



BÖLÜM 25

Obsesif-Kompulsif Bozuklukta Psikofarmakolojik Tedavi

Furkan COŞKUN¹, Elifnaz UYAR²

OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUK

Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB), obsesyonlar ve/veya bunlara eşlik eden kompulsiyonlarla seyreden, belirgin işlev ve zaman kaybına yol açan psikiyatrik bir bozukluktur. Obsesyon, bilince istenmeden gelen ve kişide rahatsızlık hissi meydana getiren, yineleyici dürtü, düşünce ve imgelerdir. Kompulsiyon ise, obsesyonlara eşlik eden, yapmaktan alıkonulamayan, tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel uğraşlardır. Obsesyonlar çoğu zaman rahatsız edici içerikte, anlamsız, saçma ve hatta mantıksız bulunabilir. Kişi bunları bilincinden söküp atmaya, yani düşünmemeye, baskılamaya veya başka bir düşünce ya da eylemle etkisizleştirmeye çalışmaktadır (1, 2).

OKB, erken başlangıçlı ve kronik gidişli bir ruhsal hastalıktır. Ortalama başlangıç yaşı 20'dir. Genel nüfusta yaşam boyu prevalansı %1 ila %3 dolaylarındadır. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Majör depresyon ve sosyal fobi başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukla birlikte görülebilmektedir. Hastalığın seyri ve tedaviye yanıt oranları kişiden kişiye değişebilmekle birlikte, obsesyon/kompulsiyonlarda sürekli bir seyir veya dönemsel olarak artma ve azalmalar görülebilmektedir (2, 3).

OKB'de tedavi amacıyla ilk sıra ve ikinci sıra seçenekler olmak üzere basamaklı bir tedavi uygulaması önerilmektedir (3-6). Bu seçenekler arasında farmakolojik ajanlarla birlikte, bilişsel-davranışçı psikoterapi ve çeşitli somatik tedavi yöntemleri de bulunmaktadır (7, 8).

OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUKTA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ UYGULAMALARI

Obsesif-Kompulsif Bozukluk'ta birinci basamak psikofarmakolojik tedavi uygulamaları içerisinde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve klomipramin yer almaktadır (Tablo 1'e bakınız) (3, 4). Bununla birlikte, özellikle kompulsif davranışları belirgin olan hastalarda bilişsel-davranışçı terapi de birinci basamak tedavi uygulamaları içerisinde kullanılabilir (8).

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGİ)

OKB ile ilgili tedavi kılavuzlarında, birinci basamak tedaviye etkinlik ve tolerabilite açısından SSGİ grubu ilaçlarla başlanması önerilmektedir (3-6). Yapılan çalışmalarda bu grup içerisinde yer alan ilaçların birbirlerine karşı anlamlı üstünlükleri bulunamamıştır (9, 10).

¹ Uzm. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, md.furkancoskun@gmail.com

² Arş. Gör. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., elifnaz.uyar@gmail.com

Lamotrijin

Lamotrijin antikövülzan özelliklerinin yanında duygudurum düzenleyici olarak da kullanılan bir ilaçtır. Tedaviye dirençli OKB olgularında lamotrijin eklenmesinin klinik semptomatoloji ve bilişsel işlevsellik üzerindeki etkinliğini araştıran çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada; SSGİ tedavisine ek olarak lamotrijin 100 mg/gün ve plasebo karşılaştırılmıştır. Sonuçlar lamotrijinin, obsesif-kompulsif ve afektif semptomları önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir (64).

Memantin

Memantin, glutamaterjik eksitotoksisiteyi azaltan ve böylece kolinerjik nöronların eksitotoksik yıkımına karşı koruma sağlayan bir non-kompetitif NMDA reseptör antagonistidir. Memantin dirençli OKB tedavisinde etkinliği ile ilgili literatürde yer alan, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada, OKB olgularında adjuvan memantin (5-10 mg/gün) uygulamasının önemli ve olumlu bir etkisi olduğu bildirilmiştir (65).

OKB'de tedaviye dirençli olgular dışında, orta ve ağır şiddette obsesif-kompulsif belirtiler gösteren vakalarla yapılmış, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, ketiapin, granisetron, ondansetron, selekoksib, memantin, riluzol, n-asetilsistein ilavesinin plaseboya göre üstün olduğu bulunmuştur (68-74). Bunlar dışında, OKB'de SSGİ tedavisi olmadan sadece ketamin infüzyonu uygulaması ile yapılmış, plasebo kontrollü bir çalışmada, uygulamadan yaklaşık 1 hafta sonra başlayan, obsesyon ve kompulsiyonlarda hızlı bir düzelme olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte tek bir ketamin infüzyon dozunun hızlı iyileştirici etkisinin 1 hafta gibi kısa bir süre devam edebileceği belirtilmiştir (75).

SONUÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluğun psikofarmakolojik tedavisinde, basamaklı bir yaklaşımın önerildiği, SSGİ'ler ve tolere edilebiliyorsa klomipraminin

ilk sıra seçenek olarak değerlendirilebileceği, tedaviye dirençli ve orta-ağır şiddette OKB'de atipik antipsikotik ilaçlarla birlikte, pindolol, lamotrijin ve topiramata ek olarak, glutamaterjik sistem üzerinden etki eden ajanların (memantin, riluzol, ketamin) kullanımıyla ilgili kanıtların öne çıktığı görülmektedir. Bununla beraber, psikofarmakolojik tedavi uygulamaları başlığı altında yer almamakla birlikte, OKB'de ilaç ekleme stratejilerine ek olarak, çeşitli somatik tedavi yöntemleri (elektrokonzülzif terapi, transkraniyal manyetik stimülasyon, derin beyin uyarımı, cerrahi yöntemler) ile güçlendirme uygulamaları da yapılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı, (DSM-5)*. (Ertuğrul Köroğlu, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
2. Sadock BJ. *Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri El Kitabı*. (Lut Tamam, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2020.
3. Demet MM. Obsesif-Kompulsif Bozuklukta İlaç Tedavisi. Yüksel N (Ed.), *Temel Psikofarmakoloji* içinde. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2010. p.521-538.
4. Osser D. *Psychopharmacology Algorithms: Clinical Guidance from the Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Psychiatry Residency Program*. (First Edition). Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
5. Koran L, Simpson H. *Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
6. Stein DJ, Koen N, Fineberg N, et al. A 2012 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Current Psychiatry Reports*. 2012;14(3): 211-219. DOI:10.1007/s11920-012-0268-9
7. Fineberg NA, Rehgundanandan S, Simpson HB, et al. Obsessive-compulsive disorder (OCD): practical strategies for pharmacological and somatic treatment in adults. *Psychiatry Research*. 2015;227(1): 114-125. DOI:10.1016/j.psychres.2014.12.003
8. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2005;162(1): 151-161. DOI:10.1176/appi.ajp.162.1.151
9. Arumugham SS, Reddy YJ. Commonly asked questions in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014;14(2): 151-163. DOI:10.1586/14737175.2014.874287

10. Fineberg NA, Reghunandan S, Brown A, et al. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: evidence-based treatment and beyond. *The Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2013;47(2): 121-141. DOI:10.1177/0004867412461958
11. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2007.
12. Reddy YJ, Sundar AS, Narayanaswamy JC, et al. Clinical practice guidelines for obsessive-compulsive disorder. *Indian Journal of Psychiatry*. 2017;59(1): 74-90. DOI:10.4103/0019-5545.196976
13. Halaris A, Koran L, Liebowitz M, et al. A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 1995;10: 57-65. DOI:10.1097/00004850-199506000-00001
14. Ninan PT, Koran LM, Kiev A, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(1): 15-22. DOI:10.4088/jcp.v67n0103
15. Koran LM, Hackett E, Rubin A, et al. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2002;159(1): 88-95. DOI:10.1176/appi.ajp.159.1.88
16. Etain B, Bonnet-Perrin E. Intérêt de la fluoxétine dans les troubles obsessionnels et compulsifs de l'adulte: revue de la littérature. *L'Encéphale*. 2001;27(3): 280-289. DOI:ENC-7-2001-27-3-0013-7006-101019-ART11
17. Safiloo S, Mehrabi Y, Asadi S, et al. Response to Fluvoxamine in the Obsessive-Compulsive Disorder Patients: Bayesian Ordinal Quantile Regression. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*. 2021;17: 146. DOI:10.2174/1745017902117010151
18. Marks DM, Park MH, Ham BJ, et al. Paroxetine: safety and tolerability issues. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2008;7(6): 783-794. DOI:10.1517/14740330802423168
19. Fava M, Judge R, Hoog SL, et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2000;61(11): 863-867. DOI:10.4088/jcp.v61n1109
20. Stein DJ, Wreford Andersen E, Tonnoir B, et al. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(4): 701-711. DOI:10.1185/030079907x178838
21. Montgomery S, Kasper S, Stein D, et al. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 2001;16(2): 75-86. DOI:10.1097/00004850-200103000-00002
22. Bird ST, Crensil V, Temple R, et al. Cardiac safety concerns remain for citalopram at dosages above 40 mg/day. *The American Journal of Psychiatry*. 2014;171(1): 17-19. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13070905
23. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013;54(1): 1-13. DOI:10.1016/j.psych.2012.11.001
24. The U.S. Food and Drug Administration. *FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses*. (Content current as of: 12/15/2017, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related>).
25. Thorén P, Åsberg M, Cronholm B, et al. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder: I. A controlled clinical trial. *Archives of General Psychiatry*. 1980;37(11): 1281-1285. DOI:10.1001/archpsyc.1980.01780240079009
26. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(10): 918-924. DOI:10.1001/archpsyc.55.10.918
27. Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Nordstletten AE, et al. Towards an international expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2016;15(1): 80-81. DOI:10.1002/wps.20299
28. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002;5(2): 181-191. DOI:10.1017/S1461145702002900
29. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1994;(55): 11-17.
30. Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2017;317(13): 1358-1367. DOI:10.1001/jama.2017.2200
31. Bloch M, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, et al. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2006;11(7): 622-632. DOI:10.1038/sj.mp.4001823
32. Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, et al. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an update meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(9): 1-11. DOI:10.1093/ijnp/pyv047
33. Mc Dougle CJ, Goodman WK, Price LH, et al. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 1990;147(5): 652-654. DOI:10.1176/ajp.147.5.652
34. Mc Dougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsesi-

- ve-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51(4): 302-308. DOI:10.1001/archpsyc.1994.03950040046006
35. Li X, May RS, Tolbert LC, et al. Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(6):736-743. DOI:10.4088/jcp.v66n0610
 36. Albert U, Marazziti D, Di Salvo G, et al. A systematic review of evidence-based treatment strategies for obsessive-compulsive disorder resistant to first-line pharmacotherapy. *Current Medicinal Chemistry*. 2018;25(41): 5647-5661. DOI:10.2174/0929867325666171222163645
 37. Mc Dougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2000;57(8): 794-801. DOI:10.1001/archpsyc.57.8.794
 38. Erzegovesi S, Guglielmo E, Siliprandi F, et al. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005;15(1): 69-74. DOI:10.1016/j.euroneuro.2004.04.004
 39. Muscatello MRA, Bruno A, Pandolfo G, et al. Effect of aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors or clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2011;31(2): 174-179. DOI:10.1097/JCP.0b013e31820e3db6
 40. Sayyah M, Sayyah M, Boostani H, et al. Effects of aripiprazole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (a double blind clinical trial). *Depression and Anxiety*. 2012;29(10): 850-854. DOI:10.1002/da.21996
 41. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2002;17(3): 115-119. DOI:10.1097/00004850-200205000-00004
 42. Diniz JB, Shavitt RG, Fossaluza V, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of fluoxetine plus quetiapine or clomipramine versus fluoxetine plus placebo for obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2011;31(6): 763-768. DOI:10.1097/JCP.0b013e3182367aee
 43. Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, et al. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry*. 2005;5(1): 1-8. DOI:10.1186/1471-244X-5-5
 44. Fineberg NA, Sivakumaran T, Roberts A, et al. Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2005;20(4): 223-226. DOI:10.1097/00004850-200507000-00005
 45. Kordon A, Wahl K, Koch N, et al. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitors in patients with severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008;28(5): 550-554. DOI:10.1097/JCP.0b013e318185e735
 46. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, et al. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65(4): 565-568. DOI:10.4088/jcp.v65n0418
 47. Shapira NA, Ward HE, Mandoki M, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. 2004;55(5): 553-555. DOI:10.1016/j.biopsych.2003.11.010
 48. Storch EA, Goddard AW, Grant JE, et al. Double-blind, placebo-controlled, pilot trial of paliperidone augmentation in serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2013;74(6): 527-532. DOI:10.4088/JCP.12m08278
 49. Angelucci F, Ricci V, Martinotti G, et al. Paliperidone for treatment of obsessive compulsive resistant symptoms in schizophrenia: a case report. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2009;33(7): 1277-1278. DOI:10.1016/j.pnpbp.2009.06.014
 50. Mc Dougle CJ, Price LH, Goodman WK, et al. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1991;11(3): 175-184.
 51. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, et al. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1991;11(4): 242-248.
 52. Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, et al. A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1992;12(1): 11-18. DOI:10.1097/00001573-199202000-00003
 53. Mc Dougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al. Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 1993;150(4): 647-649. DOI:10.1176/ajp.150.4.647
 54. Grady TA, Pigott TA, L'Heureux F, et al. Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 1993;150(5): 819-821. DOI:10.1176/ajp.150.5.819
 55. Barr LC, Goodman WK, Anand A, et al. Addition of desipramine to serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 1997;154(9): 1293-1295. DOI:10.1176/ajp.154.9.1293

56. Fux M, Benjamin J, Belmaker R. Inositol versus placebo augmentation of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind cross-over study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1999;2(3): 193-195. DOI:10.1017/S1461145799001546
57. Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, et al. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2000;10(3): 165-169. DOI:10.1016/s0924-977x(00)00065-1
58. Corá-Locatelli G, Greenberg BD, Murphy DL. Gabapentin augmentation for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1998;59(9): 480-481. DOI:10.4088/jcp.v59n0907d
59. Crockett BA, Churchill E, Davidson JR. A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2004;16(3): 127-132. DOI:10.1080/10401230490486972
60. Amiaz R, Fostick L, Gershon A, et al. Naltrexone augmentation in OCD: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2008;18(6): 455-461. DOI:10.1016/j.euro-neuro.2008.01.006
61. Mowla A, Khajeian AM, Sahraian A, et al. Topiramate augmentation in resistant OCD: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *CNS Spectrums*. 2010;15(11): 613-617. DOI:10.1017/S1092852912000065
62. Berlin HA, Koran LM, Jenike MA, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(5): 716-721. DOI:10.4088/JCP.09m05266gre
63. Afshar H, Akuchekian S, Mahaky B, et al. Topiramate augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(10): 976-981.
64. Bruno A, Micò U, Pandolfo G, et al. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*. 2012;26(11): 1456-1462. DOI:10.1177/0269881111431751
65. Haghghi M, Jahangard L, Mohammad-Beigi H, et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant memantine improved symptoms in inpatients suffering from refractory obsessive-compulsive disorders (OCD). *Psychopharmacology*. 2013;228(4): 633-640. DOI:10.1007/s00213-013-3067-z
66. Grant PJ, Joseph LA, Farmer CA, et al. 12-week, placebo-controlled trial of add-on riluzole in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2014;39(6): 1453-1459. DOI:10.1038/npp.2013.343
67. Pittenger C, Bloch MH, Wasylyk S, et al. Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a pilot randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;76(8): 1075-1084. DOI:10.4088/JCP.14m09123
68. Vulink NC, Denys D, Fluitman SB, et al. Quetiapine augments the effect of citalopram in non-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of 76 patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(7): 1001-1008. DOI:10.4088/JCP.08m04269
69. Askari N, Moin M, Sanati M, et al. Granisetron Adjunct to Fluvoxamine for Moderate to Severe Obsessive-Compulsive Disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(10): 883-892. DOI:10.2165/11635850-000000000-00000
70. Heidari M, Zarei M, Hosseini SM, et al. Ondansetron or placebo in the augmentation of fluvoxamine response over 8 weeks in obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 2014;29(6): 344-350. DOI:10.1097/YIC.0000000000000043
71. Shalbafan M, Mohammadinejad P, Shariat SV, et al. Celecoxib as an adjuvant to fluvoxamine in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48(04/05): 136-140. DOI:10.1055/s-0035-1549929
72. Ghaleiha A, Entezari N, Modabbernia A, et al. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Psychiatric Research*. 2013;47(2): 175-180. DOI:10.1016/j.jpsychires.2012.09.015
73. Emamzadehfard S, Kamaloo A, Paydary K, et al. Riluzole in augmentation of fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: R andomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2016;70(8): 332-341. DOI:10.1111/pcn.12394
74. Paydary K, Akamaloo A, Ahmadipour A, Pishgar F, et al. N-acetylcysteine augmentation therapy for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2016;41(2): 214-219. DOI:10.1111/jcpt.12370
75. Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2013;38(12): 2475-2483. DOI:10.1038/npp.2013.150