

Farmakoterapie obsedantně kompulzivní poruchy

MUDr. Jiřina Kosová

Psychiatrické centrum Praha

První volbou v léčbě obsedantně kompulzivní poruchy (OCD) jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SRI). Jednotlivý lék volíme podle spektra nežádoucích vedlejších účinků. Pro dostatečnou terapeutickou odpověď jsou nutné vysoké dávky a delší doba podávání. U respondérů bychom měli pokračovat ve stejné dávce minimálně po dobu 1–2 let, u pacientů s perzistujícími příznaky či mnohočetnými relapsy v anamnéze by měla být léčba celoživotní. Pokud nedosáhneme odpovědi při podávání prvního, nasadíme druhý inhibitor zpětného vychytávání serotoninu. Po opakovaném terapeutickém neúspěchu nasazujeme klomipramin, popřípadě venlafaxin. U non-respondérů a parciálních respondérů použijeme k augmentaci na prvním místě atypická antipsychotika.

Klíčová slova: obsedantně kompulzivní porucha (OCD), farmakoterapie, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SRI), nežádoucí účinky, augmentace.

Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder

Serotonine reuptake inhibitors (SRIs) are the first line of drugs in treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). Choice of SRI is determined by the side effect profile. High doses and longer trials are needed for adequate response. In responders, SRIs have to be continued in the same doses for a minimum of 1-2 years and may be lifelong in those with persistent symptoms and in those with multiple relapses. If the first SRI trial fails to elicit response, successive SRI trials have to be considered. Failure to respond to multiple SRI trials should lead to trials with clomipramine first and venlafaxine later. In non-responders and partial responders, atypical antipsychotic agents are the first-choice augmenting drugs.

Key words: obsessive compulsive disorder, pharmacotherapy, serotonine reuptake inhibitors, side effects, augmentation.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10 (1): 31–35

Specifika léčby OCD

Příznaky obsedantně kompulzivní poruchy (OCD) odpovídají především na léčbu kombinací antidepressiv a kognitivně behaviorální terapie. Budeme-li se pro potřeby tohoto článku držet jen farmakologické části, jsou účinnými prostředky hlavně léky ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SRI). Přestože jsou tato antidepressiva léčbou první volby, jsou efektivní jen u 40–60 % pacientů a málokdy dosáhneme remise (1). Tyto výsledky jsou ještě smutnější, když si uvědomíme, že úspěch léku u OCD je obvykle hodnocen jako terapeutická odpověď, což bývá jen 25–35 % redukce symptomů. To je sice pro mnoho pacientů výrazný úspěch, ale celkově nedostatečný.

Léčba OCD má svá specifika, se kterými musíme být obeznámeni ještě před výběrem léku a o kterých vždy musíme informovat i pacienta, protože od něj budeme potřebovat co nejvyšší spolupráci. Jedná se hlavně o nutnost podávat vyšší dávky než například při léčbě deprese. Podle řady studií pak příznaky odpovídají lépe, například u fluoxetinu, paroxetinu a sertralínu. Na druhou stranu tomu tak zase nebylo ve studiích u klomipraminu, fluvoxaminu a citalopramu. Přes tyto rozdílné výsledky se však ve všech doporučeních (guidelines) dospělo ke konsenzu o nutnosti podávání vyšších dávek (souhrn – 2). Doporučená rozmezí u nejčastěji používaných léků jsou v tabulce 1.

Dalším specifikem při léčbě OCD je opožděný nástup účinku léčby. První zlepšení můžeme vidět po 6–8 týdnech a maximální výsledek většinou až po 10–12 týdnech (při postupném zvyšování medikace by to mělo být alespoň po 4–6 týdnech podávání maximálních tolerovaných dávek). Obojí vyžaduje velkou dávku trpělivosti jak od pacienta, tak terapeuta, protože právě v tomto období dochází k nejvíce chybám – předčasným přerušením léčby, chaotickým změnám podávaných léků ještě před tím, než mohly cokoliv ukázat, minimálně k poklesu motivace a spolupráce (3).

Protože při vysazení medikace po roce léčby dochází až u 90 % pacientů k relapsu (4), je dlouhodobá a někdy i celoživotní léčba nutností (5).

Více než 35 % pacientů přes veškeré snahy nereaguje na léčbu dostatečně. Mezi nejčas-

tější prediktory, popisované v souvislosti se zhoršenou terapeutickou odpovědí, patří vyšší frekvence a intenzita příznaků, přítomnost očištných a „hromadících“ rituálů, pozitivní rodinná anamnéza, výskyt psychické poruchy na ose II (hlavně poruchy osobnosti), vznik v mladším věku, delší trvání a chronicita, vyšší počet hospitalizací a přítomnost tikové poruchy (6).

Dalším častým problémem u OCD jsou frekventované zbytkové příznaky (i u pacientů, kteří na běžnou léčbu odpovídají dobře) a v neposlední řadě i komorbidní symptomy, se kterými je také nutno při léčbě počítat.

Léčba SRI

Používáme *klomipramin*, který kromě serotoninu blokuje i zpětné vychytávání noradrenalinu

Tabulka 1. Počáteční a optimální dávkování při farmakologické léčbě OCD

Lék	Počáteční dávka (mg)	Optimální rozmezí (mg)
fluoxetin	20	40–80
sertralin	50	150–200
paroxetin	20	40–60
fluvoxamin	50	200–300
klomipramin	25	150–250
citalopram	20	40–80
escitalopram	10	20–30
venlafaxin	37,5	225–300

a dopaminu, masivně využíváme v léčbě OCD od 60. let minulého století. Jeho účinnost v porovnání s placebem i s jinými tricyklickými antidepresivy je signifikantní, například podle nejznámějších studií průměrně dochází k poklesu intenzity symptomatologie dle škály Y-BOCS (Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale) o 38 % a 44 % na klomipraminu v porovnání s placebem, kde klesly symptomy jen o 3 % a 5 % (7). Jeho užívání je ale spojeno s nežádoucími účinky anticholinergními, antihistaminergními a antiadrenergními.

SSRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) mají srovnatelnou účinnost a obecně méně nežádoucích účinků, čímž se u OCD stávají léky volby, ale také nemusí být tolerovány všemi pacienty. Vzájemně se od sebe liší svými vedlejšími účinky a biologickým poločasem.

Podle nedávné metaanalýzy 17 studií s celkem 3097 pacienty jsou po 6 až 13 týdnech podávání SSRI jako skupina účinnější než placebo (8). Významný rozdíl v účinnosti mezi jednotlivými SSRI se opět neukázal. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zmiňovány nauzea, bolesti hlavy a insomnie.

Výběr SRI

Na rozdíl od některých přímých srovnání, metaanalýzy (9–13) ukazují poněkud vyšší účinnost klomipraminu oproti SSRI, ale samozřejmě za cenu horších nežádoucích účinků (sedace, anticholinergní efekt, snížení záchvatového prahu ve vyšších dávkách atd.). Pro relativně srovnatelnou účinnost, lepší akceptovatelnost a tolerabilitu jsou tak léčbou volby SSRI. Mezi nimi si vybíráme podle spektra nežádoucích účinků a podle komorbidních symptomů konkrétního pacienta (14). Kromě těchto do určité míry specifických symptomů není jedno

antidepresivum ze skupiny SSRI výhodnější než jiné. Nejčastější nežádoucí účinky jsou shrnuty v tabulce 2 (volně podle 2).

Dále volíme podle lékových interakcí. Paroxetin a fluoxetin jsou silnými inhibitory CYP 2D6, takže zvyšují plazmatické koncentrace většiny antipsychotik, betablokátorů a některých antiarytmik (15, 16). Fluvoxamin inhibuje izoenzym CYP 1A2 a může tak zvyšovat hladinu olanzapinu a klozapinu. Sertralin, citalopram a escitalopram mají poněkud menší lékové interakce a jsou preferovány u pacientů léčených pro komorbidní poruchu somatickou či psychickou i další medikací (14).

Po selhání prvního SSRI

Nejlepší strategií při selhání prvního léku je změnit ho za jiný ze stejné skupiny (17), protože často dochází ke zlepšení až na druhém SSRI (18). Když selže i druhý či třetí pokus, je další obvyklou volbou klomipramin či venlafaxin. Nasazení nového léku provádíme buď po předchozí wash-out periodě, která by měla být 2–4 týdny, nebo zkříženě postupně s pomalým vysazováním předchozí medikace v průběhu 2–3 týdnů (déle po fluoxetinu). První možnost sice snižuje riziko výskytu nežádoucích účinků a serotoninového syndromu, ale je velice pomalá; při druhém způsobu musíme být velice opatrní se zvyšováním dávky (19, 20).

Léčba zbytkových příznaků

Většina pacientů nedosáhne úplné úzdravy, v takových případech probíhající léčbu SRI augmentujeme, změna na jiné antidepresivum při parciální odpovědi nebývá doporučována. Nejvíce dat máme u augmentace antipsychotiky (podobně jako při léčbě rezistentních OCD – viz dále). U špatných respondérů jsou efektivní atypická antipsychotika i při nepřítomnosti ko-

morbidní tikové či schizotypální poruchy (21). Risperidon je nejenom první volbou augmentace u rezistentních OCD, ale i u částečných respondérů na SRI (15, 22). Klonazepam je také účinným augmentačním činidlem, zvláště z něj mohou profitovat pacienti s vysokým stupněm úzkosti a agitovanosti (2, 23).

Refrakterní OCD

O refrakterní (rezistentní) OCD hovoříme tehdy, pokud nedojde k významnému zlepšení symptomatologie po adekvátní léčbě farmaky a kognitivně-behaviorální terapií. Adekvátní léčba by měla představovat minimálně období 10–12 týdnů podávání maximální tolerované dávky klomipraminu nebo SSRI, popřípadě minimálně 20–30 hodin expozic + zábrany odpovědi v KBT. Takto dlouhé intervaly jsou pro ověření účinnosti léku nutné, protože přibližně 20 % pacientů reaguje na antidepresivum až po 8 týdnech podávání, a stejný počet dokonce až na druhý zkoušený SRI. Někteří autoři se přiklání ještě k delšímu čekání a tvrdí, že v prvních 10–12 týdnech se dostavuje iniciální odezva a maximální odpovědi se dočkáme třeba i po půl roce a déle.

Augmentace

Tato strategie je jednou z možností u pacientů, kteří nereagují na primární léčbu dostatečně či vůbec. Jedná se o přidání další látky k již podávanému antidepresivu, která by posílila účinek ovlivněním jiného neurotransmiterového systému či jiného serotoninového receptoru. Je dobře známo, že serotonergní a dopaminergní neurotransmiterové systémy mají v CNS komplexní interakce. Podání dopaminergních antagonistů k inhibitorům reuptake serotoninu bylo popsáno jako účinné (24).

Poprvé byl k augmentaci použit **haloperidol**, který byl efektivní hlavně u OCD s komorbidní tikovou poruchou. Vzhledem k možnosti extrapyramidových vedlejších účinků by léčba měla začínat velmi nízkými dávkami, např. 0,25–0,5 mg haloperidolu s pomalou titrací na 2–4 mg. Série úspěšných kazuistických pozorování byla popsána u OCD pacientů (s tikovou poruchou či bez ní) po augmentaci serotonergních látek dalším antipsychotikem – **pimozidem** (22).

Snad nejčastěji byl k augmentaci použit **risperidon**, a to s velmi dobrými výsledky i při nízkých dávkách (25). Risperidon byl dobře tolerovaný, vyjma lehké přechodné sedace na počátku a mírné zvýšené chuti k jídlu (26).

Rovněž přidání **olanzapinu** vedlo ke zlepšení u pacientů nedostatečně reagujících na léčbu

Tabulka 2. Nežádoucí účinky SSRI a venlafaxinu

Lék	Nežádoucí účinky
fluoxetin	nauzea, průjem, dyspepsie, anorexie, bolest hlavy, nespavost, úzkost, agitovanost, třes, akathisie, astenie, zívání, pocení, opožděná ejakulace, poruchy erekce, anorgasmie
sertralin	nauzea, průjem, dyspepsie, bolest hlavy, somnolence, nespavost, závratě, zívání, opožděný orgasmus, pokles libida, třes
paroxetin	nauzea, zvracení, bolest hlavy, nespavost, sedace, závratě, třes, sucho v ústech, zácpa, pokles chuti k jídlu, astenie, malátnost, pocení, neklid, opožděná ejakulace, anorgasmie, snížení libida
fluvoxamin	nauzea, bolest hlavy, nespavost, somnolence, závratě, sucho v ústech, astenie, pocení, nervozita, zácpa
citalopram	nauzea, průjem, bolest hlavy, nespavost, somnolence, závratě, pocení, únava, opožděná ejakulace
escitalopram	nauzea, bolest hlavy, nespavost, závratě, pocení, únava
venlafaxin	nauzea, zácpa, bolest hlavy, nespavost, somnolence, závratě, sucho v ústech, astenie, pocení, nervozita, zvýšení krevního tlaku, snížení libida, opožděná ejakulace

fluvoxaminem (27) či paroxetinem. U druhého jmenovaného léku přidání olanzapinu neměnilo plazmatické hladiny paroxetinu a kombinace byla dobře snášena (28, 29).

Při augmentaci **quetiapinem** poukazují dřívější práce na dobrý efekt (např. 30), pozdější placebo kontrolované studie se poněkud ve výsledcích různí (31–33). Denys a spol. (2007) zkoumali ve dvojitě slepé, placebo kontrolované studii u 102 pacientů, zda typ a dávka SRI má vliv na výsledek augmentace quetiapinemem. Augmentace byla účinná (ve srovnání s přidáním placebo) hlavně u klomipraminu, fluoxetinu a fluvoxaminu. U pacientů, kde před augmentací byla podávána nižší dávka anti-depresiva, byla augmentace efektivnější (34).

Existuje i otevřená studie s **amisulpridem** (200–600 mg) přidáním k SRI u 20 rezistentních OCD pacientů, která má dobrý výsledek (35).

Bloch a spol. (2006) provedli u OCD pacientů rezistentních na serotonergní antidepresiva metaanalýzu studií zabývajících se augmentací pomocí antipsychotik, do které zařadili 278 pacientů. Jako kritérium zlepšení stanovili 35% redukcí ve škále Y-BOCS. Na augmentaci antipsychotiky odpověděla zlepšením asi 1/3 pacientů, naprosto jasná byla účinnost haloperidolu a risperidonu, méně přesvědčivá pak quetiapinu a olanzapinu (36).

V kazuistických sledováních byl dále popsán příznivý efekt augmentace **trazodonem** (5-HT₂ blokátor se slabým účinkem na zpětné vychytávání serotoninu) a 5-HT prekurzorem – **tryptofanem**; nebo **klonazepamem**. Další zpočátku slibné látky nakonec v kontrolovaných studiích zklamaly, například **bupiron** či **lithium**. Velkým problémem augmentačních strategií může být návrat symptomů po jejich přerušení (souhrně v 37).

Jiné farmakologické strategie

Podávání **venlafaxinu** vedlo v dávkách 225–350 mg denně ke srovnatelnému výsledku jako podávání klomipraminu (150–225 mg), po venlafaxinu bylo méně nežádoucích účinků (38). Venlafaxin může být velmi nápomocný také u refrakterních pacientů (39, 40).

Koran a spol. (2005) zkoušeli u 15 terapeuticky naivních a 15 terapeuticky zkušených pacientů **mirtazapin** (na počátku 30 mg a po 2 týdnech 60 mg na den). Po 12 týdnech byli respondéři (celkem 53,3% pacientů, kteří dosáhli nejméně 25% poklesu ve Y-BOCS) randomizováni k pokračování v medikaci mirtazapinem nebo placebo na dalších 8 týdnů. Zde byl za dvojitě slepých podmínek také mirtazapin účinnější (41).

V randomizované dvojitě slepé, placebo kontrolované studii bylo srovnáváno použití **intravenózního klomipraminu** s perorální formou u 15 rezistentních pacientů. Na intravenózní aplikaci zareagovalo již po 4,5 dnech šest ze sedmi pacientů, u perorální formy se efekt objevil jen u jednoho pacienta z osmi. Na následnou léčbu perorálním klomipraminem reagovali lépe ti pacienti, kteří dostali nejprve 14 infuzí se stejným lékem (42).

Specifická část k léčbě refrakterních obsedantních pacientů může zareagovat na podávání **IMAO**, například s tzv. symetrickými obsesemi (43).

Se střídavým úspěchem byly zkoušeny i další látky v monoterapii OCD, výsledky ale rozhodně nejsou nijak povzbudivé. Například **trazodon**, který vypadal slibně v kazuistikách a otevřených sledováních, selhal ve dvojitě slepé, placebo kontrolované studii (44). Velmi podobně na tom byly i práce týkající se **bupironu** (45), **clonidinu** (46) a **clonazepamu** (47).

Z látek, které ovlivňují sekundární messengerové systémy, byl za dvojitě slepých, kontrolovaných, zkřížených podmínek zkoušen **inositol** (N=13) a ve srovnání s placebo došlo k výraznému poklesu symptomů podle škály Y-BOCS (48).

Zajímavým pro léčbu OCD by mohl být například **riluzol** (původně neuroprotektivum pro pacienty s amyotrofickou laterální sklerózou), který inhibuje uvolňování glutamátu, inaktivuje napěťový sodný kanál v korových neuronech a blokuje zpětné vychytávání kyseliny gamaaminomáselné (49).

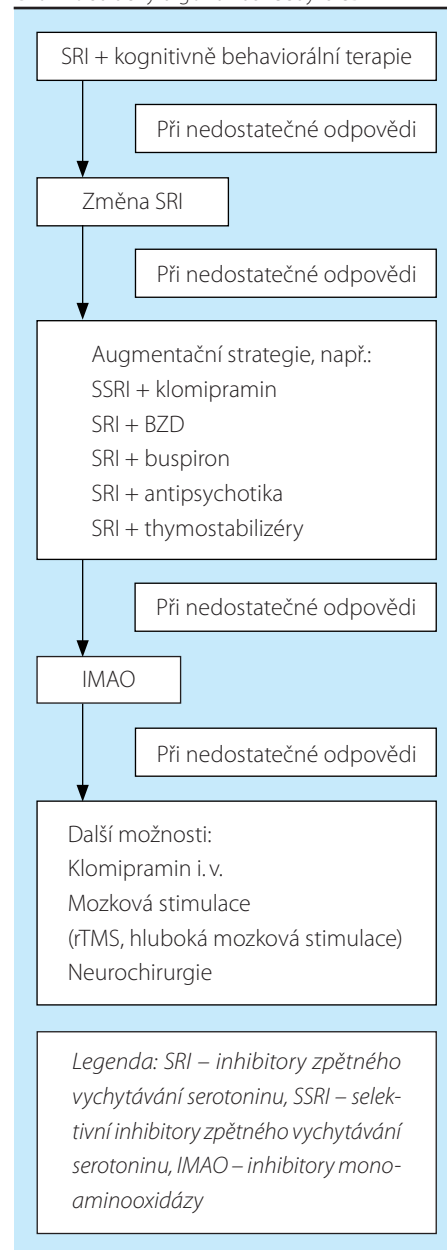
Závěr

U 40–60% pacientů nedochází k dostatečné redukci příznaků, či úplnému vymizení příznaků. Proto jsou hledány jiné cesty, například použití psychofarmak, která kromě serotoninu ovlivňují i další neurotransmiterové systémy nebo sekundární posly. Současných možností, jak ovlivnit rezistentní symptomatologii, ale není mnoho, v podstatě můžeme zkusit změnit antidepresivum, augmentovat jej, nebo použít nějakou jinou léčebnou strategii. Nejvyššího poklesu symptomů a delšího udržení efektu ale můžeme dosáhnout jen kombinací farmakoterapie a KBT (50). Stručný algoritmus léčby OCD je uveden v grafu 1.

Literatura

- Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, et al. Zohar and the International Treatment-Refractory OCD Consortium: Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definition. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 181–191.
- Math SB, Janardhan Reddy YC. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Clinical Practice*, 2007; 61(7): 1188–1197.

Graf 1. Stručný algoritmus léčby OCD



3. Dell’Osso B, Altamura AC, Mundo E, et al. Diagnosis and treatment of obsessive-compulsive disorder and related disorders. *International Journal of Clinical Practice* 2007; 61 (1): 98–104.

4. Pato PT, Zohar-Kadouch RC, Zohar J, et al. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1521–1525.

5. Kaplan A, Hollander E. A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Services* 2003; 54(8): 1111–1118.

6. Pigott TA, Seay S. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int Rev Psychiatry* 1997; 9: 133–147.

7. Clomipramine Collaborative Study Group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 730–738.

8. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive-compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev* Jan 2008; 23(1): CD001765.

9. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 53–60.

10. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 309–317.
11. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder: a meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 424–443.
12. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, et al. Which SSRI? A meta-analysis of Pharmacotherapy Trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1919–1928.
13. Stein DJ, Spadacni E, Hollander E. Metaanalysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 11–18.
14. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, et al. Zohar and the International Treatment-Refractory OCD Consortium: Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definition. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 181–191.
15. Fineberg NA a Gale T. Evidence-based pharmacological treatment for obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107–129.
16. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 102.
17. McDonough M, Kennedy N. Pharmacological management of obsessive compulsive disorder: a review for clinicians. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10: 127–137.
18. Hollander E, Bienstock CA, Koran L. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl. 6): 20–29.
19. Stein DJ. Obsessive – compulsive disorder. *Lancet* 2002; 360: 397–405.
20. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1046–1051.
21. Sareen J, Kirschner A, Lander M, et al. Do antipsychotics ameliorate or exacerbate Obsessive Compulsive Disorder symptoms? A systematic review. *J Affect Disord* 2004; 82: 167–174.
22. Keunemam RJ, Pokos V, Weerasundera R, et al. Antipsychotic treatment in obsessive-compulsive disorder: a literary review. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 336–343.
23. Leonard H, Topol D, Bukstein O. Clonazepam as an augmenting agent in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 792–794.
24. Kaplan A, Hollander E. A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Services* 2003; 54(8): 1111–1118.
25. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794–801.
26. Erzegovesi S, Guglielmo E, Siliprandi F, et al. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15(1): 69–74.
27. Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, et al. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): A 12-week open trial. *Psychiatry Research* 2000 OCT 30; 96(2): 91–98.
28. D'Amico G, Cedro C, Muscatello MR, et al. Olanzapine augmentation of paroxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Progres in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2003; 27: 619–623.
29. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen R, et al. Augmentation of SSRI response in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatr* 2004; 65: 565–568.
30. Denys D, Van Megen H, Westenberg H. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: An open-label study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002; 63(8): 700–703.
31. Denys D, de Geus F, van Megen HJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psych* 2004; 65: 1040–1048.
32. Fineberg NA a Gale T. Evidence-based pharmacological treatment for obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107–129.
33. Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, et al. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study: *BMC Psychiat* 2005; 5(1): 5.
34. Denys D, Fineberg N, Carey PD, et al. Quetiapine addition in obsessive-compulsive disorder: is treatment outcome affected by type and dose of serotonin reuptake inhibitors? *Biol Psychiatry* Feb 1 2007; 61(3): 412–414.
35. Metin Ö, Yazici K, Tot S, et al. Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacology* 2003; 18(6): 463–467.
36. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, et al. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* Jul 2006; 11(7): 622–632.
37. Kosová J, Praško J. Obsedantně kompulzivní porucha. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C – Eds. *Postupy v léčbě psychických poruch*. Academia Medica Praagensis 2006; 233–246.
38. Albert U, Aguglia E, Maina G, et al. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002; 63(11): 1004–1009.
39. Ravizza L, Albert U, Ceregato A. Venlafaxine in OCD. Presented at the International Obsessive-Compulsive Disorder Conference. Sardinia: Italy, Mar 29 to Apr 1, 2001.
40. Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, et al. Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(5): 546–550.
41. Koran LM, Gamel NN, Choung HW, et al. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(4): 515–520.
42. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: A placebo-controlled study. *Archives-of-General-Psychiatry* 1998; 55(10): 918–924.
43. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, et al. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154(9): 1261–1264.
44. Pigott TA, L'Heureux F, Rubenstein CS. A controlled trial of clonazepam augmentation in OCD patients treated with clomipramine or fluoxetine. Abstract presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association: Washington DC, May 4, 1992.
45. Pato PT, Pigott TA, Hill JL, et al. Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 127–129.
46. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacology* 1992; 12(6): 420–430.
47. Hollander E, Kaplan A, Stahl SM. A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4(1): 30–34.
48. Fux M, Levine J, Aviv A, et al. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153(9): 1219–1221.
49. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open label trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 424–428.
50. Kosová J. Obsedantně kompulzivní porucha. In: Höschl, Libiger, Švestka Eds. *Psychiatrie Praha: Tigris* 2002; 494–500.

MUDr. Jiřina Kosová

Psychiatrické centrum Praha

Ústavní 91, 181 03 Praha 8-Bohnice

kosova@pcp.lf3.cuni.cz
