

Il trattamento farmacologico del disturbo ossessivo-compulsivo: quali opzioni oltre gli inibitori del *re-uptake* della serotonina?

Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder: which choice beyond serotonin re-uptake inhibitors?

G. MAINA
E. PESSINA
G.F. ASINARI
J. MICARI
F. BOGETTO

Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, SCDU Psichiatria, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Key words

Obsessive-compulsive disorder • Pharmacotherapy • Alternative agents

Correspondence: Prof. Giuseppe Maina, Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, SCDU Psichiatria, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, via Cherasco 11, 10126 Torino, Italy
Tel. +39 011 6335422
Fax +39 011 673473
giuseppemain@hotmai.com

Summary

Objectives

During the past 25 years, a large number of controlled studies have established the efficacy of pharmacological treatment for obsessive-compulsive disorder (OCD). First-line pharmacological treatment of OCD consists of drugs with potent serotonin-re-uptake inhibition properties (SRIs) such as clomipramine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, fluoxetine and citalopram. Clomipramine might be slightly more effective than SSRIs. These medications have reduced obsessive-compulsive symptoms in randomized placebo-controlled trials; however, up to 12 weeks of treatment is required to determine treatment response, and 40% to 50% of patients do not experience clinically significant improvement on treatment with these medications. Moreover, a long-term treatment is often needed in order to maintain the response achieved during acute phase pharmacotherapy, therefore tolerability has to be considered: some adverse events, such as weight gain and sexual dysfunctions could be considered unbearable by patients during long-term treatment. As a consequence, other medications have been tested as monotherapies of OCD. The present review gathers data available on alternative medications (to SRIs) as monotherapy of OCD.

Methods

A medline search was conducted to identify relevant articles on alternative monotherapies of OCD. Double-blind, placebo controlled studies as well as open label studies and case reports were included.

Results

It might be expected that other agents that influence the serotonergic and dopaminergic systems may be useful anti-obsessional therapy, but data from clinical trials of alternative monotherapies for the treatment of OCD have not unequivocally shown that any of these agents is efficacious. Trials have focused primarily on other antidepressants, anxiolytics, and other experimental agents. Most of the tested agents (monoamine oxidase inhibitors, benzodiazepines, opioids, hormonal agents, *Hypericum perforatum*, amphetamine, nicotine, ondansetron) show some efficacy in case reports or in open-label trials, but failed to demonstrate efficacy when tested under double-blind conditions. Few active principles seem to be useful as potential anti-obsessional agents. Several case reports and open-label trials have suggested that venlafaxine could be a beneficial anti-obsessional monotherapy. Moreover, recent double-blind randomized studies show that venlafaxine is equally as effective as paroxetine in treating OCD patients. Among anxiolytics, one controlled trial found buspirone, a 5-HT_{1A} (serotonin 1A receptor) partial agonist, as efficacious as clomipramine in the treatment of OCD (the response rate for both agents was greater than 55%), but this finding has not been confirmed. One controlled study of inositol, a precursor for the second messenger phosphatidylinositol system, demonstrated efficacy in the treatment of OCD (Table 1).

Conclusions

SRIs represent first choice treatment for OCD. Venlafaxine and inositol have shown some evidence of efficacy as anti-obsessional agents, while results on buspirone efficacy are more uncertain (Fig. 1). Clinical trials involving other agents have been less encouraging.

L'individuazione e il progressivo utilizzo di farmaci attivi nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) risale agli anni '80. Venne allora pubblicato il primo studio randomizzato e controllato con placebo sull'impiego di clomipramina e nortriptilina nel trattamento di tale disturbo¹. I risultati di tale primo studio evidenziarono la prima caratteristica fondamentale del trattamento farmacologico del DOC: l'inibizione del *re-uptake* della serotonina. Dei due farmaci studiati infatti solo la clomipramina determinò un'efficacia terapeutica nel trattare i sintomi ossessivo-compulsivi, mentre la nortriptilina non forniva un'efficacia superiore al placebo. Studi successivi confermarono l'utilità della clomipramina nel DOC e a partire dagli anni '90 anche quella di una nuova categoria di farmaci: gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Numerosi studi condotti nel corso degli anni successivi hanno confermato i riscontri delle prime osservazioni ed è pertanto oggi acquisito come la terapia farmacologica di prima scelta nel trattamento del DOC sia rappresentato dall'impiego degli SSRI o della clomipramina².

Sebbene la disponibilità di farmaci attivi nel trattamento del DOC abbia permesso il miglioramento, e talora la guarigione, di quadri clinici prima ritenuti intrattabili, alcuni problemi restano aperti. Innanzitutto la percentuale di risposta alle terapie riguarda approssimativamente la metà dei casi trattati. La risposta è inoltre gravata dalla necessità di raggiungere alti dosaggi di farmaco e da una latenza di risposta non inferiore alle sei settimane. È poi assodato come la terapia farmacologica antiosessiva debba essere considerata una terapia a lungo termine, preferenzialmente prolungata, una volta che si sia ottenuto un risultato clinico soddisfacente, per un periodo di almeno due anni²⁻⁴; emergono in tale fase alcuni effetti collaterali della terapia particolarmente penosi per il paziente quali ad esempio le disfunzioni sessuali o l'incremento ponderale⁵.

Tali parziali limiti della terapia del DOC hanno determinato il proseguire della ricerca psicofarmacologica. Vengono qui riportati gli studi disponibili in cui sono stati testati principi attivi differenti dalla clomipramina o dagli SSRI per la monoterapia del DOC.

Farmaci antidepressivi

TRICICLICI: NORTRIPTILINA, AMITRIPTILINA, IMIPRAMINA

Gli antidepressivi triciclici bloccano il processo di ricaptazione delle amine (noradrenalina e/o serotonina), il meccanismo deputato all'interruzione della neurotrasmissione aminergica. Tra questi, la clomipramina si è dimostrata un valido agente antiosessivo in seguito a vari studi controllati con placebo⁶⁻⁸. Nel corso

degli anni '80 altri agenti triciclici sono stati testati come possibili agenti antiosessivi. In particolare si ritrovano dati su tre antidepressivi triciclici: nortriptilina, amitriptilina e imipramina.

La nortriptilina – un triciclico con attività inibitrice del *re-uptake* soprattutto della noradrenalina ma con un piccolo effetto anche sulle sinapsi serotoninergiche – è stata messa a confronto con clomipramina e con placebo proprio nel primo studio randomizzato, in doppio cieco, di 5 settimane che ha dimostrato l'efficacia della clomipramina nel DOC. I risultati furono misurati alla *Comprehensive Psychiatric Rating Scale* (CPRS), nella sessione riguardante i sintomi ossessivo-compulsivi. La clomipramina produsse un miglioramento della sintomatologia significativamente maggiore rispetto al placebo. La nortriptilina, invece, non produsse miglioramenti significativamente maggiori al placebo¹.

L'amitriptilina è un antidepressivo triciclico con un'azione farmacologica, analogamente a quanto avviene per la clomipramina, sbilanciata a favore del blocco del *re-uptake* della serotonina (ma con minore potenza in tal senso rispetto alla clomipramina). Alcune osservazioni preliminari sembravano suggerire un potenziale impiego di questo farmaco nella terapia del DOC^{9,10}. Tuttavia uno studio controllato effettuato in Cina ha messo a confronto un campione di 21 pazienti trattati con clomipramina con 18 pazienti trattati con amitriptilina. Lo studio concludeva significativamente a favore della clomipramina¹¹.

Alcuni studi hanno confrontato l'azione dell'imipramina (dopo la clomipramina il più serotoninergico dei triciclici) con quella della clomipramina nel disturbo ossessivo-compulsivo. Mavissakalian & Michelson hanno riportato un'osservazione su otto pazienti che hanno ricevuto imipramina o clomipramina in monoterapia per 12 settimane. In tale studio si osservava una riduzione significativa dei sintomi ossessivo-compulsivi e depressivi senza riscontrare differenze tra i due trattamenti¹². Il dato venne confermato dagli stessi autori in un lavoro di poco successivo⁸. Un confronto tra clomipramina e imipramina condotto da Volavka et al. ha indicato come sia i sintomi ossessivo-compulsivi sia quelli depressivi migliorassero con entrambi i farmaci. I risultati di quest'ultimo studio soffrivano tuttavia di una non bilanciata randomizzazione dei pazienti tra i due gruppi: i pazienti assegnati al gruppo che assumeva imipramina erano chiaramente più gravi dei pazienti assegnati al gruppo che assumeva clomipramina¹³. Foa et al., in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, valutarono l'efficacia dell'imipramina in monoterapia nel trattamento del DOC. A differenza dello studio di Volavka et al., non c'erano differenze significative tra i due gruppi di pazienti per quanto riguardava la gravità iniziale dei sintomi ossessivo-compulsivi e depressivi. Mentre l'imipramina sembrava migliorare

significativamente la depressione associata al DOC, gli effetti dell'imipramina sui sintomi ossessivo-compulsivi non si differenziava in maniera statisticamente significativa da quelli del placebo¹⁴. Gli stessi autori, in uno studio condotto negli anni '90, trattarono 38 pazienti ossessivo-compulsivi, divisi in un sottogruppo con depressione in comorbidità e un sottogruppo senza depressione in comorbidità. Ciascun sottogruppo venne diviso a sua volta in due gruppi: uno trattato con imipramina, l'altro con placebo, in uno studio randomizzato, in doppio cieco. Successivamente, tutti i pazienti furono sottoposti a psicoterapia comportamentale per tre settimane e quindi a sedute settimanali di psicoterapia di supporto per 12 settimane. Pur avendo efficacia sui sintomi depressivi, l'imipramina non ridusse significativamente i sintomi ossessivo-compulsivi né potenziò gli effetti della psicoterapia comportamentale nei pazienti depressi¹⁵.

INIBITORI DELLE MONO-AMINO-OSSIDASI: CLORGILINA, FENELZINA

Gli inibitori delle monoaminossidasi (MAO) agiscono inibendo in modo irreversibile un enzima deputato alla degradazione di alcuni neurotrasmettitori, la monoaminossidasi (MAO), aumentando in tal modo l'emivita di serotonina e dopamina. I primi *case reports* che riportano un trattamento di successo sul DOC usando IMAO sono del 1959¹⁶ e del 1970¹⁷. Jenike et al. riportarono l'osservazione di 8 pazienti con DOC trattati con IMAO: in quattro casi si ottenne una rapida e continua remissione dei sintomi, mentre altri 4 pazienti non dimostrarono nessuna risposta alla terapia. Tutti i pazienti responsivi alle IMAO, diversamente dagli altri, presentavano in comorbidità fobie o attacchi di panico¹⁸. Insel et al., in uno studio randomizzato in doppio cieco su un piccolo campione di pazienti, confrontarono l'efficacia della clorgilina con la clomipramina rilevando che, in generale, la clomipramina è più efficace della clorgilina. Tuttavia alcuni pazienti presentavano una buona risposta alle IMAO. Gli autori non descrissero tuttavia le caratteristiche cliniche dei pazienti responsivi alla clorgilina¹⁹. Anche Vallejo et al. condussero uno studio in doppio cieco per confrontare clomipramina e fenelzina, senza rilevare alcuna differenza tra i due farmaci. Tuttavia, nello studio erano state utilizzate scale di valutazione del DOC poco sensibili, non vi erano stati confronti con placebo e i campioni erano di scarsa numerosità: tutti fattori che limitano lo studio e le sue conclusioni²⁰.

Esiste infine uno studio di 10 settimane randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco in cui la fenelzina venne testata per trattamento del DOC. Sessantaquattro soggetti con DOC furono assegnati a caso a un gruppo trattato con placebo, con fenelzina (60 mg/die) e con fluoxetina (80 mg/die); 54 pazienti completarono lo studio. Solo il trattamento con fluoxetina si dimostrò migliore del placebo nell'alleviare

i sintomi ossessivo-compulsivi. La fenelzina risultò efficace solo in un sottogruppo di pazienti con ossessioni di ordine-simmetria²¹.

INIBITORI DEL RE-UPTAKE DELLA SEROTONINA/ ANTAGONISTI DELLA SEROTONINA: TRAZODONE

Il trazodone è un antidepressivo che agisce tramite il blocco dei recettori serotoninergici 5-HT_{2A} con un'azione secondaria di inibizione della ricaptazione della serotonina. Possiede anche azioni antistaminiche e α_1 -antagoniste. Considerata la sua azione serotoninergica, il trazodone è stato sperimentato in monoterapia nel trattamento del DOC. Il primo *case report* risale al 1984, in cui fu riportato il caso di una paziente trattata con trazodone, 100 mg/die, la quale esperì un significativo miglioramento dei sintomi ossessivo-compulsivi e depressivi dopo 4 settimane di trattamento²². La stessa osservazione fu riportata da Baxter l'anno dopo su due pazienti con DOC²³. Un ulteriore caso di trattamento con trazodone di un paziente affetto da *bowel obsession* (timore ossessivo di manifestare in pubblico borborigmi o di perdere il controllo degli sfinteri) fu descritto da Ramchandani: il paziente rispose al trattamento con 150 mg/die di trazodone in sole 3 settimane, la completa remissione dei sintomi era presente a una visita di controllo effettuata dopo 18 mesi²⁴.

Esiste uno studio osservazionale su 8 pazienti ossessivo-compulsivi in monoterapia con trazodone: 6 ottennero un significativo miglioramento della sintomatologia ossessivo-compulsiva dopo 4 settimane, miglioramento rilevabile anche a un *follow-up* di 6 settimane²⁵. Una simile osservazione fu riportata su un campione di 9 pazienti con DOC resistente al trattamento con clomipramina. Il campione mostrò un miglioramento lieve ma significativo a trattamento con trazodone, riportando ricadute alla sospensione della terapia e rispondendo nuovamente alla sua ripresa²⁶. Sulla base di queste osservazioni preliminari venne condotto uno studio in doppio cieco controllato con placebo su un campione di 21 pazienti con DOC. I pazienti furono trattati per 10 settimane con trazodone (dose media 235 mg/die) o con placebo. I due gruppi di pazienti, all'inizio della terapia, non differivano tra loro per gravità dei sintomi ossessivo-compulsivi e depressivi. Al termine dell'osservazione non c'erano differenze significative tra i pazienti trattati con trazodone e pazienti trattati con placebo²⁷.

INIBITORI SELETTIVI DEL RE-UPTAKE DELLA SEROTONINA E DELLA NORADRENALINA: VENLAFAXINA

La venlafaxina è un inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, il suo meccanismo di azione è affine a quello dei triciclici, ma non è gravato dagli effetti anticolinergici, antistaminici e α -bloccanti di questi ultimi. Riguardo al suo impiego nel trattamento del DOC vi sono alcuni *case reports*

di pazienti resistenti agli SSRI o intolleranti ai loro effetti collaterali. Zajecka et al. descrissero il caso di un paziente refrattario ad altri farmaci trattato con venlafaxina, 375 mg/die che rispose entro 5 settimane; tuttavia non venivano specificati i criteri di risposta usati per valutare l'efficacia della venlafaxina²⁸. Ananth et al. riportarono il caso di due pazienti – resistenti o intolleranti agli SSRI – trattati con venlafaxina (150 mg/die) con successo²⁹. Un altro *case report* venne descritto da Grossman & Hollander, i quali trattarono un paziente intollerante alla clomipramina e alla paroxetina con venlafaxina in monoterapia, 225 mg/die. Dopo 5 settimane di trattamento, il punteggio alla Y-BOCS (*Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*) del paziente scese da 24 a 7 e il paziente continuò a mostrare una risposta positiva anche dopo 10 mesi³⁰. Nello stesso anno, Rauch et al. effettuarono uno studio su un campione di 10 pazienti (sia soggetti mai trattati con una farmacoterapia, sia soggetti resistenti a precedenti trattamenti con SSRI) trattati con dosi di venlafaxina tra i 150 e i 375 mg/die (dose media = 308 mg/die). Gli autori definirono come responsivi i pazienti che presentavano una riduzione nel punteggio della Y-BOCS $\geq 35\%$ del valore iniziale e un punteggio alla CGI (*Clinical Global Impressions*) ≥ 2 alla fine delle 12 settimane di trattamento. In accordo con questi criteri, la venlafaxina risultò efficace in 3 pazienti (30%). Interessante notare che questi 3 pazienti erano tutti senza precedenti trattamenti psicofarmacologici, mentre i 7 pazienti non responsivi alla venlafaxina avevano una media di 2,5 precedenti trattamenti falliti³¹. Uno studio in singolo cieco condotto presso il nostro centro per un periodo di 12 settimane confrontò l'efficacia della venlafaxina con quella della clomipramina nel trattamento del DOC su un campione di 65 pazienti. La risposta fu valutata alla Y-BOCS e alla CGI-I, utilizzando come criteri di responsività gli stessi riportati dallo studio di Rauch et al. sopra citato. In entrambi i gruppi si verificò una significativa riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi, senza differenzesignificative tra i pazienti trattati con clomipramina e quelli trattati con venlafaxina. I pazienti trattati con venlafaxina riportarono una migliore tollerabilità al farmaco³². In un altro studio condotto in aperto, 39 pazienti con DOC, di cui 29 resistenti alle terapie di prima scelta, furono trattati con venlafaxina fino a dosi di 230 mg/die. Di questi, 27 (69,2%) furono considerati *responders* con un punteggio alla CGI-I di 2 (*much improved*) o 1 (*very much improved*). Il punteggio finale medio alla CGI-I di tutto il campione era di $1,9 \pm 1,06$ ³³.

Esisite un solo studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo sull'impiego della venlafaxina nel DOC. Venne condotto su un periodo di 8 settimane. Su un campione di 30 pazienti trattati con 225 mg/die di venlafaxina o con placebo. La risposta alla terapia fu valutata con la CGI-I. Al termine dello studio non risultarono differenze significative tra ven-

lafaxina e placebo, era presente comunque un *trend* di significatività a favore di una migliore risposta alla venlafaxina nel periodo di 8 settimane. Gli autori conclusero che i pazienti trattati con venlafaxina avrebbero probabilmente ottenuto maggior beneficio dal farmaco in un periodo superiore a quello dello studio e con dosaggi superiori a 225 mg/die³⁴.

Non sono stati eseguiti altri studi controllati con placebo per confermare l'efficacia della venlafaxina nel DOC. Tuttavia, nel 2003 Denys et al. condussero uno studio di confronto con paroxetina randomizzato in doppio cieco, su un campione totale di 150 pazienti. Sia nei pazienti trattati con venlafaxina (300 mg/die) sia in quelli trattati con paroxetina (60 mg/die) si assistette a una diminuzione del punteggio alla Y-BOCS di circa il 40% dalla condizione iniziale. Non vi erano differenze significative tra i due gruppi neppure per quanto riguardava la proporzione di pazienti responsivi al trattamento: nel gruppo della venlafaxina 28 pazienti (37%) erano parzialmente responsivi, 18 pazienti (24%) erano responsivi al farmaco; nel gruppo della paroxetina 33 pazienti (44%) erano parzialmente responsivi, 17 pazienti (22%) erano responsivi al farmaco³⁵. In un secondo studio condotto dagli stessi autori sullo stesso campione³⁶, dopo un periodo di *washout* farmacologico, 16 pazienti resistenti alla paroxetina vennero trattati con venlafaxina e 27 pazienti resistenti alla venlafaxina furono *shiftati* alla paroxetina. Al termine dello studio, la percentuale dei pazienti responsivi al trattamento fu del 56% per la paroxetina e del 19% per la venlafaxina. Tali dati suggerirebbero una minore efficacia della venlafaxina nel trattamento di pazienti con DOC non responsivi agli SSRI.

ANTIDEPRESSIVI NORADRENERGICI E SEROTONINERGICI SPECIFICI: MIRTAZAPINA

L'azione farmacologica principale della mirtazapina è l'antagonismo sui recettori α_2 -adrenergici. Essa inoltre blocca tre recettori serotoninergici: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃, oltre ai recettori H1 dell'istamina (Fig. 1). Quando gli eterocettori α_2 -presinaptici sono bloccati, aumenta il rilascio presinaptico della serotonina, la cui azione si esplica sui recettori 5-HT_{1A} poiché gli altri recettori serotoninergici sono bloccati dal farmaco.

La mirtazapina venne testata come monoterapia per il DOC in un primo studio in aperto (a un dosaggio compreso tra i 15 e i 45 mg/die) su 10 pazienti. La diminuzione media della sintomatologia misurata alla Y-BOCS risultò di $2,7 \pm 6,3$ punti; i pazienti responsivi alla terapia furono 2. Gli autori conclusero che la mirtazapina non sembrava rappresentare un trattamento valido per il DOC, anche se conclusioni definitive necessitavano di uno studio condotto su un campione più ampio³⁷. Gli stessi autori ritestarono il farmaco in uno studio successivo condotto in aperto su 30 soggetti con DOC trattati con mirtazapina a

partire da 30 mg/die fino a 60 mg/die per 12 settimane. Al termine dello studio 16 pazienti (53,3%) erano considerati *responders*. Non vi era differenza nel tasso di risposta anche quando i pazienti erano suddivisi in pazienti *drug-naive* e pazienti che avevano mostrato resistenza a precedenti trattamenti. Gli effetti collaterali più importanti osservati furono sonnolenza, astenia e incremento ponderale. Una seconda fase dello studio sottopose i soggetti *responder* a una randomizzazione in doppio cieco per ricevere placebo o continuare la terapia con mirtazapina per altre 8 settimane. I pazienti che proseguirono la terapia con mirtazapina ricaddero in percentuale minore rispetto a quelli trattati con placebo (29% vs. 62%) tuttavia la differenza non risultò statisticamente significativa³⁸.

INIBITORI DEL RE-UPTAKE DELLA DOPAMINA E DELLA NORADRENALINA: BUPROPIONE

Il bupropione è un inibitore della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina, efficace nel trattamento della depressione e della fobia sociale. In Italia questo farmaco è indicato unicamente come coadiuvante per la cessazione dell'abitudine al fumo. Vulink et al. hanno recentemente effettuato uno studio in aperto su 12 pazienti per indagare l'efficacia del bupropione in monoterapia nel trattamento del DOC (un possibile coinvolgimento del sistema dopaminergico nel DOC è in effetti suggerito dall'efficacia dell'impiego di antipsicotici a basso dosaggio come *add on* della terapia serotoninergica nei casi di DOC resistente). Lo studio ha avuto una durata di 8 settimane, impiegando un dosaggio massimo del farmaco di 300 mg/die. La diminuzione media del punteggio alla Y-BOCS di tutto il campione è risultata di $1,1 \pm 9,6$ e non è significativa. Solo due pazienti potevano essere considerati responsivi al trattamento, con una diminuzione media alla Y-BOCS del 31%³⁹.

Ansiolitici

BENZODIAZEPINE: ALPRAZOLAM, CLONAZEPAM

Le benzodiazepine sono farmaci che si legano a una componente del recettore per l'acido γ -amino-butirrico (GABA) di tipo A situato sulle membrane di neuroni del sistema nervoso centrale. Si tratta di agonisti facilitanti l'azione del GABA che agiscono come modulatori allosterici positivi della funzione recettoriale.

Esistono in letteratura alcuni *case report* riguardo all'impiego dell'alprazolam nel DOC. Il primo *case report* riguardante l'uso di questo farmaco in un trattamento del DOC risale al 1984: a causa dell'ansia che accompagnava le sue ossessioni e gli attacchi di panico, un uomo affetto da DOC era stato trattato con alprazolam, con netta riduzione delle ossessioni e scomparsa delle compulsioni⁴⁰. Un caso analogo fu

riportato due anni dopo⁴¹. In un'osservazione su un piccolo campione di 4 pazienti, tutti con diagnosi di DOC secondo i criteri del DSM-III-TR e trattati con alprazolam in monoterapia, fu riscontrato un miglioramento dei sintomi ossessivi e dell'ansia, con conseguenti miglioramenti del tono dell'umore⁴².

Maggiori dati sono disponibili per il clonazepam, una 7-nitro-benzodiazepina dotata di alcuni effetti anche sul sistema serotoninergico. Diversi *case reports* e studi in aperto hanno suggerito che il clonazepam avesse proprietà anti-ossessive. Bodkin & White trattarono un paziente di 21 anni affetto da DOC con clonazepam che a 1 mg/die portò alla completa remissione delle compulsioni e a 3 mg/die determinò la completa scomparsa delle ossessioni e dell'ansia⁴³. Bacher osservò l'efficacia del clonazepam nel trattamento di un uomo di 60 anni affetto da DOC, resistente al trattamento con altre benzodiazepine⁴⁴. Hewlett et al. descrissero il caso di 3 pazienti con DOC che risposero con successo al trattamento con clonazepam⁴⁵ e Ross & Pigott riportarono il caso di un adolescente di 14 anni il quale mostrò una riduzione dei pensieri ossessivi dopo un trattamento in monoterapia con clonazepam a 2 mg/die⁴⁶.

In uno studio in doppio cieco, 28 soggetti con diagnosi di DOC secondo i criteri del DSM-III-R furono randomizzati in 4 campioni trattati per 6 settimane successivamente con clomipramina, clonazepam, clonidina e difenidramina (un farmaco senza alcuna efficacia nel DOC). La clomipramina e il clonazepam risultarono entrambi più efficaci del farmaco di controllo nel ridurre i sintomi ossessivo-compulsivi. Il 40% dei pazienti non responsivi alla clomipramina ottenne un miglioramento clinicamente significativo mediante il trattamento con clonazepam. I miglioramenti indotti dal clonazepam non si correlavano alla diminuzione dell'ansia e avvennero nei primi giorni di trattamento. Il clonazepam risultò significativamente più efficace degli altri tre farmaci durante le prime 3 settimane di trattamento⁴⁷.

Sulla base di tali dati preliminari, Hollander et al. impostarono uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su un campione di 27 pazienti affetti da DOC. Per quanto riguarda la diminuzione della sintomatologia ossessiva, dalle misurazioni alla Y-BOCS e alla CGI-I non si rilevò una significativa differenza nella risposta al farmaco tra i due gruppi. Due pazienti trattati con placebo risultarono *responder*, solo uno tra quelli trattati con clonazepam rispose alla terapia⁴⁸.

AZAPIRONI: BUSPIRONE

Il buspirone è un ansiolitico non benzodiazepinico che non ha proprietà ipnotiche, anticonvulsivanti o miorilassanti. Il buspirone non interagisce direttamente con il sistema GABAergico ma agisce come agonista parziale del recettore 5-HT_{1A} (Fig. 1). I primi dati sull'uso di questo farmaco nel trattamento del DOC provengono

da uno studio in aperto, in cui 14 pazienti affetti da DOC furono trattati con tale farmaco per 8 settimane con dosi massime fino a 60 mg/die. Dei 10 pazienti giunti al termine dello studio, nessuno presentò diminuzioni significative nella sintomatologia ossessiva e compulsiva, misurate alla Y-BOCS così come non si registrarono cambiamenti significativi dall'inizio dello studio fino alla sua conclusione nelle scale di valutazione per la depressione e per l'ansia⁴⁹.

Dati in direzione opposta provengono da un *case report*⁵⁰ e soprattutto da uno studio randomizzato in doppio cieco che confronta l'efficacia del buspirone e della clomipramina nel trattamento del DOC. Un campione di 18 pazienti con DOC venne suddiviso in due sottogruppi: uno trattato con clomipramina fino a una dose massima di 250 mg/die, uno trattato con buspirone fino a una dose massima di 60 mg/die, per un periodo di 6 settimane. Entrambi i sottogruppi manifestarono una significativa riduzione della sintomatologia ossessivo-compulsiva e depressiva, senza differenze significative tra loro⁵¹.

I dati sull'efficacia del buspirone come monoterapia per il DOC sono quindi pochi e per lo più contrastanti. Va comunque sottolineato che il risultato positivo riscontrato nello studio di Pato et al. non è stato più indagato (e quindi eventualmente replicato) in successivi studi.

Antipsicotici

I primi studi sull'utilizzo di antipsicotici in monoterapia per il DOC furono eseguiti alcuni anni fa e sono quindi caratterizzati da *bias* metodologici, soprattutto nell'ambito dei criteri diagnostici. È stato eseguito uno studio controllato con placebo sulla clorpromazina su 75 pazienti ambulatoriali affetti da nevrosi ossessive e disturbi affini. La clorpromazina non dimostrò effetti sui sintomi ossessivo-compulsivi mentre emerse una differenza significativa tra i tassi di risposta: il 36% dei pazienti rispose al farmaco sulla base di un giudizio clinico. Deve essere sottolineato, comunque, che i pazienti reclutati in questo studio erano affetti da "psiconevrosi o disturbi di personalità con alcuni sintomi di tipo ossessivo o compulsivo"⁵². Dopo questo studio negativo, furono pubblicati alcuni singoli *case report* sull'efficacia di altri antipsicotici in monoterapia sui sintomi ossessivo-compulsivi; la grande maggioranza dei pazienti descritti, comunque, era affetta da diversi tipi di schizofrenia con sintomi ossessivo-compulsivi, per la maggior parte dei casi direttamente collegati al contenuto dei loro deliri⁵³⁻⁵⁷. In anni più recenti, la clozapina è stata testata in uno studio in aperto su pazienti ossessivo-compulsivi refrattari alla terapia⁵⁸. La clozapina fu somministrata in monoterapia a 12 adulti con DOC per 10 settimane: nessun effetto venne rilevato sui

sintomi ossessivo-compulsivi, secondo le misurazioni operate con la Y-BOCS.

Da allora non sono stati eseguiti altri studi con antipsicotici in monoterapia tranne uno studio pilota di 8 settimane con aripiprazolo, in aperto, con dosi flessibili, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati⁵⁹. L'aripiprazolo, il quale agisce come agonista parziale dei recettori D₂ e 5-HT_{1A} e come antagonista dei recettori 5-HT_{2A}, è stato somministrato a una dose iniziale di 10 mg/die fino a 30 mg/die a discrezione del medico in un campione di 7 soggetti (alcuni senza precedenti trattamenti psicofarmacologici, altri farmacoresistenti). Due pazienti hanno interrotto il trattamento a causa degli effetti collaterali (acatisia e nausea severa); dei 5 che hanno completato lo studio, 3 (42,9%) hanno risposto al trattamento secondo i criteri della Y-BOCS, basati su una riduzione del punteggio totale $\geq 30\%$ rispetto al pre-trattamento. Alla CGI-I, 2 soggetti (28,6%) sono stati considerati responsivi alla terapia (punteggio di 1 o 2). Comunque, la riduzione media dell'intero campione alla Y-BOCS non ha raggiunto la significatività statistica (solo il sotto-punteggio delle compulsioni è diminuito in modo significativo dal pre-trattamento alla conclusione dello studio)⁵⁹.

Antiepilettici

La carbamazepina è un farmaco antiepilettico utilizzato anche nella terapia del disturbo bipolare. La sua azione farmacodinamica, a livello neuronale, consiste nel legarsi ai canali transmembrana del sodio prolungando il loro stato di inattivazione con una conseguente modificazione della conduttanza al sodio della membrana neuronale. In questo modo, il farmaco mantiene bassa la frequenza della scarica del neurone.

Sono stati pubblicati alcuni casi di pazienti con disturbi epilettici e concomitanti sintomi ossessivo-compulsivi trattati con carbamazepina. In una prima osservazione su cinque soggetti con anormalità al lobo temporale e sintomi O-C trattati con carbamazepina solo un paziente riportò un miglioramento dei sintomi ossessivi⁶⁰. Altri autori descrissero due pazienti affetti da una grave forma di DOC e di epilessia, con attacchi tipo grande male, che risposero con successo al trattamento con sola carbamazepina o oxcarbazepina dal punto di vista della sintomatologia sia epilettica sia ossessivo-compulsiva⁶¹. Ipotizzando un legame tra DOC ed epilessia del lobo temporale, in uno studio del 1988 Khanna selezionò un campione di 7 pazienti con sintomi OC, tutti con anormalità frontotemporali al tracciato EEG (3 dei quali presentavano episodi epilettici clinicamente evidenti). I pazienti furono trattati con carbamazepina con dosi iniziali di 200 mg/die fino a un massimo di 1000 mg/die per un

periodo di 12 settimane. Di tutto il campione, solo 2 pazienti mostrarono un miglioramento dei sintomi ossessivo-compulsivi alla *Leyton Obsessional Inventory* maggiore del 50%. La diminuzione media della sintomatologia del DOC di tutto il campione non era significativa. I due soggetti responsivi presentavano entrambi attacchi epilettici generalizzati, tenuti sotto buon controllo dalla carbamazepina. L'autore dello studio ipotizzò quindi che la carbamazepina non fosse efficace nel trattamento del DOC, ma che esistesse una sottopopolazione di pazienti epilettici con una comorbidità per DOC, nei quali la carbamazepina potrebbe essere utile nel controllo di entrambi i disturbi⁶².

Esiste uno studio in aperto in cui la carbamazepina è stata indagata su un campione di pazienti ossessivi privi di comorbidità con patologie neurologiche. Il campione era formato da 8 soggetti con DOC secondo i criteri del DSM-III-R, trattati con dosi di carbamazepina da 400 mg/die fino a un massimo di 1600 mg/die, per una durata di 8 settimane. Non ci sono stati cambiamenti significativi nell'intensità e nel numero delle ossessioni e compulsioni, indagate alla *Leyton Obsessional Inventory*. Solo un uomo di 38 anni resistente alle precedenti terapie con clomipramina presentò una significativa riduzione dei sintomi del DOC⁶³.

Oppioidi

I risultati di alcuni studi suggeriscono che ci possa essere una sottopopolazione di pazienti con DOC la cui sintomatologia è modulata in parte dal sistema oppioide. In uno studio di *challenge* che impiegò il naloxone (antagonista dei recettori per il sistema oppioide) in doppio-cieco, controllato con placebo, 2 soggetti con DOC non mostrarono alcun cambiamento significativo con placebo, riportando invece un peggioramento dei sintomi quando ricevevano il naloxone⁶⁴. Uno studio analogo confermò in parte l'osservazione che il naloxone è in grado di peggiorare i sintomi ossessivo-compulsivi in alcuni pazienti⁶⁵.

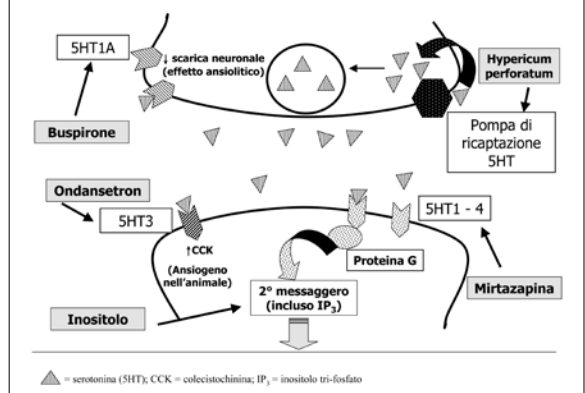
Per quanto riguarda agenti farmacologici ad azione sul sistema oppioide utilizzati nel DOC sono presenti in letteratura alcuni dati riguardo all'agonista oppioide tramadolo idroclorato. Vi è un *case report* di una paziente con sindrome di Tourette e DOC, entrambi refrattari agli agenti farmacologici di prima scelta, che rispose a un trattamento con tramadolo. In questa paziente il tramadolo produsse una risposta terapeutica rapida: già dal secondo giorno di terapia la paziente riferì che, sebbene le sue ossessioni continuassero in forma più attenuata, le compulsioni a completare i suoi rituali di conta e di ordine erano quasi del tutto assenti⁶⁶. In uno studio in aperto, 7 pazienti con DOC resistente agli SSRI completarono un trattamento di 6 settimane con dosi di tramadolo comprese tra i 200

e i 400 mg/die. Il punteggio medio alla Y-BOCS di tutto il campione subì un miglioramento significativo, come anche il punteggio alla CGI-I. Alla fine dello studio, 3 dei 7 pazienti (42,8%) decisero di continuare il trattamento con tramadolo, 1 (14,4%) preferì continuare la terapia con un altro agente farmacologico, 3 (42,8%) interruppero l'assunzione di tramadolo senza iniziare altre terapie. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono stati anoressia, insonnia, prurito e sonnolenza⁶⁷.

Principi ad azione ormonale

Diverse evidenze nella ricerca suggeriscono che la modulazione del sistema ormonale degli steroidi sessuali potrebbe essere un possibile approccio alternativo ai farmaci di prima linea nel trattamento del DOC. Diversi casi sono stati pubblicati, i quali descrivono la riduzione della sintomatologia ossessivo-compulsiva durante il trattamento con farmaci antagonisti degli steroidi sessuali. Casas et al. condussero uno studio in aperto utilizzando il ciproterone acetato – un inibitore della sintesi di androgeni e un antagonista dei recettori per gli androgeni che presenta inoltre la proprietà di inibire il rilascio dell'ormone luteinizzante (LH) – su otto pazienti con grave disturbo ossessivo-compulsivo. Tali pazienti mostrarono un buon miglioramento pur se con un graduale riemergere dei sintomi ossessivo-compulsivi dopo 3-6 mesi di trattamento⁶⁸. Leonard riportò i casi di due bambini con DOC trattati con successo con una combinazione di spironolattone, un antagonista dei recettori degli androgeni, e testolattone, un inibitore dell'aromatasi. Un bambino di 8 anni manifestò una remissione sintomatologica che durò 6 mesi, e un ragazzo di 15 anni dimostrò un moderato miglioramento dopo un trattamento di 10 settimane⁶⁹. Weiss et al. descrissero un altro caso di miglioramento della sintoma-

Fig. 1. Azione farmacodinamica di alcuni principi attivi testati per la monoterapia del DOC. *Pharmacodynamic action of some active ingredients tested for OCD monotherapy.*



tologia ossessivo-compulsiva con ciproterone acetato⁷⁰ e Chouinard et al. riportarono gli effetti benefici della aminoglutetimide, un farmaco che inibisce la biosintesi di tutti gli steroidi, su un paziente con DOC resistente alle terapie⁷¹.

Il primo studio in aperto sull'utilizzo di un farmaco che moduli l'attività degli steroidi sessuali nel trattamento nel DOC venne condotto nel 1999. Gli autori selezionarono un campione di 8 pazienti affetti da DOC secondo i criteri del DSM-III-R, a cui somministrarono flutamide, un antagonista competitivo dei recettori degli androgeni, sintetico, non steroideo. Dopo un trattamento di 8 settimane, con dosi che andavano da 250 mg/die iniziali fino a 750 mg/die, il punteggio medio della Y-BOCS di tutto il campione non evidenziò alcuna diminuzione significativa. I punteggi rilevati alle scale di Hamilton per l'ansia e per la depressione non subirono alcun cambiamento significativo. Non sembra, quindi, che la flutamide possa essere considerata un farmaco efficace nel trattamento del DOC. Gli autori ipotizzarono che i sintomi del DOC possano essere più verosimilmente modulati da ormoni e farmaci che agiscono sui recettori per gli estrogeni, ricordando che anche gli androgeni sono convertiti in estrogeni dalle aromatasi in diversi tessuti, cervello compreso⁷².

Un altro ormone preso in considerazione dalla ricerca sul DOC è l'ossitocina, un nonapeptide neurosecretorio sintetizzato dalle cellule ipotalamiche e distribuito al sistema nervoso centrale e al circolo ematico attraverso la neuroipofisi. L'ossitocina ha un ruolo importante nella genesi del comportamento materno negli animali, e i suoi livelli nel fluido cerebrospinale sono alti nella donna durante il terzo trimestre di gravidanza e il primo puerperio. Le ossessioni riguardanti il timore di causare danni ad altri oppure riguardanti il timore di contaminarsi con sporco e germi, così come le compulsioni di controllo e di pulizia, potrebbero essere interpretati come correlati patologici del normale comportamento materno. In più, è stato rilevato che l'ossitocina presenta livelli più elevati nel fluido cerebrospinale di pazienti affetti da DOC rispetto a soggetti di controllo appaiati per età e sesso⁷³.

Sono stati pubblicati diversi lavori riguardanti la somministrazione di ossitocina a pazienti con DOC. Anseau et al. hanno descritto il miglioramento sintomatologico di un uomo trattato con ossitocina intranasale alle dosi di 8,4-16,8 UI/die per 4 settimane. Il paziente manifestò il più importante miglioramento nelle prime 2 settimane di terapia, ma successivamente sviluppò *deficit* di memoria, sintomi psicotici, diminuzione della sodiemia e della osmolarità plasmatica⁷⁴. Salzberg & Swedo riportarono che la dose di ossitocina intranasale di 8 UI una volta al giorno non ebbe alcun effetto apprezzabile in 3 pazienti con DOC⁷⁵. Anche Charles et al. confermarono l'assenza

di effetti significativi alla somministrazione di ossitocina in 2 casi⁷⁶.

Uno studio sull'ossitocina in doppio-cieco, controllato con placebo è stato completato su 12 pazienti, 9 femmine e 3 maschi, con DOC. I pazienti furono trattati con somministrazioni intranasali di *spray* con ossitocina (18 UI/die) o con placebo. In entrambi i gruppi non si osservarono diminuzioni nel numero delle ossessioni o dei comportamenti compulsivi. Per valutare se un dosaggio più alto avrebbe potuto ottenere maggiori effetti benefici, altri due pazienti furono trattati con un dosaggio tre volte più alto in uno studio in aperto. In un paziente si osservò una lieve riduzione del numero di rituali di controllo, mentre nell'altro non si rese evidente alcun effetto. I risultati di questo studio non danno supporto all'ipotesi che l'ossitocina possa essere un potenziale agente antiossessivo⁷⁷.

Una spiegazione plausibile di questi insuccessi potrebbe essere che l'ossitocina somministrata perifericamente non possa superare la barriera emato-encefalica in quantità sufficienti per ottenere degli effetti sul sistema nervoso centrale. Per questo motivo Epperson et al. impostarono uno studio in doppio-cieco, randomizzato e controllato con placebo per indagare l'efficacia dell'ossitocina nel trattamento del DOC a dosi più elevate di quelle utilizzate negli studi precedenti. A un campione di 7 pazienti fu somministrata ossitocina per via intranasale alle dosi di 160 UI/die fino a 320 UI/die oppure un placebo per una settimana. Dopo un periodo di *washout* farmacologico i pazienti che avevano ricevuto placebo passarono al trattamento con ossitocina per una settimana e viceversa. Alla fine del trattamento non ci furono diminuzioni significative nel numero e nell'intensità delle ossessioni e delle compulsioni misurate alla Y-BOCS, né si presentarono miglioramenti della sintomatologia depressiva o ansiosa⁷⁸.

Altri principi attivi

HYPERICUM PERFORATUM (ERBA DI S. GIOVANNI)

Il meccanismo d'azione dell'*Hypericum perforatum* consisterebbe nell'inibizione della ricaptazione della serotonina (Fig. 1). In uno studio di Müller et al., l'ipericina, il principio attivo dell'*Hypericum*, inibiva debolmente l'attività delle MAO A e B, e fortemente la ricaptazione di serotonina, dopamina e noradrenalina nelle sinapsi⁷⁹. In letteratura è stato riportato un primo caso di un paziente affetto da DOC con importanti sintomi ossessivi (dubbio patologico) e compulsivi (lavaggio) il quale, trattato con *Hypericum* al 3%, 300 mg due volte al giorno, presentò un miglioramento significativo della sua sintomatologia⁸⁰.

Per confermare tali prime osservazioni, Taylor & Kobak impostarono uno studio in aperto in cui 12 pazien-

ti affetti da DOC erano sottoposti a trattamento con una dose fissa di ipericina allo 0,3% di 450 mg due volte al dì per 12 settimane. Alla fine dello studio, il punteggio medio alla Y-BOCS del campione presentò una riduzione statisticamente significativa rispetto allo stato iniziale. Il 42% dei pazienti era considerato *responder*. Gli effetti collaterali più frequentemente riscontrati furono diarrea e problemi di sonno⁸¹. Tali dati preliminari hanno cercato una conferma in un recente studio in doppio-cieco in cui 60 pazienti ossessivo-compulsivi sono stati randomizzati per ricevere un trattamento di 12 settimane con erba di San Giovanni o con placebo. È stato impiegato un trattamento a dosi flessibili, tra 600 e 1800 mg/die. La diminuzione media del punteggio alla Y-BOCS ottenuta con l'erba di San Giovanni non è stata significativamente differente da quella ottenuta con placebo. La percentuale di *responders* non presentava differenze statisticamente rilevanti tra il gruppo trattato con erba di San Giovanni (17,9%) e con placebo (16,7%)⁸².

AMFETAMINE

Le amfetamine sono farmaci psicostimolanti che agiscono sul sistema nervoso centrale attraverso un aumento del rilascio di neurotrasmettitori catecolaminergici e una debole inibizione delle monoamino ossidasi. In uno studio in doppio cieco, d-amfetamina e placebo in singola dose furono somministrati a 12 pazienti con grave DOC cronico. Gli autori riportarono un significativo miglioramento in questi soggetti dei sintomi ossessivi sia alla valutazione clinica sia sulla base di un'autovalutazione dei pazienti⁸³.

NICOTINA

Il primo caso di miglioramento della sintomatologia del DOC a seguito di assunzione di nicotina sotto forma di gomma da masticare fu osservato nel 2000, su un paziente con DOC che aveva assunto questa sostanza sotto forma di *chewing-gum* autonomamente⁸⁴. Sono stati riportati altri quattro casi di pazienti con DOC trattati con *chewing-gum* contenenti nicotina e che hanno riportato un miglioramento nella sintomatologia misurata alla Y-BOCS. È stato notato come rispondessero meglio alla nicotina i pazienti precedentemente trattati con psicoterapia cognitivo-comportamentale, e come rispondessero meno bene i pazienti resistenti a precedenti trattamenti con SSRI⁸⁵. Un altro studio fu eseguito con lo scopo di determinare se in sintomi ossessivo-compulsivi in pazienti non fumatori si modificassero con la somministrazione di nicotina attraverso l'applicazione di cerotti transdermici. In un disegno in doppio-cieco, 11 pazienti affetti da DOC furono randomizzati tra un trattamento con cerotti transdermici con 17,5 mg/die di nicotina o con placebo per 5 giorni consecutivi. La nicotina portò a una riduzione significativa dei punteggi totali alla Y-BOCS e dei punteggi alle sottoscale delle compul-

sioni. I punteggi alle sottoscale delle ossessioni non presentarono invece riduzioni significative. Anche i sintomi ansiosi diminuirono secondo le misurazioni rilevate alla *Beck Anxiety Inventory* (BAI), non vi furono cambiamenti riguardanti i sintomi depressivi alla *Beck Depression Inventory* (BDI). Tali risultati suggeriscono che la nicotina potrebbe avere effetti sui diversi sistemi neurotrasmettitoriali con conseguenze sul piano cognitivo e comportamentale, e che la nicotina potrebbe anche avere qualche effetto benefico sui sintomi del DOC⁸⁶.

ONDANSETRON

L'ondansetron è un antagonista del recettore serotoninergico 5-HT₃ (Fig. 1), approvato per il trattamento della nausea e dell'emesi postchirurgiche e indotte da farmaci anti-neoplastici a dosi comprese tra 20 e 45 mg/die. Negli studi su modelli animali, gli antagonisti dei recettori 5-HT₃ si sono comportati come ansiolitici e hanno alterato la capacità di valutazione del rischio, aspetto legato alla patogenesi del DOC⁸⁷. Nell'ambito della psichiatria questo farmaco è stato sperimentato nel trattamento della dipendenza da alcol, da benzodiazepine, nella schizofrenia, nella sindrome di Tourette, nel disturbo d'ansia generalizzata, nella fobia sociale, nel disturbo di panico, con risultati controversi⁸⁸. Hewlett et al. ipotizzarono che l'ondansetron potesse essere efficace anche nel DOC, visti i suoi effetti sull'ansia e sulla valutazione del rischio in modelli animali. Per questo motivo impostarono uno studio in aperto in cui un campione di pazienti affetti da DOC venne trattato per 8 settimane alla dose fissa di 3 mg/die di ondansetron. Gli 8 soggetti che portarono a termine lo studio dimostrarono una diminuzione significativa dei valori alla Y-BOCS nel corso dello studio, ottenendo una diminuzione statisticamente rilevante già a partire dalla seconda settimana di trattamento. In tutto il campione, 3 (37%) erano i soggetti considerati responsivi al trattamento, con una diminuzione media del punteggio alla Y-BOCS del 55%. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati furono costipazione, xerostomia e cefalea⁸⁹.

INOSITOLE

L'inositolo è un isomero del glucosio, precursore metabolico del fosfatidil-inositolo. Il ciclo del fosfatidil-inositolo fa parte del sistema di secondi messaggeri di diversi neurotrasmettitori, tra cui anche alcuni sottotipi del recettore per la serotonina. L'aggiunta di inositolo esogeno causa una desensitizzazione dei recettori della serotonina e una modulazione dell'attività della fosfolipasi C, l'enzima che scinde il fosfatidil-inositolo-2-fosfato nei secondi messaggeri inositol-3-fosfato e diacilglicerolo. In questo modo l'inositolo interviene in modo complesso nelle sinapsi, tra cui quelle serotoninergiche (Fig. 1). Visti i risultati positivi dell'utilizzo dell'inositolo nella

Tab. I. Farmaci alternativi testati nella monoterapia del disturbo ossessivo-compulsivo. *Alternative drugs tested as monotherapy for obsessive-compulsive disorder.*

Antidepressivi	Triciclici: nortriptilina, amitriptilina, imipramina Inibitori delle mono-amino-ossidasi: clorgilina, fenelzina Inibitori del <i>re-uptake</i> della serotonina/antagonisti della serotonina: trazodone Inibitori selettivi del <i>re-uptake</i> della serotonina e della noradrenalina: venlafaxina Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici: mirtazapina Inibitori del <i>re-uptake</i> della dopamina e della noradrenalina: bupropione
Ansiolitici	Benzodiazepine: alprazolam, clonazepam Azapironi: buspirone
Antipsicotici	Neurolettici: clorpromazina Antipsicotici atipici: clozapina, aripiprazolo
Antiepilettici	Carbamazepina, oxcarbazepina
Opioidi	Tramadolo
Principi ad azione ormonale	Ciproterone acetato Spironolattone e testolattone Aminoglutetimide Flutamide Ossitocina
Altri principi attivi	<i>Hypericum perforatum</i> (erba di S. Giovanni) Amfetamine Nicotina Ondansetron Inositolo

terapia della depressione e del disturbo di panico alla dose di 12 g/die^{90 91}, Fux et al. impostarono per primi uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per indagare l'efficacia dello stesso farmaco nel trattamento del DOC. A tale scopo selezionarono un campione di 13 pazienti con DOC resistente a precedenti terapie con SSRI o clomipramina. Per un periodo di 6 settimane, un sottogruppo fu trattato con inositolo a 18 g/die, mentre un altro sottogruppo con placebo. Alla fine della prima fase dello studio, i due sottogruppi invertirono la terapia, senza nessun periodo di *washout* farmacologico. I pazienti ottennero una significativa riduzione della sintomatologia ossessivo-compulsiva misurata alla Y-BOCS quando trattati con inositolo, ma non se trattati con placebo. Anche l'ansia e la depressione, misurate alle rispettive scale di Hamilton, migliorarono in modo significativo solo con l'inositolo⁹². Un altro recente studio ha indagato l'efficacia dell'inositolo nel trattamento del DOC in un campione di 14 soggetti affetti da DOC trattati per 12 settimane in aperto con 18 g/die di inositolo. Tra i pazienti, 8 su 14 (57%) sono stati considerati responsivi al trattamento. La riduzione della sintomatologia osses-

sivo-compulsiva di tutto il campione misurata alla Y-BOCS è stata significativa, così come sono state significative le riduzioni dei punteggi alla CGI-I⁹³. L'inositolo sembrerebbe quindi un principio efficace contro una serie di disturbi psichiatrici normalmente responsivi agli SSRI: la depressione, il disturbo di panico e il disturbo ossessivo-compulsivo⁹².

Conclusioni

Alla luce delle attuali evidenze la terapia con inibitori del *re-uptake* della serotonina (sia selettivi che non) rappresenta la prima scelta nel trattamento di questo disturbo. Molti principi attivi alternativi sono stati testati (Tab. I) come monoterapia, tuttavia nella maggior parte dei casi osservazioni preliminari di efficacia sono state poi smentite da studi controllati con placebo. Significative evidenze di efficacia sono disponibili per la venlafaxina anche se non vi è nei confronti di tale principio un ampio studio in doppio-cieco controllato con placebo. Anche l'inositolo si è dimostrato utile nel trattamento del DOC, come già osservato per altri disturbi psichiatrici, ma tale so-

stanza non è disponibile come farmaco prescrivibile. Il buspirone rappresenta infine un caso particolare in quanto dati di una buona efficacia riscontrati in uno studio pubblicato dieci anni fa non hanno trovato una replica in successivi studi più recenti.

Infine, oltre all'interesse più strettamente clinico, l'analisi delle terapie alternative sperimentate per il trattamento del DOC può risultare di qualche utilità nel cercare di comprendere meglio i meccanismi alla base di questo disturbo.

Bibliografia

- 1 Thorén P, Åsberg M, Cronholm B, Jörnstedt L, Tråskman L. *Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry 1980;37:1281-5.
- 2 March J, Frances A, Carpenter D, Kahn D. *The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 1997;58(Suppl.4):1-64.
- 3 Bogetto F, Albert U, Maina G. *Sertraline treatment of obsessive-compulsive disorder: efficacy and tolerability of a rapid titration regimen*. Eur Neuropsychopharmacol 2002;12:181-6.
- 4 Maina G, Albert U, Bogetto F. *Relapses after discontinuation of drug associated with increased resistance to treatment in OCD*. Int Clin Psychopharmacol 2001;16:33-8.
- 5 Maina G, Albert U, Salvi V, Bogetto F. *Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors*. J Clin Psychiatry 2004;65:1365-71.
- 6 Montgomery SA. *Clomipramine in obsessional neurosis: a placebo controlled trial*. Pharm Med 1980;1:189.
- 7 Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R. *Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals*. Br J Psychiatry 1980;136:1-25.
- 8 Mavissakalian M, Turner SM, Michelson L, Jacob R. *Tricyclic antidepressants in obsessive-compulsive disorder: Anti-obsessional or antidepressant agents?* Am J Psychiatry 1985;142:572-6.
- 9 Snyder S. *Amitriptyline therapy of obsessive-compulsive neurosis*. J Clin Psychiatry 1980;41:286-9.
- 10 Ananth J, Pecknold JC, Van den Steen N, Engelsmann F. *Double blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis*. Prog Neuropsychopharmacol 1981;5:257-62.
- 11 Zhao JP. *A control study of clomipramine and amitriptyline for treating obsessive-compulsive disorder*. Zhonghua Shen Jing Shen Ke Za Zhi 1991;24:68-70.
- 12 Mavissakalian M, Michelson L. *Tricyclic antidepressant in obsessive-compulsive disorder: antiobsessional or antidepressant agents?* J Nerv Ment Dis 1983;171:301-6.
- 13 Volavka J, Neziroglu F, Yaryura-Tobias JA. *Clomipramine and imipramine in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Res 1985;14:83-91.
- 14 Foa EB, Steketee G, Kozak MJ, Dugger D. *Effects of imipramine on depression and obsessive-compulsive symptoms*. Psychiatry Res 1987;21:123-36.
- 15 Foa EB, Kozak MJ, Steketee GS, McCarthy PR. *Treatment of depressive and obsessive-compulsive symptoms in OCD by imipramine and behaviour therapy*. Br J Clin Psychol 1992;31:279-92.
- 16 Joel SW. *Twenty month study of iproniazid therapy*. Dis Nerv Syst 1959;20:1-4.
- 17 Jain VK, Swinson RP, Thomas JG. *Phenelzine in obsessional neurosis [letter]*. Br J Psychiatry 1970;117:237-8.
- 18 Jenike MA, Surman OS, Cassem NH, Zusky P, Anderson WH. *Monoamine oxidase inhibitors in obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 1983;44:131-2.
- 19 Insel TR, Hamilton JA, Guttmacher LB, Murphy DL. *D-amphetamine in obsessive-compulsive disorder*. Psychopharmacol (Berl) 1983;80:231-5.
- 20 Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchon JM. *Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder: a controlled clinical trial*. Br J Psychiatry 1992;161:665-70.
- 21 Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML. *Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 1997;154:1261-4.
- 22 Prasad AJ. *Obsessive-compulsive disorder and trazodone*. Am J Psychiatry 1984;141:612-3.
- 23 Baxter LR. *Two cases of obsessive-compulsive disorder with depression responsive to trazodone*. J Nerv Ment Dis 1985;173:432-3.
- 24 Ramchandani D. *Trazodone for bowel obsession*. Am J Psychiatry 1990;147:124.
- 25 Prasad AJ. *Efficacy of trazodone as an anti obsessional agent*. Pharmacol Biochem Behav 1985;22:347-8.
- 26 Hermesh H, Aizenberg D, Munitz H. *Trazodone treatment in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder*. Clin Neuropharmacol 1990;13:322-8.
- 27 Pigott TA, L'Hereux F, Rubenstein CS, Bernstein SE, Hill JL, Murphy DL. *A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychopharmacol 1992;12:156-62.
- 28 Zajecka JM, Fawcett J, Guy C. *Coexisting major depression and obsessive-compulsive disorder treated with venlafaxine [letter]*. J Clin Psychopharmacol 1990;10:152-3.
- 29 Ananth J, Burgoyne K, Smith M, Swartz R. *Venlafaxine for treatment of obsessive-compulsive disorder [letter]*. Am J Psychiatry 1995;152:1832.
- 30 Grossman R, Hollander E. *Treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine [letter]*. Am J Psychiatry 1996;153:576-7.
- 31 Rauch SL, O'Sullivan RL, Jenike MA. *Open treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine: a series of ten cases [letter]*. J Clin Psychopharmacol 1996;153:576-7.
- 32 Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F. *Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study*. J Clin Psychiatry 2002;63:1004-9.
- 33 Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, Allen A, Birnbaum M, Koran LM. *Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 2003;64:546-50.
- 34 Yaryura-Tobias JA, Neziroglu FA. *Venlafaxine in obses-*

- sive-compulsive disorder [letter]*. Arch Gen Psychiatry 1996;53:653-4.
- ³⁵ Denys D, van der Wee N, van Megen HJGM, Westenberg HGM. *A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychopharmacol 2003;23:568-75.
- ³⁶ Denys D, van Megen HJ, van der Wee N, Westenberg HG. *A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder*. Evid Based Ment Health 2004;7:114.
- ³⁷ Koran L, Quirk T, Loberbaum J, Elliott M. *Mirtazapine treatment of obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychopharmacol 2001;21:537-9.
- ³⁸ Koran L, 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;66:515-20.
- ³⁹ Vulink NCC, Denys D, Westenberg HGM. *Bupropion for patients with obsessive-compulsive disorder: an open-label, fixed dose study*. J Clin Psychiatry 2005;66:228-30.
- ⁴⁰ Tesar GE, Jenike MA. *Alprazolam as treatment for a case of obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 1984;141:689-90.
- ⁴¹ Ketter T, Chun D, Lu F. *Alprazolam in the treatment of obsessive symptoms*. J Clin Psychopharmacol 1986;6:59-60.
- ⁴² Tollefson G. *Alprazolam in the treatment of obsessive symptoms*. J Clin Psychopharmacol 1985;5:39-42.
- ⁴³ Bodkin JA, White K. *Clonazepam in the treatment of obsessive-compulsive disorder associated with panic disorder in one patient*. J Clin Psychiatry 1989;50:265-6.
- ⁴⁴ Bacher NH. *Clonazepam treatment of obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 1990;51:168-9.
- ⁴⁵ Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. *Clonazepam treatment of obsessions and compulsions*. J Clin Psychiatry 1990;51:158-61.
- ⁴⁶ Ross DC, Pigott LR. *Clonazepam for OCD (letter)*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993;32:470.
- ⁴⁷ Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. *Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychopharmacol 1992;12:420-30.
- ⁴⁸ Hollander E, Kaplan A, Stahl SM. *A double-blind, placebo controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder*. World J Biol Psychiatry 2003;4:30-4.
- ⁴⁹ Jenike MA, Baer L. *An open trial of buspirone in obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 1988;145:1285-6.
- ⁵⁰ Farid BT, Bulto M. *Buspirone in obsessional compulsive disorder. A prospective case study*. Pharmacopsychiatry 1994;27:207-9.
- ⁵¹ Pato MT, Pigott TA, Hill JL, Grover GN, Bernstein S, Murphy DL. *Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 1991;148:127-9.
- ⁵² Trethowan WH, Scott PA. *Chlorpromazine in obsessive-compulsive and allied disorders*. Lancet 1955;268:781-5.
- ⁵³ Altshuler M. *Massive doses of trifluoperazine in the treatment of compulsive rituals*. Am J Psychiatry 1962;119:367-8.
- ⁵⁴ Hussain MZ, Ahad A. *Treatment of obsessive-compulsive neurosis*. Can Med Assoc J 1970;103:648.
- ⁵⁵ O'Regan JB. *Treatment of obsessive-compulsive neurosis with haloperidol*. Can Med Assoc J 1970;103:167-8.
- ⁵⁶ O'Regan JB. *Treatment of obsessive-compulsive neurosis*. Can Med Assoc J 1970;103:650-1.
- ⁵⁷ Rivers-Burkeley N, Hollander MH. *Successful treatment of obsessive-compulsive disorder with loxapine*. Am J Psychiatry 1982;139:1345-6.
- ⁵⁸ McDougale CJ, Barr LC, Goodman WK, Pelton GH, Aronson SC, Anand A, et al. *Lack of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 1995;152:1812-4.
- ⁵⁹ Connor KM, Payne VM, Gadde KM, Zhang W, Davidson JRT. *The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients*. J Clin Psychiatry 2005;66:49-51.
- ⁶⁰ Jenike MA, Brotman AW. *The EEG in obsessive compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 1984;45:122-4.
- ⁶¹ Koopowitz LF, Berk M. *Response of obsessive compulsive disorder to carbamazepine in two patients with comorbid epilepsy*. Ann Clin Psychiatry 1997;9:171-3.
- ⁶² Khanna S. *Carbamazepine in obsessive-compulsive disorder*. Clin Neuropharmacol 1988;11:478-81.
- ⁶³ Joffe RT, Swinson RP. *Carbamazepine in obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry 1987;22:1169-71.
- ⁶⁴ Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, Alterman I, Kilts C, Linnoila M. *Obsessive-compulsive disorder: a double-blind trial of clomipramine and clorgyline*. Arch Gen Psychiatry 1983;40:605-12.
- ⁶⁵ Keuler DJ, Altemus M, Michelson D, Greenberg B, Murphy DL. *Behavioral effects of naloxone infusion in obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry 1996;40:154-6.
- ⁶⁶ Goldsmith TD, Shapira NA, Keck PE. *Rapid remission of OCD with tramadol hydrochloride*. Am J Psychiatry 1999;156:660-1.
- ⁶⁷ Shapira NA, Keck PE Jr, Goldsmith TD, McConville BJ, Eis M, McElroy SL. *Open-label pilot study of tramadol hydrochloride in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder*. Depress Anxiety 1997;6:170-3.
- ⁶⁸ Casas M, Alvarez E, Duro P, Garcia-Ribera C, Udina C, Velat A, et al. *Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive neurosis*. Acta Psychiatr Scand 1986;73:221-2.
- ⁶⁹ Leonard HL. *Drug treatment of obsessive-compulsive disorder*. In: Rapaport JL, editor. *Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1989, p. 217-36.
- ⁷⁰ Weiss M, Baerg E, Wisebord S, Temple J. *The influence of gonadal hormones on periodicity of obsessive-compulsive disorder*. Can J Psychiatry 1995;40:205-7.
- ⁷¹ Chouinard G, Belanger MC, Beauclair L, Sultan S, Murphy BE. *Potentiation of fluoxetine by aminoglutethimide, an adrenal steroid suppressant, in obsessive-compulsive disorder resistant to SSRIs: a case report*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1996;20:1067-79.
- ⁷² Altemus M, Greenberg BD, Keuler D, Jacobson KR, Murphy DL. *Open trial of flutamide for treatment of obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 1999;60:442-5.
- ⁷³ Leckman JF, Goodman WK, North WC, Chappel PB, Price LH, Pauls DL, et al. *Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder: comparison with*

- Tourette's syndrome and healthy controls*. Arch Gen Psychiatry 1994;51:782-92.
- ⁷⁴ Ansseau M, Legros JJ, Mormont C, Cerfontaine JL, Papart P, Geenen V. *Intranasal oxytocin in obsessive-compulsive disorder*. Psychoneuroendocrinology 1987;12:231-6.
- ⁷⁵ Salzberg AD, Swedo SE. *Oxytocin e vasopressin in obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 1992;149:713-4.
- ⁷⁶ Charles G, Guillaume R, Schittecatte M, Pholien P, Van Wettere JP, Wilmotte J. *Oxytocin in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a report on two cases*. Psychiatry Psychobiol 1989;4:111-5.
- ⁷⁷ Den Boer JA, Westenberg HG. *Oxytocin in obsessive-compulsive disorder*. Peptides 1992;13:1083-5.
- ⁷⁸ Epperson CN, McDougale CJ, Price LH. *Intranasal oxytocin in obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry 1996;40:547-9.
- ⁷⁹ Müller WE, Rolli E, Schäfer C, Hafner U. *Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity*. Pharmacopsychiatry 1997;30(Suppl.):102-7.
- ⁸⁰ Rosenblatt JE, Rosenblatt NC, editors. *Currents in affective disorders*. Bethesda, MD: Currents Publications 1997.
- ⁸¹ Taylor LH, Kobak KA. *An open-label trial of St. John's Wort (Hypericum perforatum) in obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 2000;61:575-8.
- ⁸² Kobak KA, Taylor LV, Bystritsky A, Kohlenberg CJ, Greist JH, Tucker P, et al. *St. John's Wort versus placebo in obsessive-compulsive disorder: results from a double-blind study*. Int Clin Psychopharmacol 2005;20:299-304.
- ⁸³ Insel TR, Pickar D. *Naloxone administration in obsessive-compulsive disorder: report of two cases*. Am J Psychiatry 1983;140:1219-20.
- ⁸⁴ Carlsson ML, Carlsson A. *Use of a nicotine receptor agonist in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. 2000. Europe (EPC), Patent N. 1 126 186; New Zealand, Patent N. 511 226.
- ⁸⁵ Lundberg S, Carlsson A, Norfeldt P, Carlsson ML. *Nicotine treatment of obsessive-compulsive disorder*. Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry 2004;28:1195-9.
- ⁸⁶ Salin-Pascual RJ, Basanez-Villa E. *Changes in compulsion and anxiety symptoms with nicotine transdermal patches in non-smoking obsessive-compulsive disorder patients*. Rev Invest Clin 2003;55:650-4.
- ⁸⁷ Zhang ZJ, Schmidt DE, de Paulis T, Trivedi BL, Onaivi ES, Ebert MH, et al. *Anxiolytic-like effects of DAIZAC, a selective high affinity 5-HT₃ receptor antagonist, in the mouse elevated plus-maze*. Pharmacol Biochem Behav 2001;69:571-88.
- ⁸⁸ Ye JH, Ponnudurai R, Schaefer R. *Ondansetron: a selective 5-HT₃ receptor antagonist and its applications in CNS-related disorders*. CNS Drug Reviews 2001;7:199-213.
- ⁸⁹ Hewlett WA, Schmid SP, Salomon RM. *Pilot trial of ondansetron in the treatment of 8 patients with obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 2003;64:1025-30.
- ⁹⁰ Levine J, Barak Y, Gonzalves M, Szor H, Elizur A, Kofman O, et al. *Double-blind controlled trial of inositol treatment of depression*. Am J Psychiatry 1995;152:792-4.
- ⁹¹ Benjamin J, Levine J, Fux M, Aviv A, Levy D, Belmaker RH. *Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder*. Am J Psychiatry 1995;152:1084-6.
- ⁹² Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. *Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 1996;153:1219-21.
- ⁹³ Carey PD, Warwick J, Harvey BH, Stein DJ, Seedat S. *Single photon emission computed tomography (SPECT) in obsessive-compulsive disorder before and after treatment with inositol*. Metab Brain Dis 2004;19:125-34.