

# Paroksetinin Sosyal Anksiyete Bozukluğu Tedavisinde Kullanımı

Aslıhan Sayın<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Sosyal anksiyete bozukluğunun (SAB) tedavisi, toplumda sık görölen bir bozukluk olmasından, kronik seyretmesinden ve kişinin yaşantısını olumsuz etkilemesinden dolayı önemli bir konudur. SAB'nin yaşam boyu prevalansı %8-12 olarak verilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla biraz daha fazla görölr (kadın/erkek=3/2). Erken yaşta başlar, 0-5 yaşla 11-15 yaşlar arası en sık görölen başlangıç yaşlarıdır. 25 yaşından sonra başlaması nadirdir. Genellikle kronik seyreder; ortalama süresi en az 20 yıldır. Kişinin sosyal ve mesleki alandaki işlevselliğini oldukça olumsuz etkileyen bir hastalıktır. SAB olan kişilerin daha düşük eğitim ve sosyoekonomik düzeyde olduğu ve daha sıklıkla bekâr kaldıkları söylenmektedir. Bu durum, yetersizliklerinden çok, anksiyetelerinden dolayı hem sosyal hem de mesleki alanda önlerine çıkan fırsatları değerlendirememelerine bağlıdır.

SAB tedavisinde psikofarmakolojik yöntemlerin ve psikoterapilerin etkinliği gösterilmiştir. Psikoterapi yöntemi olarak üzerinde en çok çalışılan bilişsel davranışçı terapidir ve hem bireysel, hem de grup terapisi olarak uygulandığında, SAB tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. SAB tedavisinde etkinliği gösterilmiş diğer psikoterapi yöntemleri sosyal beceri eğitimi ve gevşeme teknikleridir.

## Sosyal Anksiyete Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

SAB'nin tedavisinde kullanılan ilaçların listesi

Tablo 1'de verilmiştir. Tedavi etkinliğine dair üzerinde en fazla kanıt bulunan ilaçlar serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI- paroksetin, sertralin, fluvoksamin ve essitalopram) ile serotonin ve noradrenalin geri alım etkisi (SNRI) olan venlafaksindir. Fluoksetin ve sitalopramın etkinliği diğer SSRI'lara göre daha düşüktür (Hedges ve ark. 2007). Benzodiazepinler ve diğer GABAerjik ajanlarla, geri dönüşümlü monoamino-oksidad A inhibitörlerinden (RIMA) moklobemid ve brofarominin etkinliği kuşkuludur. Atipik antipsikotikler hakkında yorum yapabilmek için daha fazla çalışmaya gerek vardır. ß blokör ajanlar ve trisiklik anti-depresanlar ise yaygın SAB tedavisinde etkisizdir (Canadian Psychiatric Association 2006). Bu ilaçların SAB tedavisinde plaseboyla karşılaştırmalı cevap oranları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Venlafaksinın SAB tedavisinde etkinliğine dair kanıtlar, son yıllarda yapılmış olan 4 geniş, randomize, kontrollü, 12 haftalık çalışmadan gelmektedir. Plasebo ile karşılaştırdığı iki çalışmada cevap oranı venlafaksin için %55 ve %66, plasebo için %24 ve %32 olarak bulunmuştur (Rickels ve ark. 2004, Liebowitz ve ark. 2005a). Paroksetinle karşılaştırdığı diğer iki çalışmada ise her ikisi de plaseboya göre anlamlı ölçüde etkin bulunmuşken, paroksetinle arasında cevap oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (venlafaksin için %59 ve %69, paroksetin için %63 ve %66) (Allgulander ve ark. 2004, Liebowitz ve ark. 2005b).

Fluvoksaminin SAB tedavisinde etkili olduğu iki

**Tablo 1.** Sosyal anksiyete bozukluğu tedavisinde önerilen farmakolojik ajanlar (Canadian Psychiatric Association, 2006'dan uyarlanmıştır)

Birinci basamak	Essitalopram, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, venlafaksin
İkinci basamak	Klonazepam, alprozolam, gabapentin, pregabalın, sitalopram, fenelzin
Üçüncü basamak	Fluoksetin, bupropion, mirtazepin, moklobemid, divalproat, topiramet, klomipramin, olanzapin, ketiapin, risperidon, aripiprazol
Önerilmeyenler	Atenolol, propranolol, buspiron, imipramin, pergolid

**Tablo 2.** Sosyal anksiyete bozukluğu tedavisinde kullanılan ilaçların plaseboyla karşılaştırılmalı cevap oranları

	Cevap oranı (%)	
	İlaç	Plasebo
<b>SSRI'lar</b>		
Fluvoksamin	43-46	7-23
Sertralin	50-53	9-29
Paroksetin	55-70	8-32
<b>SNRI</b>		
Venlafaksin	55-66	24-32
<b>Benzodiazepin ve GABAerjik ajanlar</b>		
Alprazolam	38	20
Klonazepam	78	20
Gabapentin	38	17
<b>MAOI'leri</b>		
Fenelzin	64-85	15-33
Moklobemid	17-65	13-33

çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir (Vliet ve ark. 1994, Stein ve ark. 1999). Sertralinin etkinliğine dair yapılmış 4 plasebo kontrollü çalışma vardır. Bu çalışmalarda ortalama 50-200 mg/gün sertralin dozunda cevap oranı %53 ve %47 iken, plaseboda %29 ve %26'dır (Katzelnick ve ark. 1995, van Ameringen ve ark. 2001, Blomhoff ve ark. 2001, Liebowitz ve ark. 2003). Essitalopramın SAB tedavisinde 20 mg/gün dozda hem plaseboya hem de 20 mg/gün paroksetine üstün olduğu gösterilmiştir (Lader ve ark. 2004, Stein ve ark. 2006).

Geri dönüşümsüz monoamino-oksidad inhibitörü (MAOI) olan fenelzinin SAB tedavisinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiş olsa da, yan etkileri ve diyet kısıtlaması gerekmesi açısından tercih edilmemektedir. Geri dönüşümlü monoamino-oksidad A inhibitörlerinden (RIMA) moklobemid

ve brofarominin SAB tedavisinde plaseboya üstün olmadığı gösterilmiştir (Davidson 2003).

Benzodiazepinlerden klonazepam ve alprazolamın etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat SAB'ye sıklıkla alkol kullanımının eşlik etmesiyle ortaya çıkan aşırı sedasyon riski ve benzodiazepinlerin uzun süreli kullanımda bağımlılık yapması, bu ajanların kullanımını kısıtlamaktadır (Blanco ve ark. 2003).

Gabaerjik ajanlardan gabapentin ve pregabalinin SAB tedavisindeki etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiş olsa da, çalışmaların kısıtlı olmasında dolayı gelecekte yapılan çalışmalarla sonuçların desteklenmesi gerekmektedir (Canadian Psychiatric Association 2006).

β blokörler anksiyetenin yarattığı otonomik belirti-

lerin yatıştırılmasında etkilidir ve performans anksiyetesi tedavisinde kullanılmaktadır. Yaygın SAB tedavisinde ise belirgin etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (Blanco ve ark. 2003).

Trisiklik antidepressanlardan klomipraminle ilgili yapılmış eski tarihli çalışmalar vardır ve SAB tedavisinde olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir. Fakat bunların açık çalışmalar olması ve hasta popülasyonunun yeterince tanımlanmamış olması nedeniyle sonuçlar güvenilir değildir. Yapılan küçük bir çalışmada klomipraminin SAB ve agorafobinin bazı belirtilerini diazepamla belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiş olsa da, hasta popülasyonu iyi tanımlanmamıştır. İmipraminle yapılmış küçük ve açık bir çalışmada ise SAB tedavisinde etkin olmadığı gösterilmiştir (den Boer 2000).

### Sosyal Anksiyete Bozukluğu Tedavisinde Paroksetin

Paroksetin SAB tedavisinde en fazla çalışılmış olan ilaçtır. Etkinliği 4 plasebo kontrolü çalışma ile gösterilmiştir. Bunlardan ilkinde, 187 hastanın 12 haftalık tedavi süresinde, 50 mg/gün doza kadar çıkılan paroksetinin etkinliği çift kör olarak plasebo ile karşılaştırılmıştır. Cevap oranları paroksetin için %55.0, plasebo için %23.9 olarak bulunmuştur. Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeğindeki (LSAÖ) toplam puanda meydana gelen değişiklik, paroksetin grubu için 30.5, plasebo için 14.5 olarak tespit edilmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Stein ve ark. 1998).

İkinci çok merkezli, randomize, çift kör, esnek dozlu çalışmaya Avrupa ve Güney Afrika'dan 290 hasta katılmış, hastalara plasebo veya 20-50 mg/gün paroksetin verilerek 12 hafta boyunca izlenmişlerdir. Paroksetin grubunda cevap oranı %65.7 iken, plasebo grubunda bu oran %32.4 olarak bulunmuştur. LSAÖ ortalama puanındaki değişim paroksetin grubu için 29.4, plasebo grubu için 15.6'dır ve paroksetin 4. haftadan itibaren plaseboya göre anlamlı ölçüde etkilidir (Baldwin ve ark. 1999).

Üçüncü çalışmada 92 SAB hastası paroksetin ve plaseboya randomize edilmiş ve hastalar üç ay boyunca takip edilmiştir. Diğer çalışmada olduğu gibi, 4. haftadan itibaren paroksetin alan grupta plasebo grubuna göre anlamlı iyileşme gözlenmeye başlanmıştır ve bu anlamlı farklılık çalışma boyunca

ca devam etmiştir. Çalışmanın sonunda hastalarda Klinik Global İyileşme (KGİ) skorlarında %70, plasebo grubunda %8 düzelme saptanmıştır (Allgulander 1999).

Dördüncü çalışmada DSM-IV tanı kriterlerine göre SAB tanısı almış olan 384 hasta paroksetin 20, 40 ve 60 mg veya plasebo alacak şekilde gruplandırılmış ve 12 hafta boyunca LSAÖ'ne göre takip edilmiştir. Tedavinin sonunda her üç doz paroksetin grubunda da plasebo alan gruba göre anlamlı ölçüde fazla iyileşme gözlenmiştir (Liebowitz ve ark. 2002).

Güney Afrika'da yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada, 93 hasta 12 hafta boyunca takip edilmiş, esnek dozda kullanılan paroksetinin LSAÖ ve KGİ skorları açısından plaseboya göre anlamlı ölçüde iyileşme sağladığı, görülen yan etkilerin de plasebodan anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir (Stein ve ark. 1999).

Yukarıda bahsedilen çalışmalardaki hastalar LSAÖ'de aldıkları puanlara göre "daha fazla yaygın" ve "daha az yaygın" SAB olarak iki gruba ayrılmış, bu iki grup paroksetine verdiği cevap açısından karşılaştırılmış, sonuçta iki grup arasında paroksetine verdikleri cevap açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Stein ve ark. 2001). Yine bu çalışmalardaki veriler, paroksetine cevap belirteçleri açısından tekrar değerlendirildiğinde, sadece tedavi süresinin belirleyici olduğu, 8. haftada cevap vermemiş olanların çoğunun 12. haftada tedaviye cevap verdiği gösterilmiştir (Stein ve ark. 2002).

SAB çoğunlukla erken yaşlarda başladığı için, çocuk ve ergenlerde SAB'nin tedavisi önemli bir konudur. Bu hasta grubunda paroksetinle ilgili yapılmış, plasebo kontrollü, randomize, çok merkezli tek bir çalışma vardır. Bu çalışmada, yaşları 8-17 arasında değişen 322 SAB tanısı almış hastada 10-50 mg/gün paroksetin tedavisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. 16. hafta sonunda LSAÖ ve KGİ skorlarına göre, paroksetin alan grupta cevap oranı %77.6 iken, plasebo alan grupta %38.3 olarak bulunmuştur. Paroksetin bu yaş grubunda genel olarak iyi tolere edilmiştir (Wagner ve ark. 2004).

Tüm bu çalışmalar paroksetinin SAB tedavisinde klinik olarak etkili ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olduğunu, tedaviye cevap için en az 8 hafta beklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

### Sürdürüm tedavisi

SAB'nin kronik bir hastalık olduğu ve kendiliğinden iyileşme oranının düşük olduğu bilinmektedir. Bu durum, tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği sorusunu akla getirmektedir. Tedavinin 6 ay içinde sonlandırılması durumunda hastaların %35-40'ının relaps yaşadığı bildirilmektedir (Canadian Psychiatric Association 2006). Genel olarak, yaygın SAB olan hastaların tedavilerinin en az 12 ay sürmesi gerektiği söylenmektedir. Özellikle belirti şiddetinin ağır olması, eş tanı olarak alkol kötü kullanımı ve kişilik bozukluğunun bulunması, ailede SAB öyküsü olması, sistolik kan basıncının ve kalp hızının yüksek olması gibi durumlarda, tedaviye daha fazla direncin ortaya çıkabildiği, bu hasta grubunda tedavinin daha uzun sürmesi gerektiği bildirilmektedir (Davidson 2003).

### Sonuç

SAB kişinin işlevselliğın birden fazla alanda olum-

suz etkileyebilen, kronik seyreden ve kendiliğinden iyileşmenin nadir olduğu bir hastalıktır. Tedavisinde psikoterapinin yanında farmakoterapi geniş yer tutar. Tedavi etkinliğine dair üzerinde en fazla kanıt bulunan ilaçlar SSRI'lar ile SNRI özelliği bulunan venlafaksindir. Günümüzde, sosyal anksiyete bozukluğu tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) onayı almış olan ilaçlar paroksetin, sertralin ve venlafaksindir. Paroksetin, üzerinde en çok çalışılmış olan ilaçtır ve tedavi etkinliği çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Tedaviye cevap 8 haftaya kadar uzayabilmektedir ve sürdürüm tedavisinin en az 12 ay olması önerilmektedir.

Yazışma adresi: Dr. Aslıhan Sayın, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Beşevler Ankara, asli-hansayin@gazi.edu.tr

### KAYNAKLAR

- Allgulander C (1999) Paroxetine in social anxiety disorder: a randomised placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 100:193-198.
- Allgulander C ve ark. (2004) Efficacy of venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Hum Psychopharmacol*, 19: 387-396.
- Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwachter I, Faure M (1999) Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. *Br J Psychiatry*, 178: 120-126.
- Blanco C, Schneier FR, Schmidt A ve ark. (2003) Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depress Anxiety*, 18: 29-40.
- Bloomhoff S ve ark. (2001) Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalized social phobia. *Br J Psychiatry*, 179: 23-30.
- Canadian Psychiatric Association (2006) Clinical practice guidelines: Management of anxiety disorders. Social anxiety disorder. *Can J Psychiatry*, 51 (Suppl 2): 35-41.
- Davidson JRT (2003) Pharmacotherapy of social phobia. *Acta Psychiatr Scand*, 108 (Suppl 417): 65-71.
- Den Boer JA (2000) Social anxiety disorder/social phobia: epidemiology, diagnosis, neurobiology and treatment. *Compr Psychiatry*, 41: 405-415.
- Hedges DW, Brown BL, Shwalb DA ve ark. (2007) The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in adult social anxiety disorder: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychopharmacol*, 21: 102-111.
- Katzelnick DJ ve ark. (1995) Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled cross over study. *Am J Psychiatry*, 152: 1368-1371.
- Lader M, Stender K, Bürger V ve ark. (2004) The efficacy and tolerability of escitalopram in the short- and long- term treatment of social anxiety disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety*, 19: 241-248.
- Liebowitz MR ve ark. (2002) A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 63: 66-74.
- Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K ve ark. (2003) Efficacy of sertraline in severe social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 64:785-792.
- Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J ve ark. (2005a) A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 66: 238-247.
- Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D (2005b) Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62: 190-198.
- Rickels K, Mangano R, Khan A (2004) A double-blind placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 24: 488-496.
- Stein DJ ve ark. (1999) A double-blind placebo-controlled trial of paroxetine in the management of social phobia (social anxiety disorder) in South Africa. *S Afr Med J*, 89: 402-406.

Stein DJ, Stein MB, Goodwin W ve ark. (2001) The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in more generalized and in less generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology*, 158: 267-272.

Stein DJ, Stein MB, Pitts CD ve ark. (2002) Predictors of response to pharmacotherapy in social anxiety disorder: an analysis of 3 placebo-controlled paroxetine trials. *J Clin Psychiatry*, 63: 152-155.

Stein DJ, Andersen EW, Lader M (2006) Escitalopram versus paroxetine for social anxiety disorder: An analysis of efficacy for different symptom dimensions *Eur Neuropsychopharmacol*, 16: 33-38.

Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB ve ark. (1998) Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): A randomized controlled trial. *JAMA*, 280: 708-713.

Stein MB, Fyer AJ, Davidson JRT, Pollack MH, Wiita B (1999) Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 156: 756-760.

Wagner KD, Berard R, Stein MB ve ark. (2004) A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61:1153-1162.

Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR ve ark. (2001) Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20 week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 158: 275-281.

Van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HGM (1994) Psychopharmacological treatment of social phobia: a double blind controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology*, 115: 128-134.