

# Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Paroksetinin Kullanımı

Levent Sevinçok<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Aydın

## GİRİŞ

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) olan hastaların tedavisi için hazırlanan kılavuzlar kanıta dayalı farmakoterapinin, psikoterapinin ya da her ikisinin de kullanılmasını önermektedir. Bununla birlikte en uygun ve en etkili tedavi yöntemi konusunda doğru karar verebilmek için YAB'nin klinik gidişyle ilgili temel konuların iyi bilinmesi gereklidir (Stein 2006).

YAB'nin doğal seyri konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Geriye dönük çalışmalar YAB'nin epizodik bir gidiş gösteren kronik bir durum olduğunu, yinleme ve iyileşme dönemlerinin 20 yıla kadar uzayabildiğini göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre YAB'nin süresi ortalama 6.5-10.4 yıl arasında değişmektedir (Blazer ve ark. 1991). Hastaların %40'ında belirtiler 5 yıldan daha uzun bir süre bulunur. Aslında başlangıç yaşı orta ve geç yetişkin yaşları olmasına karşın, hastaların %50 kadarında hastalığın bazı belirtilerinin çocukluk veya ergenlik döneminde görüldüğü bildirilmektedir (Le Roux ve ark. 2005). YAB'de tedavi olmadan uzun remisyon dönemleri pek beklenmemelidir. Doğal bir izleme çalışmasında YAB hastalarının 5 yıllık izlem sürecinde %40'ının kısmi remisyon, %38'inin tam remisyon gözlenmesi YAB'de düşük yanıt oranları olduğu görüşlerini doğrulamaktadır.

YAB'nin en önemli özelliklerinden birisi belirtilerin şiddetinin kişinin yaşamı boyunca dalgalanma göstermesidir. Bu tür değişkenlikler hastanın

yaşam kalitesinde sürekli bir azalmaya yol açabilir. Bu hastalığın kronik yapısı hastaların sıklıkla yıllar boyunca sürdürüm tedavisine gereksinim duymasınıdır. Geriye dönük çalışmalar stresli ya da olumsuz yaşam olaylarının YAB riskini arttırdığını göstermektedir (Blazer ve ark. 1987).

YAB'nin kronik bir gidiş izlemesi nedeniyle uzun vadeli tedavilerde güvenli ve etkili ilaçların kullanılması önemlidir. Seçilecek ilaçların uzun süreli kulanımlarında emniyetli, düşük yan etkilere sahip ve etkili ilaçlar olması sürdürüm tedavilerinde de tercih edilmelerinde en önemli avantajları olarak kabul edilmektedir. YAB'ye depresif bozukluk ve diğer anksiyete bozuklukları eşlik ettiğinde geniş spektrumlu etkilere sahip antidepresanların tercih edilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir. YAB tedavisinde üç ilaç grubunun etkili olduğu bilinmektedir: benzodiazepinler, azapironlar ve antidepresanlar.

## Benzodiazepinler

Benzodiazepinlerin YAB tedavisinde nispeten etkili ve emniyetli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu ilaçların uzun süreli etkinliklerinin çok belli olmaması, terapotik etkinin kaybolabilmesi ve bağımlılık potansiyelleri olması nedeniyle yeni ilaçların araştırılmasını sağlamıştır. Anksiyete belirtilerinin kısa süreli tedavisinin yanı sıra anksiyete bozuklarının tedavisinde de birçok benzodiazepin onay almıştır. Benzodiazepinlerin YAB tanısı almış hastalarda etkili olduğu diazepamla

yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir (Rickels ve ark. 1993). Benzodiazepinler psikişik belirti kümesinin aksine somatik/otonomik belirtiler üzerinde daha etkili olabilir (Rickels ve ark. 1982). Depresif belirtilerin düşük olması benzodiazepinlere yetersiz bir yanıt alınacağını öngörebilir (Rickels ve ark. 1993).

Sonuçta benzodiazepinlerin kesilmesinden sonra yan etki reaksiyonlarının yüksek olması YAB'de kullanılmasını sınırlarken, YAB'nin akut belirtilerini azaltmada yararlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Benzodiazepinlerin yine de 2-4 haftadan fazla bir süre kullanılmaması gerekmektedir.

### Azapironlar

Azapiron grubu ilaçlar YAB belirtilerinin tedavisi için etkili bulunmaktadır. Bu ilaçlardan en fazla bilineni pre ve postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinde kısmi bir agonist olan buspiron'dur. Buspironun YAB'de etkili olduğu (Rickels ve ark. 1982) ve bu etkinliğinin uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (Rickels ve ark. 1988). Buspironun somatik ve otonomik belirtiler üzerine olan etkisi benzodiazepinlere göre daha düşüktür. Buspiron yüksek endişe ve gerginlik düzeyi veya depresif belirtileri olan, madde kötüye kullanımı ya da ilaç kesilmesi olan ve yoksunluk belirtilerinin önemli olduğu hastalarda etkili bir anksiyolitik ilaçtır. YAB'de etkili bir tedavi için buspironun 3-4 hafta boyunca 60 mg dozlarına kadar kullanılması gereklidir. Gepiron ve ipsapiron gibi diğer azapironların YAB'deki etkileri hakkında yeterli kanıtlar yoktur (Borison ve ark. 1990). Buspironun YAB'ye depresyon ve panik bozukluk gibi diğer tanıların eşlik etmesi durumunda çok fazla etkili olamayacağı kabul edilmektedir.

### Antidepresanlar

YAB tedavisinde bilişsel-davranışçı girişimler gibi farmakolojik olmayan seçenekler bulunmasına karşın yapılan rastgele plasebo-kontrollü çalışmalarda trisiklik antidepresanlar (imipramin, klomipramin), seçici serotonin geri alım engelleyicileri (essitalopram, paroksetin, sertralin) ve serotonin-noradrenalin geri alım engelleyicilerinin (venlafaksin) etkili olduğu kanıtlanmıştır (Seehan ve Mao 2003, Stein 2006).

Trisiklik antidepresanlar (TSA) YAB tedavisinde en az benzodiazepinler kadar etkilidir. Ancak benzodiazepinler ve TSA ile 1990'lı yıllarda yapılan çalışmaların çoğu standardize edilmemiş tanı ölçütleri kullanılmış, bu nedenle YAB grupları panik bozukluk, fobiler, OKB, depresyon ve diğer eş tanıları karşılayan hastalardan da oluşmuştur. Ayrıca TSA ile elde edilmiş olumlu sonuçlar belki de yan etki profillerine ve doz aşımında ortaya çıkan ölümcül sonuçlara bağlı olarak YAB tedavisinde klinik yaygınlığa dönüştürülmemiştir. Seçici serotonin geri alım engelleyici (SSGE) ilaçlar terapotik dozlarda daha iyi tolere edilmekle kalmaz, doz aşımında da oldukça düşük toksisite riski gösterir.

Antidepresanların özellikle anksiyetenin psikişik belirtileri üzerinde etkili olduğu kesindir. SSGE ve serotonin ve noradrenalin geri alım engelleyici (SNGE) ilaçların önemli bir avantajı da YAB'ye sıklıkla eşlik eden depresyonun ve diğer anksiyete bozukluklarının da tedavisinde oldukça etkili olmalarıdır (Ballenger ve ark. 2001). Bununla birlikte özgül bir ilacın seçimi için bu ilaçlar arasında çift-kör karşılaştırmalı çalışmalar yetersizdir.

TSA ve benzodiazepinlerin çalışmalarda YAB hastalarında etkili olduğu bulunmasına karşın bu ilaçlar çeşitli yan etkileri nedeniyle giderek daha sınırlı kullanılmaya başlamıştır. SSGE ilaçlar YAB tedavisinde yan etkilerinin az olması ve eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklarında da etkili olması bu ilaçların giderek daha fazla kullanılmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalar anksiyete bozukluğu hastalarının %50-70'inin bir SSGE ile yapılan yeterli doz ve süredeki tedavilerden anlamalı yarar sağladığını gösterdiği için bu ilaçlar YAB tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlar olmuştur (Ballenger ve ark. 2001).

### Paroksetinin YAB tedavisindeki yeri

Bir fenilpiperidin türevi olan paroksetin serotoninin güçlü bir inhibitörüdür. Norepinefrinin çok zayıf bir inhibitörü olmakla birlikte hala bu nörotransmitter üzerinde diğer SSGE ilaçlara göre daha güçlü afinite gösterir. Norepinefrinin geri alınımının inhibisyonunun serotonin geri alım inhibisyonuna oranı SSGE ilaçlar arasında en yüksek olanıdır. Paroksetin katekolaminerjik, dopaminerjik veya

histaminerjik sistemler üzerinde düşük afinitesi olduğu için trisiklik antidepresanlarla karşılaştırıldığında merkezi ve otonomik yan etkilere yol açma oranları düşüktür. Paroksetin trisiklik antidepresanlardan daha düşük olmak üzere muskarinik kolinerjik reseptörler üzerinde bir miktar afinitesi vardır. Ayrıca paroksetin ile gözlenen somatodendritik (5-HT<sub>1A</sub>) ve terminal (5-HT<sub>1B-1D</sub>) otoresptörlerde meydana getirdiği değişiklikler trisiklik antidepresanlarla gözlenenlerden farklıdır.

Paroksetin de anksiyolitik etkileri kanıtlanmış ve YAB tedavisinde olumlu sonuçlar vermiş bir ilaçtır. Paroksetinle YAB tedavisinde yapılan büyük çaplı klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bu konuda yayınlanmış çalışmalar imipramin ve benzodiazepinlerle yapılmış çalışmalardan oluşmaktadır. Bu çalışmalar bir sabit doz, plasebo-kontrollü (Bellew ve ark. 2000), bir esnek doz, plasebo kontrollü çalışma (Pollack ve ark. 2001) ve uzun süreli, plasebo kontrollü bir yinelemeyi önleme çalışmasıdır (Stocchi ve ark. 2003). Bu çalışmalar YAB'de iyi belirlenmiş yanıt ve iyileşme ölçütleri kullanarak tedavideki etkinliği gösteren olumlu katkılar yapmış çalışmalardır.

Trisiklik antidepresan ve benzodiazepinle karşılaştırmalı olarak yapılmış çalışma Paroksetin, imipramin ve 2'-klordesmetildiazepam ile yapılmış bu çalışmada paroksetinin etkinlik ve güvenilirliğinin gösterilmesinin yanı sıra YAB tedavisinde paroksetinle yapılan daha ileri araştırmaların yolunu açmıştır (Rocca ve ark. 1997). Bu çalışmaya alınan uygun hastalar HAM-A (Hamilton Anksiyete Ölçeği) ölçeğinden en az 18 puan almış kişiler arasından seçilmiştir. Sekiz hafta sürmesi planlanan bu çalışmada 81 hasta, ya 8 hafta sürecek 20 mg/gün dozunda paroksetin, ya 50-100 mg imipramin ya da 3-6 mg/gün dozlarında 2'-klordesmetildiazepam almışlardır. Beklendiği gibi 2.inci haftanın sonunda HAM-A skorlarında en büyük iyileşme 2'-klordesmetildiazepam alan grupta gerçekleşmiştir. Ancak 4. haftadan sonra paroksetin ve imipramin aşan grupta benzodiazepin grubuna göre iyileşme daha anlamlı bulunmuştur. 4. haftada bu fark paroksetin ve imipramin alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı gerçekleşmiştir. 4.üncü haftaya kadar paroksetin ve imipramin 2'-klordesmetildiazepam'den YAB'nin psikişik belirtilerini tedavi etmede daha etkiliyken

somtaik belirtiler için benzer etkinlik elde edilmiştir.

#### **Sabit-doz çalışması**

Rickels ve ark.'nın yaptığı çalışmada (2003) YAB tedavisinde 8 haftalık 20-40 mg/gün dozlarında paroksetinin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya YAB tanısı almış ve HAM-A skoru 20'nin üzerinde olan ve depresyonu bulunmayan hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar erken plasebo yanıtlarını önlemek için önce 1 hafta süren, tek kör, plasebo evresine alınmışlardır. Daha sonra hastalar plasebo, 20 mg/gün paroksetin ve 40 mg/gün paroksetin almak üzere üç gruba ayrılmışlardır. 6.ıncı haftada paroksetin grubu HAM-A skorlarına göre plasebodan üstün bulunmuştur. Paroksetinle tedavi edilen grup HAM-A ölçeğinin gerilim ve endişe maddelerinde plasebo grubuna göre daha fazla bir iyileşme göstermiştir.

#### **Esnek doz çalışması**

Benzer bir çalışmada da YAB'de paroksetinin etkinliği esnek doz yöntemiyle araştırılmıştır (Pollack ve ark. 2001). YAB tanısı almış, HAM-A ölçeği skorları 20'nin üzerinde alan ve depresyon eş tanısı bulunmayan hastalar bir hafta süren tek-kör plasebo evresinden sonra 8 haftalık rastlantısal, çift-kör devresine alınmışlardır. Bu devrede hastalara ilk haftada 10 mg/gün paroksetin ya da plasebo verilmiş, ikinci haftada paroksetin dozu 20 mg/güne yükseltilmiştir. 2.inci haftadan sonra her 7 günde bir 10 mg/gün artırılmıştır. Çalışma sonunda paroksetin alan hastaların %72.4'ü, plasebo alan hastaların ise %55.6'sının tedaviye yanıt verdiği bulunmuştur. HAM-A skorlarının 7'nin altında olması şeklinde kabul edilen remisyon ölçütlerine göre paroksetin grubundaki hastaların %42.5'inin, plasebo grubundaki hastaların ise %26.3'ünün remisyona girdiği belirlenmiştir. Paroksetin alan hastalar 1 ve 6. ıncı haftalarda HAM-A toplam ve endişeli duygudurum skorlarında plasebo grubuna göre daha anlamlı azalmalar göstermiştir. Paroksetin aynı zamanda çalışma sonunda HAM-A ölçeğinin psikişik anksiyete skorlarında da plaseboya göre üstün bulunmuştur.

#### **Relaps önleme çalışması**

Stocchi ve ark.'nın (2003) yaptığı bir çalışmada da

paroksetin, YAB'nin kısa süreli tedavisinde ve relaps önlemede etkili bulunmuştur. HAM-A ölçeğinden en az 20 puan, endişe ve gerilim maddelerinden en az 2 almış hastalar çaişmeye dahil edilmişlerdir. Diğer çalışmalar benzer şekilde erken plasebo yanıtlarını dışlayabilmek için hastalar ilk olarak 1 hafta süren tek kör, plasebo devresine alınmış bunun sonunda YAB tanısı devam eden hastalar 8 hafta süren tek-kör tedavi devresine alınmışlardır. Bu devrede hastalara 20-50 mg/gün dozlarında paroksetin verilmiştir. 8 haftalık esnek doz tedavi döneminden sonra Klinik Global İzlenim Ölçek skorları 2'den fazla azalan hastaların tedaviye yanıt verdiği kabul edilmiş, bu hastalar daha sonra 24 haftalık çift-kör devresine alınmışlardır. Çift-kör devrede hastalar ya aynı dozda paroksetinle devam etmişler ya da plaseboyla değiştirilmişlerdir. Çalışma sonunda paroksetin grubunda relaps oranı %10.7, plaseboyla tedavi edilen hastalar için %41.2 olarak bulunmuştur. Paroksetinden plaseboya değiştirilen hastalarda paroksetin almaya devam eden hastalara göre relaps riski 4.7 kat artmıştır. 6 aylık çift-kör dönem-

den sonra paroksetin alan grupta %73'lük bir remisyon oranına ulaşılmıştır.

Sonuç olarak benzodiazepinler genel olarak anksiyete belirtilerinde hızlı ve kısa süreli bir iyileşme gereken hastalarda tercih edilmektedir. SSGE ve venlafaksin ilk başlanacak ilaçlar arasında kabul edilmektedir. Paroksetin YAB tedavisinde üzerinde en fazla çalışılmış ilaçlardan birisi olarak kısa süreli tedavide ve relapsın uzun süreli olarak önlenmesinde etkili bulunmaktadır. YAB tedavisinde paroksetinle yapılan uzun süreli çalışmaların sonuçları tam terapötik dozlarda sürekli bir farmakolojik tedavi için çok uygun bir seçenek olduğunu göstermektedir. Tam remisyon YAB tedavisinde hastalar ve aileleri için yeni altın standart tedavi hedefi olarak düşünülmelidir (Sheehan ve Mao 2003).

---

Yazışma adresi: Dr. Levent Sevinçok, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Aydın, lsevin-cok@adu.edu.tr

---

#### KAYNAKLAR

- Ballenger JC (2001) Overview of different pharmacotherapies for attaining remission in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 19):11-19.
- Bellew KM, McCafferty JP, Iyengar M ve ark. (2000) Paroxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: a double blind placebo controlled trial. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, Washington, DC.
- Blazer D, Hughes D, George LK (1987) Stressful life events and the onset of a generalized anxiety syndrome. *Am J Psychiatry*, 144:1178-1183.
- Blazer DG, Hughes D, George LK ve ark. (1991) Generalized anxiety disorder. In: Robins LN, Regier DA, editors. *Psychiatric disorders in America: The ECA study*. New York, The Free Press, s.180-203.
- Borison RL, Albrecht JW, Diamond BI (1990) Efficacy and safety of a putative anxiolytic agent: ipsapirone. *Psychopharmacol Bull*, 26:207-210.
- Le Roux H, Gatz M, Wetherell JL (2005) Age at onset of generalized anxiety disorder in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13:23-30.
- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A ve ark. (2001) Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*, 62:350-357.
- Rickels K, Weisman K, Norstad N ve ark. (1982) Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study. *J Clin Psychiatry*, 43:81-86.
- Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I ve ark. (1988) Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry*, 45:444-450.
- Rickels K, Downing R, Schweizer E ve ark. (1993) Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*, 50:884-895.
- Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J ve ark. (2003). Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 160:749-756.
- Rocca P, Fonzo V, Scotta M ve ark. (1997) Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 95:444-450.
- Sheehan DV, Mao CG (2003) Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull*, 37 (Suppl 1):64-75.
- Stein DJ (2006) Evidence-based treatment of anxiety disorders. *Int J Psychiatry Clinical Practice*, 10 (Suppl 1):16-21.
- Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH ve ark. (2003) Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 64:250-258.