

Wpływ atorwastatyny na leczenie lekoopornych zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych: badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją

Effects of atorvastatin on treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A double-blind randomized trial

Fakher Rahim¹, Mehdi Sayyah²

¹ Instytut Badań Zdrowia, Centrum Badań nad Talasemią i Hemoglobinopatią, Uniwersytet Medyczny Ahvaz Jundishapur, Ahvaz, Iran
(Health Research Institute, Thalassemia and Hemoglobinopathies Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran)

² Centrum Rozwoju Edukacji, Uniwersytet Medyczny Ahvaz Jundishapur, Ahvaz, Iran
(Faculty Member of Education Development Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran)

Summary

Objective. Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a chronic disorder of unknown etiology. An augmentation strategy is an approach for treatment-resistant OCD. This study was planned to assess the effect of atorvastatin on treatment-resistant OCD.

Methods. This 12-week-long double-blind randomized trial was performed on 26 adult patients with treatment-resistant OCD. They were diagnosed with this kind of disorder based on the DSM-IV-TR. The patients were randomized to receive either 10 mg/day atorvastatin or placebo. The Yale-Brown scale was assessed at the baseline and 12 weeks later.

Results. There were significant reductions in the obsession subtotal score of the Y-BOCS ($p = 0.017$) and the total Y-BOCS score ($p = 0.041$) in the atorvastatin group. Hence, the reduction in the Y-BOCS compulsive score ($p = 0.081$) was not statistically significant. Atorvastatin was generally well tolerated. There was a significant reduction in libido in the atorvastatin group ($p = 0.019$).

Conclusions. The results of this study should be interpreted in the shadow of its restrictions. Some of the restrictions were a limited number of patients in the trial, a 12-week-long time

trial, and not measuring NO before and after the study. It is recommended that researchers should consider these items in similar type of studies.

Słowa kluczowe: leczenie wspomagające, lekooporne zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (OCD), atorwastatyna

Key words: augmentation, treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD), Atorvastatin

Wstęp

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (OCD) należą do grupy długotrwałych zaburzeń psychicznych, które w ciągu życia występują u 2–3% populacji ogólnej. Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne charakteryzują się głęboką nerwowością spowodowaną przez niepożądane, natrętne, stałe idee, obrazy lub impulsy (obsesje), co prowadzi do nawracających zachowań lub czynności psychicznych (kompulsji), ponieważ pacjent czuje potrzebę unikania lub zmniejszania tego cierpienia lub niepokoju [1]. Szacuje się, że 40–60% pacjentów cierpiących na zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne jest odpornych na dostępne leki stosowane w leczeniu tych zaburzeń – z grupy SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) oraz na klomipraminę [2]. Pallanti i Quercioli [3] zaproponowali próg zmniejszenia liczby punktów w skali Y-BOCS dla trzech przypadków: pełna odpowiedź (35% lub więcej), częściowa odpowiedź (25%–35%) oraz brak odpowiedzi (poniżej 25%).

Istnieje wiele strategii leczenia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, w tym np. terapia wspomagająca (*augmentation*) lekiem przeciwpsychotycznym (olanzapiną, risperidonem lub haloperidolem) [4–6] lub stabilizatorem nastroju (np. kwas walproinowy czy lamotrygina) [7]. Celem augmentacji jest zwiększenie odpowiedzi na leki z grupy SSRI i klomipraminę, a także zmniejszenie ich efektów ubocznych. Wśród możliwych przyczyn zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych wymienia się etiologię pozapalną oraz zakażenia w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [8–10].

Tlenek azotu (NO) jest jednym z ważnych neuroprzebieżników, który ma wpływ np. na uczenie się, odczuwanie bólu, występowanie agresji [11], depresji [12] oraz lęku [13].

Tlenek azotu odgrywa również rolę w zachowaniach obsesyjno-kompulsyjnych [14]. Sugeruje się, że tlenek azotu odgrywa kluczową rolę w kilku funkcjach lub dysfunkcjach mózgu, w tym plastyczności synaptycznej, depresji i regulacji pobudzenia neuronów [13]. Tlenek azotu może również odgrywać ważną rolę w większości obszarów mózgu związanych z reakcjami obronnymi, ponieważ neurony, w których zachodzi synteza tlenku azotu (NOS) są zlokalizowane w takich obszarach [14]. Z drugiej strony, tlenek azotu może wpływać na dopaminę [15] i glutaminian [16]. Poprzednio proponowano rolę modulacyjną tlenku azotu na obszarach mózgu związanych z reakcjami obronnymi – poprzez możliwe oddziaływanie z glutaminianem, serotoniną i/lub neurotransmisją za pośrednictwem GABA [11]. W ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci odnotowano wyraźny wzrost uwagi poświęconej możliwości pojawienia się OCD oraz zaburzeń pokrewnych na tle chorób immunologicznych oraz zakażenia. Określenie popaciorkowcowe dziecięce zaburzenia neuropsychiatryczne (Pediatric

Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections – PANDAS) dotyczy dzieci, u których stwierdzono nagle OCD i/lub tik po zakażeniu paciorkowcem [7]. Ostatnie badania epidemiologiczne ujawniły, że istnieją skromne dowody na możliwy związek i rodzinną koagregację między PANDAS i OCD [17, 18].

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetencyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA [17], który jest zazwyczaj stosowany w leczeniu wysokiego poziomu cholesterolu. Ostatnie badania wykazały, że atorwastatyna uczestniczy w śródłonkowej syntezie tlenu azotu [18], zahamowaniu stanu zapalnego [19, 20], a także podnoszeniu poziomu glutationu i GABA u myszy [21].

Biorąc pod uwagę rolę, jaką odgrywają tlenek azotu i stan zapalny w patogenezie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych oraz wpływ atorwastatyny na stan zapalny oraz poziom tlenu azotu, zdecydowaliśmy się ocenić efektywność atorwastatyny w leczeniu lekoopornych zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Material i metoda

Projekt badania, kryteria i populacja

Przeprowadzone badanie było badaniem prospektywnym z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni. Włączono do niego dwie grupy pacjentów ambulatoryjnych cierpiących na lekooporne zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne leczonych w Imam Khomeini Hospital w Ahwazie, w Iranie. Pacjenci zostali wybrani losowo i uczestniczyli w badaniu w okresie od listopada 2011 do lipca 2013 roku. Autorzy przebadali wszystkich pacjentów, którzy zostali skierowani do klinik psychiatrycznych z powodu lekoopornej postaci OCD, przy czym definicja lekooporności wymagała 3 miesięcy leczenia maksymalną dawką leków z grupy SSRI w monoterapii [19, 20]. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grup terapeutycznych w stosunku 1:1. Pacjentów z rozpoznaniem klinicznym OCD wybrano zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, przy czym rozpoznania dokonano na podstawie wywiadu SCID. Osoby, które w skali obsesji i kompulsji Yale-Brown (Y-BOCS) uzyskały wynik ≥ 21 określono jako cierpiące na umiarkowane i ciężkie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.

Kryteria włączenia

Kryteria włączenia to: lekooporne zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (aby zaburzenia zostały uznane za lekooporne, pacjent musi przejść ciągłą, trzymiesięczną monoterapię lekami z grupy SSRI); podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu; minimalny wynik w skali obsesji i kompulsji Yale-Brown (Y-BOCS) równy 21 pkt lub wyższy [22]. Pacjenci nie cierpieli na żadne organiczne zaburzenia neurologiczne, a badania laboratoryjne (morfologia krwi, funkcje wątroby i nerek) były w normie.

Kryteria wykluczenia

Kryteria wykluczenia to: wrodzone zaburzenia neurologiczne; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (morfologia krwi, funkcje wątroby i nerek); karmienie piersią; kobiety w ciąży.

Metoda

Dwóch psychiatrów potwierdziło diagnozę zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych na podstawie klasyfikacji DSM-IV-TR [22] oraz lekooporność zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych w oparciu o badania Goodman i wsp. [23] i Ferraro i wsp. [24]. Dwóch lekarzy ogólnych (GP) zostało przeszkolonych w celu ustalenia wiarygodności oceny (inter-rater reliability) w skali Y-BOCS. Przebadali oni za pomocą skali Y-BOCS każdego pacjenta na początku i na końcu okresu leczenia. Po uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia oraz uzyskaniu pisemnej zgody od pacjentów lub ich opiekunów z wszystkimi pacjentami przeprowadzono wywiad, podczas którego został im także wyjaśniony cel badania.

Interwencja

W grupie leczonej pacjenci otrzymywali 10 mg atorwastatyny na dobę (Sobhan Pharmaceutical Company, Iran), a odpowiedź na leczenie została zmierzona za pomocą wyników w skali obsesji i kompulsji Yale-Brown uzyskanych na początku badania i po jego zakończeniu (12 tygodni później). W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo, które zostało wyprodukowane tak, żeby przypominało atorwastatynę. W tej grupie wynik uzyskany na początku badania i po jego zakończeniu (12 tygodni później) był taki sam.

Pacjentom z OCD odpornym na leczenie w niniejszym badaniu podawano małą dawkę (10 mg/dzień) atorwastatyny jako minimalną skuteczną dawkę według najnowszych badań klinicznych z randomizacją (RCT) [25, 26] porównujących wysoką dawkę atorwastatyny (80 mg/dzień) z dawkami standardowymi (10–40 mg/dzień).

Wyniki badania

Głównym ocenianym parametrem były zmiany w liczbie punktów w skali obsesji i kompulsji Yale-Brown uzyskanych na początku badania oraz 12 tygodni później, po jego zakończeniu. Drugim ocenianym parametrem były skutki uboczne na początku badania i po jego zakończeniu (12 tygodni później).

Wielkość próby

Zbadano 89 pacjentów skierowanych na leczenie w czasie trwania badania. U 48 z nich potwierdzono zdiagnozowaną lekooporność zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych; 30 osób spośród tej grupy pacjentów zgodziło się na udział w badaniu. Po uzyskaniu

świadomej zgody na udział w badaniu od wszystkich z 30-osobowej grupy pacjentów przystąpiono do badania. Do badania włączono 26 pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi, w wieku od 24 do 48 lat. Zarówno pacjenci, jak i lekarze (MD) nie zostali poinformowani, do której grupy zostali przypisani pacjenci.

Randomizacja

Randomizacja została przeprowadzona z użyciem tablicy liczb losowych.

Ślepa próba

Tabletki placebo, przygotowane przez Departament Żywności i Leków w Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, składały się ze skrobi i były podobne do tabletek atorwastatyny pod względem wielkości, kształtu i koloru. Zarówno lek, jak i placebo były podawane pacjentom przez członków personelu, którzy nie wiedzieli, czy podają lek, czy placebo. Pacjenci również nie wiedzieli, czy otrzymują lek, czy placebo.

Zagadnienia etyczne

Pacjenci nie korzystali z żadnych innych form terapii, takich jak np. terapia poznawczo-behawioralna, w czasie trwania badania. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską i późniejszymi zmianami [22]. Badanie zostało zatwierdzone przez Komitet Etyki Uniwersytetu Medycznego Ahvaz Jundishapur oraz zarejestrowane w witrynie www.IRCT.ir wraz z kodem referencyjnym IRCT201511217290N2. Pisemną zgodę na udział w badaniu uzyskano od uczestników przed rozpoczęciem badania.

Analiza statystyczna

Dane zostały poddane kontroli jakości, a następnie przeprowadzono opisową oraz opartą na wnioskowaniu analizę statystyczną. Dane ciągłe przedstawiono jako średnie (oraz odchylenia standardowe). Porównanie pomiędzy grupami na początku i pod koniec 12. tygodnia badania zostało przeprowadzone za pomocą Testu *U* Manna–Whitneya dla dwóch niezależnych prób. Ponadto wykonano analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem z ostatnią przeprowadzoną obserwacją (LOCF) w celu zapewnienia, że wskaźnik *drop out* nie miał wpływu na wyniki. Dane nieciągłe przedstawiono jako wartości procentowe, a porównanie między dwoma grupami zostało przeprowadzone z użyciem testu zgodności chi-kwadrat. Występowanie niepożądanych skutków leczenia w grupach badanych było analizowane za pomocą dokładnego testu Fishera. Wszystkie statystyczne testy były dwustronne, a ich istotność statystyczną ustalono na poziomie $p < 0,05$. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie liczby punktów w skali Y-BOCS o 25% lub więcej w stosunku do liczby punktów uzyskanych na początku badania.

Wyniki

Przebadano 29 pacjentów, z których 26 zakończyło proces leczenia i zostało włączonych do analizy skuteczności. Czternastu pacjentów losowo przypisano do grupy przyjmującej atorwastatynę, a dwunastu pacjentów do grupy przyjmującej placebo. Trzech pacjentów nie ukończyło leczenia – dwóch pacjentów z grupy otrzymującej placebo i jeden z grupy przyjmującej atorwastatynę. Grupy badane zostały porównane i nie zaobserwowano między nimi istotnych statystycznie różnic w zakresie czynników demograficznych (tab. 1). Wskaźnik rezygnacji z badania w trakcie terapii nie różnił się między grupami. Wszyscy pacjenci byli leczeni lekami z grupy SSRI przyjmowanymi w najwyższych tolerowanych zakresach dawek (tab. 2). Dawki te zostały ustalone dla wszystkich pacjentów co najmniej trzy miesiące przed rozpoczęciem badania.

Tabela 1. Dane demograficzne pacjentów

Charakterystyka	Grupa przyjmująca placebo	Grupa przyjmująca atorwastatynę	P ¹
Pacjenci włączeni do badania	14	15	
Badani pacjenci	12	14	
Płeć			
Kobiety	7	7	Ns
Mężczyźni	5	7	
Stan cywilny			
W związku małżeńskim	8	9	Ns
Niebędący w związku małżeńskim	4	5	
Wiek (lata)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Ns
	42±4,29	44±6,21	

¹ Test *U* Manna–Whitneya; *Ns* – dane nieistotne statystycznie.

Tabela 2. Rodzaj SSRI oraz zakres dawek atorwastatyny i placebo w poszczególnych grupach

SSRI (rodzaj)	Dawka (mg/dzień)	Grupa atorwastatyny N = 14	Grupa placebo N = 12
Flukosetyna	70–80	4 (28,6%)	3 (25%)
Fluwoksamina	200–300	6 (43,8%)	6 (50%)
Sertralina	150–200	1 (6,1%)	1 (8,5%)
Citalopram	60–80	3 (21,5%)	2 (16,5%)

Na początku badania nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy obiema grupami w wyniku w skali Y-BOCS ($p = 0.957$). Pod koniec badania całkowity wynik w skali Y-BOCS w grupie przyjmującej atorwastatynę był istotnie niższy ($p = 0,041$) (tab. 3). Terapia wspomagająca (*augmentation*) atorwastatyną znacznie zmniejszyła

objawy obsesyjne i afektywne, jak wykazują zmiany w podskali Y-BOCS dotyczącej obsesji ($p = 0,017$), natomiast spadek kompulsji nie był istotny statystycznie ($p = 0,081$) (tab. 3).

Tabela 3. Zmiany kliniczne w wynikach Y-BOCS pacjentów otrzymujących atorwastatynę ($n = 14$) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($n = 12$) na początku badania i w 12. tygodniu

Y-BOCS	Atorwastatyna (14)		Placebo (12)		Test U Manna–Whitneya			
	Początek badania	Koniec badania	Początek badania	Koniec badania	Różnice na początku badania		Różnice na końcu badania	
	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Wartość	p	Wartość	p
obsesja	13,26(3,2)	8,64(2,6)	12,42(5,1)	11,58(3,6)	318,00	0,795	148,000	0,017
kompulsja	12,25(4,7)	11,21(3,1)	13,57(1,6)	12,24(3,2)	289,00	0,612	139,00	0,081
Wynik ogólny	25,51(5,2)	19,85(5,2)	25,99(4,3)	23,82(5,9)	328,00	0,957	127,00	0,041

Zaobserwowano również stopniowy spadek w średnich wynikach w skali Y-BOCS w obu grupach podczas badania. Istotny był wpływ czasu ($F = 34,8$; $df = 1, 12$; $p = 0,22$) i leczenia ($F = 2,68$; $df = 1, 45$; $p = 0,025$). Podobnie interakcja czas–leczenie również była istotna ($F = 3,7$; $df = 1, 13$; $p = 0,041$). Mimo iż trzech pacjentów zakończyło leczenie przed ukończeniem badania, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem wykazała istotne zmniejszenie wyniku w skali Y-BOCS w grupie leczonej atorwastatyną (tab. 4). W odniesieniu do objawów obsesji mierzonych podskalą Y-BOCS leczenie wspomagające atorwastatyną terapię SSRI spowodowało zmniejszenie liczby punktów uzyskanych w grupie przyjmującej atorwastatynę pod koniec leczenia o 34,8%. Wynik ten wskazuje, że leczenie wspomagające (*augmentation*) atorwastatyną prowadzi do częściowej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi (OCD).

Tabela 4. Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (LOCF): zmiany kliniczne w wyniku Y-BOCS pacjentów otrzymujących atorwastatynę ($n = 15$) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($n = 14$) na początku badania i w 12. tygodniu

Y-BOCS	Atorwastatyna (15)		Placebo (14)		Test Manna–Whitneya–Wilcoxon			
	Początek badania	Koniec badania	Początek badania	Koniec badania	Różnice na początku badania		Różnice na końcu badania	
	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Wartość	P	Wartość	P
Obsesja	13,68(3,5)	8,82(2,3)	13,12(4,2)	12,10(3,7)	198,50	0,915	108,00	0,028
Kompulsja	12,81(3,6)	11,68(4,2)	14,12(1,9)	13,72(3,8)	201,00	0,812	98,00	0,092
Wynik ogólny	26,49(5,4)	20,5(5,4)	27,24(4,9)	25,82(4,9)	184,00	0,824	99,00	0,043

Ostateczne wyniki dowiodły, że pacjenci z grupy przyjmującej atorwastatynę pod koniec badania uzyskali średnią liczbę punktów w skali Y-BOCS mniejszą o 21,9%. Dziewięciu pacjentów (64,2%) w grupie leczonej atorwastatyną w ogólnym wyniku

Y-BOCS uzyskało liczbę punktów mniejszą o 25% lub więcej. Przejawiali oni większe poczucie uzdrowienia swojej choroby – zwłaszcza w odniesieniu do oznak obsesji. Atorwastatyna była na ogół dobrze tolerowana. Działania niepożądane były zazwyczaj łagodne i przejściowe. Działaniem ubocznym wspólnym dla pacjentów w grupie przyjmującej atorwastatynę było zmniejszenie libido (35,7%) ($p = 0,019$) (tab. 5).

Tabela 5. Powikłania kliniczne i działania niepożądane – ilościowo w grupie

	Atorwastatyna	Placebo	P
Niepokój	2	1	Ns
Bezsenność	1	1	Ns
Spadek libido	5	1	0,019
Ból głowy	0	1	Ns
Kołatanie serca	1	1	Ns
Uspokojenie polekowe	1	2	Ns
Nudności	1	1	Ns

Omówienie wyników

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne są częstym i przewlekłym schorzeniem, które generuje wysokie koszty dla pacjentów i ich rodzin. Podaje się bardzo różnorodne przyczyny tych zaburzeń. Bardzo szerokie spektrum przyczyn obejmuje deregulację uwalniania neurotransmiterów, takich jak serotonina, dopamina itp., nieprawidłowości w jądrach podstawnych (BG) oraz stany zapalne. Badania wykazały, że czynniki zakaźne stanowią prawie 10% przyczyn OCD (np. PANDAS) [1, 25]. Celem niniejszego badania było zbadanie wpływu atorwastatyny na objawy zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych w leczeniu pacjentów lekoopornych. Pacjentom lekoopornym podawano leki z grupy SSRI oraz placebo lub atorwastatynę. Po upływie 12 tygodni grupa otrzymująca atorwastatynę zgłaszała statystycznie istotnie mniej objawów OCD. Ponadto z wyjątkiem spadku libido nie odnotowano istotnej różnicy w występowaniu efektów ubocznych w obu grupach. Stopień zmniejszenia libido był większy w grupie pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wpływ tego leku na pacjentów wskazuje, że poziom tlenu azotu i stany zapalne znajdują się wśród najważniejszych przyczyn OCD i być może lekooporność u niektórych pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi jest wywołana większym wpływem tych czynników w patologii tej choroby.

Rolę tlenu azotu w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych zaobserwowano w wielu badaniach [14, 26]. Jednym z efektów działania SSRI, jest ich udział w hamowaniu syntezy tlenu azotu. Stan zapalny, poziom neuroprzebieżników, tlenu azotu, dopaminy i glutamianu zostały wymienione jako niektóre z przyczyn OCD. Ze względu na powszechne występowanie lekoopornej postaci zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych wdrażanie nowych metod farmakoterapii w celu kontrolowania postaci lekoopornych powinno być odpowiednio uzasadnione możliwością wpływania tych

leków na mniej oczywiste przyczyny OCD. Na przykład w odniesieniu do stanów zapalnych stosowano połączenie celokoksybu i leków z grupy SSRI [27]. Możemy pomóc w leczeniu tych pacjentów, używając wymienionych metod oraz znajdując przekonujące dowody prowadzące do zrozumieniu patologii opisywanych zaburzeń.

Wyniki niniejszych badań mogą sugerować, że leki takie jak SSRI i klomipramina, powszechnie stosowane jako leki pierwszego wyboru w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych, są ważnymi czynnikami w ich leczeniu głównie przez wpływ na uwalnianie serotoniny. Jeżeli deregulacja serotoniny nie jest główną przyczyną choroby u pacjenta z OCD, to będzie trudno ją wyleczyć, a pacjent będzie uważany za lekoopornego. Pacjenci, u których na patogenezę OCD mają wpływ inne czynniki, takie jak uwalnianie glutamianu, tlenu azotu, dopaminy albo stan zapalny, są określane mianem pacjentów lekoopornych. Jeśli terapeuci oraz badacze zdołają znaleźć strategię prowadzącą do zrozumienia dokładniejszej etiologii u każdego pacjenta z obsesją i przystąpią do leczenia ukierunkowanego na tę patologię, w przyszłości będzie mniej pacjentów lekoopornych, leczenie będzie szybsze i skuteczniejsze, a to sprawi, że będzie ono chętniej podejmowane przez pacjentów, zatem nastawienie pacjentów do leczenia psychiatrycznego będzie lepsze. Do bardziej precyzyjnego zrozumienia etiologii OCD prowadzą takie metody, jak przygotowanie dokładniejszego opisu i drzewa genealogicznego, kontrola genetyczna, stosowanie testów do mierzenia poziomu neuroprzekazników, a także dokładniejsze obrazowanie.

Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszego badania trzeba wymienić relatywnie małą liczebność próby i stosowanie tylko minimalnej dawki atorwastatyny, toteż może ono stanowić pewną wskazówkę dla przyszłych badań.

Wnioski

Wyniki niniejszego badania powinny być interpretowane wraz z ograniczeniami, takimi jak stosunkowo nieduża liczba pacjentów uczestniczących w badaniu, 12-tygodniowy okres badania, a także brak pomiaru tlenu azotu przed rozpoczęciem i po zakończeniu badania. Zaleca się, aby badacze wzięli pod uwagę te elementy w badaniach tego typu.

Podziękowania: *Autorzy pragną podziękować Samirze Yazdan Nejad za nieocenioną pomoc przy pisaniu oraz udoskonalaniu niniejszego tekstu.*

Konflikt interesów: *Autorzy powyższego badania stwierdzają, że nie wystąpił konflikt interesów.*

Źródło finansowania: *Niniejsza praca była współfinansowana przez zastępcę dyrektora do spraw naukowych Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.*

Piśmiennictwo

1. Stein DJ. *Obsessive-compulsive disorder*. Lancet. 2002; 360(9330): 397–405.
2. Hamagaki S, Takagi S, Urushihara Y, Ishisaka Y, Matsumoto M. [Development and use of the Japanese version of the self-report Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale]. Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et Neurologia Japonica. 1999; 101(2): 152–168.
3. Pallanti S, Quercioli L. *Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: Methodological issues, operational definitions and therapeutic lines*. Prog. Neuro-Psychoph. 2006; 30(3): 400–412.
4. Maina G, Pessina E, Albert U, Bogetto F. *8-week, single-blind, randomized trial comparing risperidone versus olanzapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder*. Eur. Neuropsychopharm. 2008; 18(5): 364–372.
5. McDougle CJ, Fleischmann RL, Epperson CN, Wasylink S, Leckman JF, Price LH. *Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: Three cases*. J. Clin. Psychiat. 1995; 56(11): 526–528.
6. Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR Jr. *Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder*. J. Clin. Psychiat. 1996; 57(7): 303–306.
7. Bruno A, Mico U, Pandolfo G, Mallamace D, Abenavoli E, Di Nardo F i wsp. *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.
8. Murphy ML, Pichichero ME. *Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS)*. Arch. Pediat. Adol. Med. 2002; 156(4): 356–361.
9. Sayyah M, Sayyah M, Boostani H, Ghaffari SM, Hoseini A. *Effects of aripiprazole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (a double blind clinical trial)*. Depress. Anxiety. 2012; 29(10): 850–854.
10. Greenberg BD, Murphy DL, Swedo SE. *Symptom exacerbation of vocal tics and other symptoms associated with streptococcal pharyngitis in a patient with obsessive-compulsive disorder and tics*. Am. J. Psychiat. 1998; 155(10): 1459–1460.
11. Esplugues JV. *NO as a signalling molecule in the nervous system*. Brit. J. Pharmacol. 2002; 135(5): 1079–1095.
12. Harkin AJ, Bruce KH, Craft B, Paul IA. *Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice. 1. Acute treatments are active in the forced swim test*. Eur. J. Pharmacol. 1999; 372(3): 207–213.
13. Guimaraes FS, Bejjamini V, Moreira FA, Aguiar DC, Lucca de AC. *Role of nitric oxide in brain regions related to defensive reactions*. Neurosci. Biobehav. R. 2005; 29(8): 1313–1322.
14. Umathe SN, Bhutada PS, Jain NS, Mundhada YR, Borkar SS, Dhupal B. *Role of nitric oxide in obsessive-compulsive behavior and its involvement in the anti-compulsive effect of paroxetine in mice*. Nitric Oxide-Biol. Ch. 2009; 21(2): 140–147.
15. Serra PA, Rocchitta G, Esposito G, Delogu MR, Migheli R, Miele E i wsp. *A study on the role of nitric oxide and iron in 3-morpholino-sydnonimine-induced increases in dopamine release in the striatum of freely moving rats*. Brit. J. Pharmacol. 2001; 134(2): 275–282.
16. Lin HC, Kang BH, Wan FJ, Huang ST, Tseng CJ. *Reciprocal regulation of nitric oxide and glutamate in the nucleus tractus solitarii of rats*. Eur. J. Pharmacol. 2000; 407(1–2): 83–89.

17. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, Sprecher DL, Schwartz SL, Lupien PJ i wsp. *Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor*. *Arterioscl. Throm. Vas.* 1995; 15(5): 678–682.
18. Seker FB, Kilic U, Caglayan B, Ethemoglu MS, Caglayan AB, Ekimci N i wsp. *HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin improves abnormal brain electrical activity via mechanisms involving eNOS*. *Neuroscience*. 2015; 284: 349–359.
19. Marz W, Koenig W. *HMG-CoA reductase inhibition: Anti-inflammatory effects beyond lipid lowering?* *Journal of Cardiovascular Risk*. 2003; 10(3): 169–179.
20. Marz W, Wieland H. *HMG-CoA reductase inhibition: Anti-inflammatory effects beyond lipid lowering?* *Herz*. 2000; 25(2): 117–125.
21. Sehar N, Agarwal NB, Vohora D, Raisuddin S. *Atorvastatin prevents development of kindling by modulating hippocampal levels of dopamine, glutamate, and GABA in mice*. *Epilepsy Behav.* 2015; 42: 48–53.
22. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Revision T, editor. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
23. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR i wsp. *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity*. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1989; 46(11): 1012–1016.
24. Ferrao YA, Diniz JB, Lopes AC, Shavitt RG, Greenberg B, Miguel E. [Resistance and refractoriness in obsessive-compulsive disorder]. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007; 29 (Suppl. 2): S66–S76.
25. Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. *Obsessive-compulsive disorder*. *Lancet*. 2009; 374(9688): 491–499.
26. Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. *Examination of free radical metabolism and anti-oxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder*. *Prog. Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2006; 30(6): 1039–1042.
27. Sayyah M, Boostani H, Pakseresht S, Malayeri A. *A preliminary randomized double-blind clinical trial on the efficacy of celecoxib as an adjunct in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. *Psychiat. Res.* 2011; 189(3): 403–406.

Otrzymano: 14.12.2016

Zrecenzowano: 6.02.2017

Otrzymano po poprawie: 11.03.2017

Przyjęto do druku: 11.03.2017

Adres: Mehdi Sayyah,

Faculty member of Education Development Center, Psychiatrist,

Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences,

Imam Khomeini General Hospital, Azadegan Avenue, Ahwaz, Iran,

e-mail: sayah_bargard@Aol.com

Przetłumaczyła: Małgorzata Rogalska-Pielach