, Brown F, Barnes L, Nguyen T, et al. A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression. Sci Transl Med 2021;13(597):eab11376. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.a11376.
- Pi R, Li W, Lee NT, Chan HH, Pu Y, Chan LN, et al. Minocycline prevents glutamate-induced apoptosis of cerebellar granule neurons by differential regulation of p38 and Akt pathways. J Neurochem 2004;91:1219-30. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02796.x.
- Traynor BJ, Brujin L, Conwell R, Beal F, O'Neill G, Fagan SC, et al. Neuroprotective agents for clinical trials in ALS: a systematic assessment. Neurology 2006;67:2195-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000223353.34006.54.
- Mico J-A, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin: is it a therapeutic target in anxiety. CNS Drugs 2012;26(8):637-48. https://doi.org/10.2165/11634510-000000000-00000.
- Murrin LC, Coyle JT, Kuhar MJ. Striatal opiate receptors: pre- and postsynaptic localization. Life Sci 1980;27(13):1175-83. doi: 10.1016/0024-3205(80)90469-5.
- Koran LM, Gamel NN, Choung HW, Smith EH, Aboujaoude EN. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. J Clin Psychiatry 2005;66(4):12026. PMID: 15816795.
- Song D, Feng Y, Wang L, Shen J, Li Y, Fan C, et al. COX-2 inhibition rescues depression-like behaviors via suppressing glial activation, oxidative stress and neuronal apoptosis in rats. Neuropharmacology 2019;160:107779. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107779.
- Lundberg S, Carlsson A, Norfeldt P, Carlsson ML. Nicotine treatment of obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:1195-9. doi: 10.1016/j.pnpb.2004.06.014.
- Mansvelder HD, Keith JR, McGehee DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. Neuron 2002;33:905-19. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00625-6.
- Starcevic V, Brakoulias V. Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder: are they relevant for treatment? Aust N Z J Psychiatry 2008;42:651-61. https://doi.org/10.1080/004670802203442.
- Pampaloni I, Marriott S, Pessina E, Fisher C, Govenor A, Mohamed H, et al. The global assessment of OCD. Comprehensive Psychiatry 2022;118:152342. https://doi.org/10.1016/j.compsych.2022.152342.
- Bloch MH, Bartley CA, Zipperer L, Jakubovski E, Landeros-Weisenberger A, Pittenger C, et al. Meta-analysis: hoarding symptoms associated with poor treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. Mol Psychiatry 2014;19(9):1025-30. doi: 10.1038/mp.2014.50.
- D'Alicante DC, Diniz JB, Fossaluza V, Balisuzzo MC, Lopes AC, Shavitt RG, et al. Neuropsychological predictors of response to randomized treatment in obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012;39(2):310-7. doi: 10.1016/j.pnpb.2012.07.002.
- Fontenelle L, Marques C, Engelhardt E, Versiani M. Impaired set-shifting ability and therapeutic response in obsessive-compulsive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001;13(4):508-10. doi: 10.1176/jnp.13.4.508.