

Nové trendy v léčbě obsedantně kompulzivní poruchy

MUDr. Pavla Stopková, Ph.D.

Národní ústav duševního zdraví, Klecany
3. lékařská fakulta UK Praha

Článek přináší rekapitulaci postupů používaných v léčbě obsedantně kompulzivní poruchy a přehled nových terapeutických strategií této závažné poruchy, a to v oblasti farmakoterapie, psychotherapie, stimulačních a neurochirurgických metod. Dlouhodobě je v léčbě obsedantně kompulzivní poruchy dobře dokumentovaná účinnost podávání antidepresiv inhibujících vychytávání serotoninu (SSRI). K dispozici je stále více informací o efektivitě augmentace antidepresiv atypickými antipsychotiky. Slibně se rozvíjející oblast farmakoterapie této závažné poruchy představují léky ovlivňující glutamátergní dráhu. Psychotherapií s nejlépe prokázanou účinností je kognitivně behaviorální psychotherapie, jako účinný se jeví i nový způsob poskytování této psychotherapie pomocí internetu a on-line modulů. Novým přístupem v psychotherapii obsedantně kompulzivní poruchy je Akceptace Commitment Therapy, Terapie přijetí a závazku. V poslední době se věnuje více pozornosti také práci s akomodací příznaků rodinou pacienta. Další možnosti léčby představují stimulační metody, jako je repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a transkraniální stimulace přímým proudem (tDCS). Pro pacienty rezistentní na léčbu může přinášet účinnou alternativu léčby neurochirurgie s možností provedení ablativních zákroků nebo hluboké mozkové stimulace.

Klíčová slova: obsedantně kompulzivní porucha, SSRI, augmentace, glutamát, kognitivně behaviorální terapie, stimulace, neurochirurgie

Novel trends in treatment of obsessive-compulsive disorder

The aim of this paper is to summarize current treatments of obsessive-compulsive disorder (OCD) and to describe novel therapeutical strategies in the fields of pharmacotherapy, psychotherapy, stimulation, and neurosurgery. The use of SSRI antidepressants has a well documented efficacy and growing evidence supports augmentation of SSRI with atypical antipsychotics. A promising but not yet established field is represented by glutaminergic modulators. Cognitive behavioral psychotherapy (CBT) is the most effective psychotherapy and evidence supports also the use of remote CBT – computer-based and on-line CBT. Acceptance Commitment Therapy introduces a promising approach in the field of psychotherapy. More attention is focused on the role of the family in the treatment of OCD symptoms. Other treatment modalities are represented by stimulation methods – rTMS and tDCS. Neurosurgery with ablative procedures or deep brain stimulation provides an alternative for treatment refractory patients.

Key words: obsessive-compulsive disorder, SSRI, augmentation, glutamate, cognitive-behavioral therapy, stimulation, neurosurgery

Úvod

Obsedantně kompulzivní porucha (OCD) je charakterizovaná přítomností obsesí a kompulzí. Obsese jsou rekurzivní intrusivní myšlenky, impulzy nebo představy, které jsou hodnocené jako nevhodné nebo nepřiměřené a vedou k rozvoji úzkosti, napětí nebo nepohody. K jejich neutralizaci nebo prevenci pacient provádí kompulze, tedy opakuje více nebo méně zjevné specifické chování nebo myšlenkovou činnost, často podle přesných pravidel. Kompulze napětí, úzkost nebo nepohodu spojenou s obsesemi snižují. Pacienti mohou mít pouze obsese nebo kompulze, nebo nejčastěji oboje.

OCD je relativně častá nemoc, s celoživotní prevalencí mezi 1–3%. Pacienta zneschopňuje a výrazně omezuje jeho život, potíže nemocného znamenají velké břímě pro celou jeho rodinu a blízké a jsou spojené s vysokou socio-

ekonomickou zátěží. Jedná se o dlouhodobou poruchu, čtvrtina pacientů zažívá období zhoršených příznaků střídaná období zlepšení. Léčba pacientů mnohdy není optimální. Podle údajů ze zahraničí je průměrná doba od první manifestace potíží do zahájení léčby 8 let, méně než 40% pacientů dostává léčbu specifickou pro OCD a méně než 10% nemocných je léčeno podle postupů medicíny založené na důkazech. U většiny pacientů není ani správná léčba optimální, po jejím nasazení dochází spíše ke zmírnění příznaků než k jejich úplnému odstranění. I reziduální potíže mohou znamenat výrazné omezení v běžném životě pacienta i jeho blízkých.

V současnosti nastává změna v zařazení OCD do systému klasifikace psychiatrických poruch. V příštím roce by měla vstoupit v platnost 11. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-

11), ve které je OCD řazena do samostatné podkapitoly „obsedantně-kompulzivní a příbuzné poruchy“ (kam patří kromě OCD i dysmorfofobie, syndrom vlastního zápachu, hypochondrie, hromadění, trichotilomanie aj.). Tato změna odpovídá klasifikaci v DSM-5, publikované v roce 2013, a dochází k ní na základě fenotypických, neurozobrazovacích a genetických poznatků včetně dat o odpovědi na léčbu, která se liší od léčby jiných úzkostných poruch. V novém pojetí není úzkost sama o sobě základním rysem OCD, ale spíše její sekundární manifestací. Někteří pacienti místo úzkosti referují o jiném typu nepohody nebo pouze o vyhubavém chování a narušení běžných aktivit.

Základními dvěma postupy v léčbě OCD je kognitivně behaviorální terapie (KBT) a léčba inhibitory vychytávání serotoninu (SRI). U většiny pacientů dojde při použití jedné z těchto

Tab. 1. Klinické charakteristiky spojené s odpoveďou OCD na liečbu (podle 25, 26)

Charakteristika	Psychotherapie	Farmakoterapie
Tiky	Kromě expozice se zábranou kompulze se používají techniky změny návyku (Habit reverse techniques) a trénink relaxace.	Pravděpodobně nižší účinnost SSRI (fluoxetinu). Augmentace SSRI pomocí atypických antipsychotik je stejně účinná u pacientů s komorbidními tiky i bez nich. Augmentace haloperidolem je pravděpodobně účinnější u pacientů rezistentních na fluvoxamin s komorbidními tiky než bez tiků.
Hromadění	Nižší účinnost expozice se zábranou rituálu a KBT. Pro pacienty s hromaděním jsou vypracované specifické postupy KBT.	Nižší účinnost léčby SSRI, málo údajů o účinnosti jiné farmakoterapie, například augmentace atypickými antipsychotiky.
Špatný náhled	Malá motivace k zahájení a dodržování léčby.	Snížená efektivita první léčby. Je pravděpodobná nutnost opakovaných, po sobě následujících intervencí pomocí SSRI.
Agresivní, religiózní nebo sexuální obsese a kompulze		Lepší odpověď na SSRI.
Obsese a kompulze týkající se symetrie		Horší odpověď na SSRI.

intervencí nebo na jejich kombinaci ke zmírnění potíží, ale u 40–60 % pacientů přetrvávají reziduální, zneschopňující příznaky (1). Záměrem tohoto článku je po stručné rekapitulaci základní léčby zevrubně projít nové poznatky a terapeutické strategie v oblasti augmentace užívaných antidepresiv, nových farmak, neuromodulačních metod a psychotherapie, které se pro pacienty s OCD objevují.

Hodnocení závažnosti OCD a odpovědi na léčbu

K hodnocení symptomů a jejich závažnosti u OCD slouží široce užívaná škála pro hodnocení obsesí a kompulzí Y-BOCS (Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale – Y-BOCS), s dobrou reliabilitou a validitou (2). Tato škála obsahuje seznam obsesí a kompulzí a hodnocení jejich závažnosti co do množství času, které zabírají, narušeného fungování v každodenních aktivitách, způsobované nepohody a stresu, kontroly, kterou nad nimi pacient má a míry, v které jim vzdoruje.

Jako částečná odpověď je hodnocen 20–35% pokles a jako plná odpověď alespoň 35% snížení ve skóre Y-BOCS oproti zahájení léčby. Tato hranice odpovídá změnám v hodnocení škály Globální klinický dojem YB (Clinical Global Impression Scale – CGI), pokles ve škále Y-BOCS o 25–35% predikuje v CGI hodnocení odpovědi na léčbu jako „1. značně zlepšen“ nebo „2. velmi výrazně zlepšen“.

Remise se většinou definuje jako Y-BOCS skóre <14, jako ukazatel wellness u OCD (remise symptomů s dobrou kvalitou života a adaptivním fungováním)

bylo na základě analýz navrženo užívání skóre Y-BOCS <12. Při Y-BOCS skóre <10 a při hodnocení položky 1 a 6 nanejvýš jedním bodem pacient nenaplní kritéria pro diagnózu OCD podle DSM-5 (3).

Rezistence na léčbu je definovaná jako minimální nebo chybějící odpověď na jeden adekvátní pokus léčbou selektivními inhibitory vychytávání serotoninu (SSRI), refrakternost na léčbu jako minimální nebo chybějící odpověď alespoň na dvě adekvátní léčby pomocí SSRI (7). U 40–60 % pacientů nedochází k dostatečnému zmírnění nebo vymizení příznaků a zbytkové příznaky mohou být též u pacientů, kteří na léčbu odpovídají dobře. I mírné příznaky OCD přitom mohou být klinicky relevantní, spojené se zhoršením kvality života pacientů a jejich běžného fungování. Další komplikací léčby přináší častá komorbidita OCD, hlavně s depresivní poruchou. Nové postupy v léčbě OCD jsou tedy potřebné nejen pro pacienty, kteří na léčbu neodpovídají, ale i pro ty, u nichž i při relativně dobré odpovědi zůstává přítomna limitující symptomatologie.

Spojitosť určitých klinických charakteristik pacientů s OCD s odpovědí na léčbu ukazuje Tabulka 1.

Farmakoterapie

První linií farmakoterapie s bohatě dokumentovanou účinností při zmírňování příznaků OCD a dobrou snášenlivostí jsou selektivní inhibitory vychytávání serotoninu (SSRI). V metaanalýzách je odpověď na SSRI v porovnání s placebem zhruba dvojnásobná, s 40–60% odpovědí na léčbu SSRI oproti účinnosti placebo <20%. Všechny SSRI

jsou v léčbě OCD zřejmě zhruba stejně účinné, ale u konkrétního pacienta může dobře zabrat jeden lék ze skupiny SSRI a jiný ne. SSRI jsou dobře tolerované, mezi jejich krátkodobými nežádoucími účinky se nejčastěji objevuje nauzea, nechutenství, nervozita, bolesti hlavy, sexuální nežádoucí účinky. Pro léčbu OCD se doporučují nejvyšší tolerované dávky SSRI, tedy vyšší, než jsou užívané než pro léčbu depresivní poruchy (4).

Doporučované cílové dávky a v literatuře uváděné maximální dávky uvádí Tabulka 2. U pacienta, který uspokojivě neodpoví na běžnou dávku SSRI, je vhodné dávku léku navýšit za monitorování jeho účinku a snášenlivosti, případně i za kontroly hladiny. Antidepresivum je třeba zvolit s přihlídnutím k jeho kontraindikacím a pečlivě kontrolovat jeho nežádoucí účinky. U citalopramu je třeba vzhľadem k možnosti negatívnych kardiálnych účinků (prodloužení QTc) u vysokých dávek kontrolovat EKG pacienta.

Plný klinický efekt u OCD nastupuje během více týdnů. K největšímu zlepšení dochází průměrně po 6 týdnech podávání, ale k hodnocení účinku léku se doporučuje a za adekvátní léčbu se považuje podávat SSRI min. po dobu 12 týdnů. Studie dokládají, že po odpovědi na léčbu je vhodné pokračovat v užívání SSRI ještě nejméně dalších 6–12 měsíců, vysazení SSRI předčasně je spojeno s rizikem relapsu. Více než u poloviny pacientů s OCD, kteří odpověděli na léčbu SSRI, dojde k relapsu OCD symptomatiky během 6 měsíců následujících po vysazení medikace (number needed to harm = 4 ve srovnání s pokračovací léčbou SSRI) (5). V případě relapsu po vysazení

SSRI přitom nemusí opětovně nasazení léku vést ke stejně dobrému efektu jako při první léčbě (6).

Změna léku

Prvním krokem při nedostatečné odpovědi na léčbu je kontrola, zda pacient léky skutečně užívá v dostatečné dávce a po adekvátní dobu. Pokud pacient neodpověděl na vysokou dávku podávanou po dobu 12 týdnů, považuje se za účinný postup změna medikace nebo augmentace dosavadního léku jiným psychofarmakem (7, 25, 26).

Efekt může přinést změna podávaného SSRI za jiné antidepresivum z této skupiny. Jedná se v klinické praxi často používaný postup, který však překvapivě nemá oporu v literatuře a nejsou dostupná žádná vodítka k tomu, za jaký SSRI dosavadní lék zaměnit.

Dalším častým postupem je změna SSRI na klomipramin, který je prvním antidepresivem účinně použitým v léčbě OCD a jeho účinnost je velmi dobře prokázána. V dávce doporučené pro léčbu OCD však může mít závažné negativní účinky (sucho v ústech, zácpa, posturální hypotenzi, útlum, hmotnostní přírůstek, arytmie a epileptické záchvaty), doporučuje se pravidelná kontrola jeho hladin a EKG. Podle některých studií by mohl být v léčbě OCD účinnější než SSRI, ale jiné studie jeho superioritu nepotvrzují a někteří autoři dokonce nenacházejí ke změně léčby z SSRI na klomipramin pro jeho nežádoucí účinky žádný důvod (7). Většina guidelines doporučuje nasazení klomipraminu až po dvou adekvátních léčbách SSRI.

Možnou účinnost v léčbě rezistentní OCD by mohl díky svému mechanismu účinku skýtat venlafaxin, inhibitor reuptaku serotoninu a noradrenalinu (SNRI). V kontrolovaných studiích byl účinnější než placebo a stejně účinný jako paroxetin a klomipramin, v další studii nonrespondérů na předchozí léčbu antidepresivem byl však paroxetin naopak účinnější než venlafaxin. Užití venlafaxinu tak může zůstat vyhrazeno pro specifické případy, např. pro pacienty s komorbiditou OCD a ADHD nebo depresivní poruchy (8).

Jedna dvojité slepá placebem kontrolovaná studie svědčí také pro účin-

Tab. 2. Běžné cílové a maximální dávky v léčbě OCD

Medikace	Počáteční dávka, mg/den	Cílová dávka, mg/den	Maximální užívané dávky uváděné v literatuře, mg/den
Klomipramin	25	250	
Fluoxetin	20	80	120
Fluvoxamin	50	300	450
Setralin	50	200	400
Paroxetin	20	60	100
Escitalopram	10	40	60
Citalopram	20	40	60

nost fenelzinu (MAOI). Účinnost antidepresiv s novými mechanismy účinku v léčbě OCD je neznámá. Kazuistické zprávy referují o účinnosti agomelatinu, antagonisty serotoninových 5HT₂ receptorů a agonisty melatonergních M₁/M₂ receptorů. Vortioxetin, multi-receptorové antidepresivum, nebyl zatím použit ve studii léčby OCD.

Kombinace antidepresiv

Kontroverze panují ohledně kombinace klomipraminu a SSRI, která by měla vést k posílení serotonergního efektu. Někteří autoři považují tuto kombinaci za běžnou, jiní ji však nepodporují nejen pro rizika s ní spojená, ale také proto, že pro ni svědčí jen několik kazuistických sérií a otevřených studií a výsledky randomizovaných kontrolovaných studií jsou inkonzistentní. Popisovanou strategii je přidání nízké dávky klomipraminu (25–50 mg) k nastavené léčbě SSRI, ale přidává se i nízká dávka fluvoxaminu (25 mg) k nastavené léčbě klomipraminem (k posílení jeho serotonergního působení – fluvoxamin inhibuje CYP1A2, který konvertuje serotonergní klomipramin na desmethylklomipramin působící adrenergně). Při kombinaci je vzhledem k riziku nežádoucích účinků, tedy kardiotoxicity, záchvatů a rozvoji serotoninového syndromu, potřeba sledovat hladinu klomipraminu a jeho metabolitu a kontrolovat EKG (9).

Mirtazapin je antidepresivum, které desinhibiční noradrenergní aktivace serotoninových neuronů potencuje serotonergní transmissi nepřímou. Při zaslepeném porovnání kombinace mirtazapinu (15–30 mg/den) s citalopramem (20–80 mg/den) oproti monoterapii citalopramem byla odpověď na kombinaci antidepresiv patrná již po 4 týdnech léčby, ale po 8 a 12 týdnech léčby nebyl mezi

skupinami žádný rozdíl. Jiná, otevřená studie našla superioritu monoterapie mirtazapinem oproti placebu. I kdyby se potvrdilo pouze urychlení odpovědi na SSRI při užívání mirtazapinu, skýtal by i takový postup pro mnohé pacienty výhodu (7).

Augmentace SSRI

Další možností léčby příznaků, které trvají nebo zbývají po nasazení SRI nebo SSRI, je augmentace podávaného antidepresiva (7, 8, 25, 26, 27). K augmentaci se nejčastěji používají antipsychotika, dlouho prokázanou účinnost v této kombinaci má haloperidol, z atypických antipsychotik pak dobře doložen účinek risperidonu a aripiprazolu. Méně podkladů je pro účinnost quetiapinu a olanzapinu.

Účinnost antipsychotik v léčbě OCD rezistentní na léčbu je dobře dokumentována recentní metaanalýzou randomizovaných kontrolovaných studií (11). U pacientů léčených antipsychotiky došlo k většímu poklesu celkového skóre Y-BOCS a signifikantně více pacientů odpovědělo na léčbu (pokles ve skóre Y-BOCS větší než 35%) (míra odpovědi 29,8 vs. 12,5%). Při individuálním porovnání jednotlivých antipsychotik měl při hodnocení celkového poklesu ve skóre Y-BOCS účinnost lepší než placebo aripiprazol, haloperidol a risperidon, při hodnocení dosažení odpovědi na léčbu byl ve srovnání s placebem lepší pouze risperidon.

Účinnost amisulpiridu v dávce 200–600 mg/den dokládá malá otevřená studie s dobrými výsledky, ale chybí u něj randomizované kontrolované studie (10).

Dávky antipsychotik užívaných k augmentaci jsou obecně nižší, než se používají v léčbě psychóz, ve studiích

byly podávány tato dávky: haloperidol 3–10 mg/den, risperidon 0,5–6 mg/den, aripiprazol 10–15 mg/den, quetiapin 100–600 mg/den a olanzapin 5–20 mg/den (11). Na augmentaci antipsychotiky odpovídají lépe pacienti s OCD a komorbidní tikovou poruchou.

Augmentace serotonergních anti-depresiv pomocí antipsychotik je jednou z nejlépe doložených strategií léčby OCD rezistentní na léčbu. Odpovídá na ni však jen asi třetina pacientů rezistentních na léčbu a tyto léky mají řadu závažných nežádoucích účinků, jako je zvýšení hmotnosti a rizika rozvoje diabetu. Proto je potřeba odpověď na antipsychotika dobře sledovat a doporučuje se léčbu ukončit, pokud se efekt neobjeví po 6–10 týdnech užívání antipsychotika.

Velmi zajímavá je studie augmentace léčby SRI pomocí kognitivně behaviorální terapie ve srovnání s augmentací risperidonom nebo placebem. U pacientů s rezistentní OCD (léčenou klomipraminem nebo SSRI) byla účinnější augmentace pomocí expozic se zábranou rituálu (17 sezení v délce 90 min 2× týdně) než podávání risperidonu (v dávce do 4 mg/den podle snášenlivosti po dobu 8 týdnů) (12).

Léky ovlivňující glutamatergní systém

Glutamatergní dysregulace může být jedním z podkladů patofyziologie OCD. Použití léků ovlivňujících glutamatergní transmisi je novou, nadějnou možností léčby OCD rezistentního na léčbu (13).

Látkou modulující glutamát s nejlépe prokázaným účinkem v augmentaci léčby OCD je memantin, nekompetitivní antagonist NMDA receptoru, běžně používaný v léčbě Alzheimerovy nemoci. Jeho účinek nejprve dokládaly kazuistiky a jejich série, posléze byl v dávce 5–20 mg/den studován jako augmentace SSRI u pacientů s rezistentní OCD v malých otevřených studiích i ve dvou zaslepených kontrolovaných studiích (13). K rozšíření užívání memantinu v léčbě OCD refrakterního na léčbu přispívá i jeho dobrá snášenlivost, v této indikaci však není memantin schválen a není hrazen pojistovnou.

N-acetylcystein (modulátor glutamátu a antioxidant) je dobře snášený lék užívaný běžně jako volně prodejné mukolytikum s přínosem i v léčbě neuropsychiatrických poruch. U OCD se ukázal jako účinný nejprve opět v kazuistickém sdělení, následně i několika v placebem kontrolovaných studiích jako augmentace SSRI (13). Používal se v dávce 2 400 mg denně (postupně titrované z iniciální dávky 600 mg/den). V nové kontrolované studii z roku 2017 se však v augmentaci SRI neosvědčil (28). Mezi jednotlivými studiemi účinnosti N-acetylcysteinu jsou však metodologické rozdíly, a proto je potřeba jeho efekt dále zkoumat. Poměrně výrazně pozitivní výsledky má prokázány v léčbě trichotilomanie u dospělých.

Glutamatergní dráhu ovlivňuje i některá antikonvulziva. Topiramát prokázal mírný efekt v kontrolovaných studiích, zřejmě lépe ovlivňuje kompulze než obsese, ale jeho širšímu užívání brání nežádoucí kognitivní účinky. U lamotriginu se nejprve efekt v léčbě OCD nezjistil, ale nové randomizované, placebem kontrolované studie augmentace SSRI pomocí 100 mg lamotriginu podporují jeho efektivitu u OCD rezistentního na léčbu (14).

Ketamin (nekompetitivní antagonist NMDA receptorů) je anestetikum a analgetikum s nově prokázaným rychlým antidepresivním efektem. Podobně promptní zlepšení během 24 hodin po infuzi bylo zaznamenáno v kazuistikách a nekontrolované studii pacientů s OCD a následně i v kontrolované studii nemedikovaných pacientů s méně závažnými symptomy (13).

Riluzol (antagonista glutamátu), používaný v léčbě amyotrofické laterální sklerózy, má zatím smíšené výsledky. Byl účinný v několika otevřených studiích, další kontrolované studie jeho efekt nepotvrdily (13), ovšem kontrolovaná studie augmentace fluvoxaminu pomocí riluzolu z roku 2016 jeho účinnost podporuje (29).

Cykloserin (parciální agonista NMDA glutamatergního receptoru) byl použit před prováděním expozice se záměrem posílení vyhasínání strachu, se smíšenými výsledky (13).

Minocyklin je antibiotikum, které prochází do mozku, blokuje excitotoxicitu mediovanou glutamátem a má řadu neuroprotektivních, antioxidantivních a protizánětlivých účinků. Terapeuticky se používá u neurodegenerativních poruch, jako je amyotrofická laterální skleróza a Parkinsonova porucha. Minocyklin byl použit s pozitivním výsledkem v kombinaci s fluvoxaminem v léčbě středně těžké až závažné OCD v jedné kontrolované studii (30).

Další léky

Mezi další léky, které byly zkoušeny v léčbě OCD v monoterapii nebo kombinaci, ale o jejichž účinnosti je k dispozici jen velmi málo podkladů, patří pregabalin, celecoxib, ondasetron, dextroamfetamin, kofein, myoinositol, glycin, pindolol (7). Účinek v léčbě OCD nebyl zjištěn mj. při užívání lithia, tryptofanu, bupropionu, buspironu, naltrexonu, inositolu, výtažku z třezalky tečkované, ostropestřce mariánského (milk thistle), prazosinu a adjuvantního desipraminu (25, 26).

Dosavadní zjištění a zkušenosti nepodporují užívání benzodiazepinů v léčbě OCD, v klinické praxi se běžně používají na zmírnění úzkosti a tenze před nástupem účinku SSRI. Jejich efekt při déledobém užívání, které je navíc spojené s rizikem rozvoje závislosti, nebyl prokázán ani u klonazepamu, který má určitý serotonergní efekt (7, 26).

Kognitivně behaviorální psychoterapie

Nejúčinnější psychoterapií OCD je podle kontrolovaných klinických studií kognitivně behaviorální terapie, s hlavní behaviorální metodou expozice se zábranou kompulze a kognitivní terapií. Expozice se zábranou kompulze spočívá v postupném vystavování se podnětu, který vede k rozvoji nepohody, napětí nebo úzkosti, za neprovádění kompulzí nebo rituálů. Kognitivní terapie pracuje se změnou dysfunkčních předpokladů a automatických negativních myšlenek o přítomnosti nebo významu nutkavých myšlenek.

Tradiční individuální nebo skupinová KBT má svoji účinnost v léčbě OCD podloženou i výsledky metaanalýz,

s nejlepšími výsledky pro expozici se zábranou rituálu a kognitivně behaviorální terapii kombinující oba přístupy, samotná kognitivní terapie se však jeví obdobně účinná. Podle výsledků metaanalýz zlepšení dosáhnou zhruba 2/3 pacientů, kteří léčbu dokončí, a dochází přitom ke zlepšení o 48 %. Mezi individuální a skupinovou KBT nebyl nalezen signifikantní rozdíl velikosti účinku a efekt KBT není ovlivněn závažností příznaků na začátku léčby, typem symptomů, počtem sezení nebo komorbiditou. Velká metaanalýza 37 studií (16) publikovaných mezi lety 1993–2014 našla vysoký efekt KBT při srovnání s pacienty, kteří na léčbu čekají, a s placebem. Rozdíl nebyl zjištěn mezi efektem individuální a skupinové léčby, ani mezi expozicemi se zábranou rituálu a kognitivní terapií. KBT byla signifikantně účinnější než antidepressivní terapie, ale kombinace KBT a medikace se překvapivě neukázala lepší než samotná KBT. Pokud je tedy nejprve použita k léčbě OCD farmakoterapie, přidáním KBT je možné posílit dosažené zlepšení a snížit riziko relapsu. Ve dvou jiných studiích dosáhla však kombinace KBT a antidepressiva vysoké odpovědi 80 %. Dobré výsledky skupinové 6týdenní intenzivní KBT u pacientů s OCD rezistentní na léčbu v kombinaci s farmakoterapií popsali Vyskočilová, Praško a Šípek (17).

Efekt KBT přetrvává i po ukončení léčby, což je důležité ve srovnání s rizikem relapsu po ukončení farmakoterapie. Expozice se zábranou rituálu a kognitivní terapie měla při dlouhodobém sledování účastníků dvou randomizovaných studií zhruba stejnou úspěšnost. Remisi (definovanou jako Y-BOCS skóre menší než 11 a pokles ve Y-BOCS min. o 6 bodů) si udrželo po dvou letech 51 % absolventů terapie a méně než 10 % pacientů během sledovaného období zrelabovalo (15). Po 5letém sledování v jiné studii po absolvování expozice se zábranou rituálu nebo kognitivní terapie 54 % pacientů nenaplnělo kritéria OCD (31).

Problémem pro pacienty je často špatná dostupnost KBT specifické pro OCD, způsobená například nedostatkem specializovaných terapeutů nebo finanční nákladností psychoterapie. Rostoucí počet studií dokládá však účinnost KBT

aplikované na dálku. KBT aplikovaná na dálku s vysokou intenzitou probíhá pomocí videokonferencí nebo telefonních hovorů v reálném čase a v podstatě odpovídá terapii probíhající tváří v tvář. Na dálku prováděná KBT s nízkou intenzitou obsahuje strukturované lekce a moduly, které pacientům nabízejí stejné informace a dovednosti, jako je tomu při sezení tváří v tvář. Léčebný program může být instalován na počítači, tabletu nebo mobilním telefonu a pacienti jím procházejí svým vlastním tempem. Několik studií prokázalo účinnost například počítačového programu Behavior Therapy (BT) Steps, sestaveného pro OCD. Internetová KBT (iKBT) má materiály dostupné na internetu, buď přístupné volně nebo pouze pro pacienty přihlášené pomocí uživatelského jména a hesla. Některé programy umožňují počítačem zprostředkovaný kontakt s terapeutem, jiné prochází pacient sám. Podle metaanalýzy dostupných studií je terapeutem vedená iKBT stejně účinná jako tradiční léčba tváří v tvář u mnoha duševních potíží. Nové studie její účinnost dokládají i v léčbě OCD a její účinek přetrvává i za 12 měsíců po léčbě. Nedávná metaanalýza (18) potvrdila účinnost KBT aplikované na dálku v léčbě OCD, léčba s vysokou intenzitou byla účinnější, důležitou proměnnou bylo množství kontaktu s terapeutem.

Vzhledem k limitovaným možnostem zajistit individuální (nebo i skupinovou) KBT pro všechny potřebné pacienty skýtá KBT na dálku a iKBT velké možnosti zlepšení léčby OCD.

Pro některé pacienty je výše popsaná metoda expozice se zábranou rituálu nepřijatelná pro nutnost zažít úzkost a nepohodu při vystavování se obávanému podnětu a léčbu raději odmítají a předčasně ukončují. Alternativou pro ně může být například Terapie přijetí a závazku (Acceptance and commitment therapy – ACT), která se soustředí na zvyšování psychické flexibility a cílevědomou smysluplnou aktivitu i při zažívání nepříjemných emocí, nepohody a strastí. Účinnost ACT v léčbě OCD doložila studie porovnávající ACT s nácvikem progresivní relaxace, retence ve studii byla výborná (32).

Více zájmu se v poslední době obírá o roli rodiny v udržování a léčbě

příznaků OCD. Členové rodiny 97 dospělých pacientů s OCD denně poskytovali ujištění (47%), účastnili se rituálů (35%) a pomáhali pacientům ve vyhýbání (43%) (33). Akomodace příznaků OCD rodinou pacienta (pomoc rodiny s kompulzemi a s vyhýbáním, ujišťování nebo změna fungování rodiny) je spojena s horší odpovědí na farmakoterapii i KBT, závažnějšími příznaky a větším funkčním postižením. Kontrolované i nekontrolované studie, které do léčby zahrnovaly i rodinu, dosahují ve srovnání s individuální KBT konzistentně lepších výsledků po léčbě i dlouhodobě (19).

Stimulační metody léčby

V současnosti se používají dvě metody transkraniální kortikální stimulace, repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a transkraniální stimulace přímým proudem (transcranial direct current stimulation – tDCS). Obě metody mají pozitivní výsledky v léčbě deprese a schizofrenie a jejich účinnost se zkoumá i v léčbě OCD.

Metoda rTMS využívá toho, že průchod proudem cívkou přiloženou ke skalpu generuje magnetické pole, jehož rychlá změna vede k indukci proudu v mozkové tkáni pod cívkou. Aplikace s nízkou frekvencí 1 Hz má inhibiční efekt, aplikace s vysokou frekvencí 20 Hz má efekt stimulační. Účinnost rTMS v léčbě OCD není jednoznačně prokázána, účinnost léčby je navíc spojena s určením vhodného místa aplikace. Publikované studie popisují jako účinnou aplikaci s nízkou frekvencí 1 Hz (s inhibičním efektem) nad suplementárním motorickým kortexem (SMA) a orbitofrontálním kortexem (OFC) a vysokofrekvenční stimulaci (20 Hz) kortexu předního cingula (20).

Další stimulační metodou je transkraniální stimulace přímým proudem – tDCS (transcranial direct current stimulation), která má slibné výsledky u různých neuropsychiatrických poruch včetně deprese. Při tDCS se aplikuje slabý, přímý elektrický proud na cerebrální kortex pomocí elektrod umístěných na skalpu, a dochází tak k ovlivnění excitability a regionálního prokrvení kortexu (v případě anodové stimulace jde o snížení, v případě katodové stimulace

jde o zvýšení excitability stimulovaného miesta a s ním spojených oblastí). Jedná se o bezpečnou, snadno prováděnou a relativně ne příliš nákladnou metodu léčby. Objevují se kazuistiky a první malé studie dokládající možný efekt na snížení obsedantně kompulzivní symptomatiky, zatím však nelze její účinnost v léčbě OCD považovat za prokázanou (21).

Účinnost elektrokonvulzí není v léčbě OCD prokázána a v doporučených postupech léčby se elektrokonvulze neobjevují.

Neurochirurgické postupy

Podkladem patofyziologie OCD jsou podle neurozobrazovacích studií abnormality v kortiko-striato-talamo-kortikálním okruhu, v kterém je zapojen prefrontální kortex, přední cingulum, bazální ganglia a thalamus. U pacientů se závažnou refrakterní OCD se desítky let používají neurochirurgické postupy, spočívající v cílených lezích (ablacích) okruhu asociovaného s OCD. Mezi prováděné ablativní zákroky, prováděné termolezí nebo pomocí gamma nože, patří úřední cingulotomie, kapsulotomie, subkaudální traktotomie a limbická leukotomie (kombinace přední cingulotomie a kapsulotomie). Review otevřených studií těchto postupů shledává účinnost neurochirurgických postupů u OCD v rozmezí 50–60% s odstupem 6 až 24 měsíců po zákroku (22).

Hluboká mozková stimulace spočívá v implantaci elektrod do specifických mozkových oblastí a v jejich následné stimulaci. U OCD se jedná o novější postup, než je ablace. Mezi stimulované oblasti patří předního raménko kapsuly interny, přední striatum a anteromediální subtalamičké jádro. Porovnání OCD příznaků a jejich závažnosti při zapnutých a vypnutých elektrodách dokládá účinnost v obou oblastech a umožňuje také upřesňování mozkových oblastí vhodných ke stimulaci. Podle nedávné metaanalýzy 31 studií se 116 účastníky dochází při hluboké mozkové stimulaci k 45,1% poklesu ve škále Y-BOCS, odpovědi na léčbu dosáhne 60% pacientů a dochází ke zlepšení jejich kvality života (23).

Review z roku 2015 (24) je zaměřené na porovnání účinků přední kapsu-

lotomie a hluboké mozkové stimulace v této oblasti (přední kapsuly/předního striato včetně nukleus accumbens). Oba postupy byly shledány účinnými, 50% pacientů s DB a přes 60% pacientů léčebných kapsulotomií dosáhlo odpovědi na léčbu a klinicky významného zlepšení.

Závěr

Přestože farmakoterapeutické a psychotherapeutické postupy používané v léčbě OCD mají dobře prokázanou účinnost, část pacientů z nich profituje omezeně nebo vůbec. Základem léčby OCD zůstává užívání antidepresiv ze skupiny SRI. Pro rezistentní pacienty, kteří na antidepresivech nedosáhnou optimální odpovědi, představuje efektivní postup augmentace antidepresiv atypickými antipsychotiky. Další možnost léčby představují některá další antidepresiva a případně jejich kombinace, novinkou jsou léky ovlivňující glutamatergický systém. Rozšíření psychotherapeutické nabídky přináší internetová KBT, ACT – Terapie přijetí a závazku a práce s rodinou pacienta. Využití v léčbě mohou v budoucnu najít také stimulační metody – rTMS a tDCS. Účinnou alternativu léčby pro pacienty s OCD refrakterní na léčbu skýtají neurochirurgické zákroky. Přes rozšiřující se nabídku efektivních terapeutických postupů zůstává OCD dlouhodobou poruchou se závažným dopadem na život pacientů a jejich blízkých.

Literatura

- Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, et al. International Treatment Refractory OCD Consortium. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002; 5(2): 181–191.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1989; 46(11): 1006–1011.
- Farris SG, McLean CP, Van Meter PE, et al. Treatment response, symptom remission, and wellness in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74(7): 685–690.
- Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, et al. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2010; 15(8): 850–855.
- Fineberg NA, Brown A, Reghunandan S, Pampaloni I. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012; 15(8): 1173–1191.
- Maina G, Albert U, Bogetto F. Relapses after discontinuation of drug associated with increased resistance to treatment in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001; 16(1): 33–38.

- Abudy A, Juven-Wetzler A, Zohar J. Pharmacological management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *CNS Drugs.* 2011; 25(7): 585–596. Review.
- Castle D, Bosanac P, Rossell S. Treating OCD: what to do when first-line therapies fail. *Australas Psychiatry.* 2015; 23(4): 350–353. Review.
- Andrade C. Augmenting selective serotonin reuptake inhibitors with clomipramine in obsessive-compulsive disorder: benefits and risks. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74(12): e1128–1133.
- Metin O, Yazici K, Tot S, Yazici AE. Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacol.* 2003; 18(6): 463–467.
- Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Antipsychotic Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: An Update Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015; 18(9).
- Simpson HB, Foa EB, Liebowitz MR, et al. Cognitive-behavioral therapy vs risperidone for augmenting serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70(11): 1190–1199.
- Pittenger C. Glutamatergic agents for OCD and related disorders. *Curr Treat Options Psychiatry.* 2015; 2(3): 271–283.
- Bruno A, Micò U, Pandolfo G, et al. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol.* 2012; 26(11): 1456–1462.
- Whittal ML, Robichaud M, Thordarson DS, McLean PD. Group and individual treatment of obsessive-compulsive disorder using cognitive therapy and exposure plus response prevention: a 2-year follow-up of two randomized trials. *J Consult Clin Psychol.* 2008; 76(6): 1003–1014.
- Öst LG, Havnen A, Hansen B, Kvale G. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993–2014. *Clin Psychol Rev.* 2015; 40: 156–69. Review.
- Vyskocilova J, Prasko J, Sipek J. Cognitive behavioral therapy in pharmacoresistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12: 625–639.
- Wootton BM. Remote cognitive-behavior therapy for obsessive-compulsive symptoms: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2016; 43: 103–113. Review.
- Crino RD. Psychological treatment of obsessive compulsive disorder: an update. *Australas Psychiatry.* 2015; 23(4): 347–349. Review.
- Saba G, Moukheiber A, Pellisollo A. Transcranial cortical stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: efficacy studies. *Curr Psychiatry Rep.* 2015; 17(5): 36.
- Palm U, Leitner B, Kirsch B, et al. Prefrontal tDCS and sertraline in obsessive compulsive disorder: a case report and review of the literature. *Neurocase.* 2017; 23(2): 73–177.
- Brown LT, Mikell CB, Youngerman BE, et al. Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies. *J Neurosurg.* 2016; 124(1): 77–89.
- Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLoS One.* 2015; 10(7).
- Pepper J, Hariz M, Zrinzo L. Deep brain stimulation versus anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a review of the literature. *J Neurosurg.* 2015; 122(5): 1028–1037.
- Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2017; 317(13): 1358–1367. Review.
- Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University, Antony MM, Bouchard S, Brunet A, Flament M, Grigoriadis S, Mendlowitz S, O'Connor K, Rabheru K, Richter PM, Robichaud M, Walker JR. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety,

- posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014; 14 Suppl 1: S1. Review.
27. Seibell PJ, Hollander E. Management of obsessive-compulsive disorder. *F1000Prime Rep*. 2014; 6: 68.
28. Costa DLC, Diniz JB, Requena G, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine Augmentation for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017; 78(7).
29. Emamzadehfard S, Kamaloo A, Paydary K, et al. Riluzole in augmentation of fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016; 70(8): 332–341.
30. Esalatmanesh S, Abrishami Z, Zeinoddini A, et al. Mino-cycline 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.
31. van Oppen P, van Balkom AJ, de Haan E, van Dyck R. Cognitive therapy and exposure in vivo alone and in combination with fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a 5-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(11): 1415–1422.
32. Twohig MP, Hayes SC, Plumb JC, et al. A randomized clinical trial of acceptance and commitment therapy versus progressive relaxation training for obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2010; 78(5): 705–716.
33. Albert U, Bogetto F, Maina G, et al. Family accommodation in obsessive-compulsive disorder: Relation to symptom dimensions, clinical and family characteristics. *Psychiatry Res*. 2010; 179(2): 204–211.

Článek je převzatý z:
Psychiatr. praxi 2017; 18(3): 114–119

MUDr. Pavla Stopková, Ph.D.

Národní ústav duševního zdraví, Klecany,
3. lékařská fakulta UK Praha
NUDZ, Topolová 748, 250 67 Klecany
pavla.stopkova@nudz.cz