

---

# Sosyal Anksiyete Bozukluğunun Farmakolojik Tedavisi

Dr. Ali ÖZGEN\*, Prof. Dr. Sunar BİRSÖZ\*

Sosyal fobi, insanların hem sosyal hem de iş ortamında toplumla ilişkide bulunma yeteneklerini direkt etkileyen ve bunun sonucunda da belirgin düzeyde fonksiyon kaybına neden olan psikiyatrik bir bozukluktur. İlk yapılan çalışmalarda prevalans düşük bulunmakla birlikte, son zamanlarda oldukça sık rastlanan bir durum olduğu saptanmıştır. Bir araştırmada sosyal fobinin, major depresyon ve alkol bağımlılığından sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık rastlanan üçüncü psikiyatrik bozukluk olduğu bildirilmiştir (Kesler ve ark. 1994). Aynı zamanda sosyal fobi en sık rastlanan anksiyete bozukluğudur. Sosyal fobisi olan hastaların toplum içinde iş görmesi son derece güçtür ve onlar için yaşam hiç de kolay değildir. Başkaları ile temas gerektiren durumlardan, prezantasyon yapmaktan ve sosyal ilişki gerektiren tüm durumlardan kaçınırlar. Bu hastaların çoğu olayı baskılamak için alkol ya da ilaç kötüye kullanımı gibi baskılayıcı ve zararlı yöntemler geliştirirler. Sosyal fobisi olan hastaların yaklaşık %20'sinde major depresyon, %12.5'inde distimik bozukluk bildirilmiştir (Schneier ve ark. 1992).

Gerek komorbiditenin yüksek oluşu, gerekse alkol ve ilaç kötüye kullanımı nedeniyle sosyal fobinin tanısı ve tedavisi oldukça karmaşıktır. Sosyal fobi tedavisinde psikoterapi ve farmakoterapi olmak üzere iki ana model vardır. Yapılan çalışmalarda hem farmakoterapinin hem de davranış terapisinin oldukça

etkili olduğu ve en iyi yöntemin kombinasyon tedavisi ile elde edildiği bulunmuştur.

1960'larda fobik anksiyete tedavisinde kullanılan monoamin oksidaz inhibitörleri ile yapılmış ilk çalışmalardaki bulguların olumlu olması bu ilaçların sosyal fobi tedavisinde de denenmesine yol açmıştır (West ve Dally 1959, Kelly ve ark. 1970). Fenelzin ve tranilsipromin kullanılarak yapılan plasebo kontrollü geç dönem çalışmalarda fenelzin daha etkili bulunmuştur. Bu çalışmada her ne kadar hasta sayısı düşük olsa da elde edilen sonuçlar ilacın etkili olduğunu göstermektedir. Fenelzinin bu çalışmada kullanılan dozu major depresyonda kullanılan doz aralığının üst sınırına yakındır. Bugüne kadar yapılan plasebo kontrollü yayınlanmış üç çalışmada hastaların yaklaşık üçte ikisi fenelzin tedavisine cevap vermiştir. Sonuç olarak monoamin oksidaz inhibitörlerinin sosyal fobi tedavisindeki kullanım dozları üst sınıra yakın olmalıdır.

Bütün bu olumlu verilere rağmen bir çok klinikte monoamin oksidaz inhibitör grubu ilaçların sosyal fobi tedavisinde kullanılması, en önemli yan etkisi olan hipertansif kriz riskini azaltmak için kısıtlanmıştır. Hastaların bir çoğu tiraminden zengin gıdaları beslenme programları dışında bırakmamakta ve önerilen diyet kısıtlamasını yapamamaktadır. Monoamin oksidaz inhibitörlerinin diğer yan etkileri ise uyku bozuklukları, hipotansiyon ve disinhibisyonudur. Fenelzin sabahları alınacak olan 15 mg/gün dozunda başlanır ve üçüncü hafta sonunda 60

---

\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANTALYA

mg/gün dozuna yükseltilebilir. Klinik etkisi genellikle tedavinin 2-4. haftasında ortaya çıkar. Eğer iyileşme suboptimal ve yan etkiler tolere edilebilirse günlük doz maksimum 75-90 mg arasına yükseltilebilir. Hipertansif kriz riski ilk zamanlardaki kadar yüksek olmamasına rağmen fenelzin gibi sosyal fobi tedavisinde kullanılacak değerli bir takım ilaçlar artık bazı ülke pazarlarında bulunmamaktadır.

Monoamin oksidaz inhibitörlerinin yan etkisi nedeniyle kısıtlı kullanımı psikiyatristleri sosyal fobi tedavisinde yeni ve güvenli alternatifleri arama ihtiyacı içine sokmuştur. Monoamin oksidaz A'nın geri dönüşümlü inhibitörleri (RIMA) sosyal fobi tedavisinde atılan önemli adımlardan biridir. RIMA'ların geliştirilmesi sosyal fobi tedavisinde yeni bir kapı açmıştır. 1992'de van Vliet, 1995'de Fahlen'in brofaramin kullanarak yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarda uzun süredir sosyal fobisi olan hastalarda onikinci hafta sonunda belirgin bir terapötik etki elde edilmiştir (Fahten ve ark. 1995, vanVliet ve ark. 1992). Bu çalışmada major depresyonun eşlik ettiği sosyal fobisi olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Sonuç olarak plaseboya göre anlamlı düzelleme sağlanmıştır. Hastaların sosyal fobisindeki bu düzelleme Liebowitz Sosyal Anksiyete Skalası (LSAS) ile de aynı oranda saptanmıştır. 1993'deki gelişmelerden sonra brofaraminin piyasadan çekilmesi sosyal fobide tüm dikkatleri diğer bir RIMA olan moklobemide yönlendirmiştir.

Moklobemid tüm dünyada oldukça yaygın kullanılan ve etkili olan bir antidepresandır. Yapılan çalışmalarda yüksek güvenlik profili olması klinik uygulamadaki sık kullanımının en önemli sebebidir. Sosyal fobide moklobemidin kullanımı ilk kez 1992'de Versiani ve arkadaşlarının yaptıkları sekiz haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada olmuştur (Versiani ve ark. 1992). Bu çalışmada ayrıca moklobemid fenelzin ile de karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda hem moklobemidin hem de fenelzinin plaseboyla karşılaştırıldığında etkili olduğu bulunmuştur. Moklobemid ve fenelzin arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sosyal fobiyi ölçen LSAS kullanılarak yapılan değerlendirmede plasebo ile moklobemid arasında anlamlı fark görülmüştür. Çalışma grubu küçük olsa da sonuçlar değerlendirildiğinde etkinlik açıktır. Ancak bu çalışma retrospektif olarak ele alındığında ilk dört haftada moklobemid grubunun yanıtında görülen yavaşlama dozun 300 mg/gün yerine 600 mg/gün olmasının daha uygun olacağı sonucunu çıkarmıştır.

Bu sonuçlar daha sonra 1996'da Nutt ve Montgomery, 1997'de Noyes ve arkadaşlarının yaptıkları 750-900 mg/gün dozda kullanılan moklobemidin plasebo kontrollü çalışmalarında da doğrulanmıştır (Nutt ve Montoomery 1996, Noyes ve ark. 1997). Ancak bu çalışmalarda sekizinci haftada tedaviyi bırakma oranı %25-30 gibi yüksek bir rakamda bulunmuştur. Yine de anlamlı bir doz - yanıt ilişkisi gösterilmiştir. Sekizinci haftada elde edilen sonuçlar ayrıca sosyal fobide moklobemidin yüksek dozda kullanılmasının yararlı olduğunu da düşündürmektedir. Özellikle 300 mg ve 600 mg moklobemid ile plasebo karşılaştırıldığında bazı parametrelerde her iki dozun da etkili olduğunu göstermiştir. 600 mg moklobemid plasebo ile karşılaştırıldığında bütün parametrelerde daha etkili bulunmuştur. Tedavinin 8. ve 12. haftalarında 600 mg/gün moklobemid LSAS ve Klinik Genel İzlemler (CGI) skalasına göre hem anksiyete hem de sosyal kaçınma davranışı üzerine plasebodan belirgin olarak daha üstün bulunmuştur. Aynı zamanda hastaların kendileri tarafından sekizinci ve on ikinci haftalarda doldurulan sosyal yaşam, ev hayatı ve iş hayatını içeren Sheehan Yetiyitimi Skalası moklobemidin plaseboya göre daha avantajlı olduğunu göstermiştir. Bütün bu sonuçlar aslında sosyal fobinin sanıldığı gibi aksine daha fazla fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ve bu bozukluğun etkili bir tedavi ile göreceli olarak kısa sürede ortadan kaldırılabilir olduğu fikrini güçlendirmektedir.

Bu çalışma retrospektif olarak değerlendirildiğinde hastaların sosyal fobileri ortalama 16.5 yıl gibi uzun süredir vardı. Bu bize moklobemidin özellikle uzun süredir devam eden sosyal fobili hastalarda daha etkili olduğunu ve sosyal fobi kronikleşse bile kısa süreli bir tedaviyle (oniki hafta gibi) anlamlı ölçüde iyilik hali sağlanabileceğini de gösterir (Nutt ve Montgomery 1996). Tedavinin ne kadar devam etmesi gerektiği konusunda ise yine yapılan çalışmalar yol göstericidir.

Sosyal fobi erken başlangıçlı ve kronik bir seyir izleyen bir hastalıktır. Tanı ve tedavi stratejisinde bu unsur göz önüne alınmalıdır. Uzun dönem etkinliği değerlendirmek için yapılan bir çalışmada sekiz hafta sonunda tedaviye yanıt veren hastalara iki ay daha fenelzin veya moklobemid verilmesi halinde ek yararlar sağlandığı ancak bu durumun plasebo için geçerli olmadığını göstermektedir. Plasebo alanlarda daha sonra bir kötüleşme görülmekte iken aktif ilaç tedavisi alanlarda yanıtın devam ettiği bildirilmiştir. Moklobemid ile yapılan uzun süreli bir takip çalış-

masında hastalar 600 mg/gün dozu iki yıl süreyle kullanılmıştır ve tedaviye 2 - 4 ay ara verilmesi sonucu %85 hastada nüks gözlenmiştir (Versiani ve ark. 1997). Bu da tedaviye yanıt veren ciddi sosyal fobide sonuçlar iyi ve cesaret verici olsa bile tedavinin kesilmesinin olayı tamamen tersine döndürebilir olduğunun kanıtlarından birisidir.

Depresyonun eşlik ettiği anksiyete ile panik bozukluk gibi diğer anksiyete bozukluklarının tedavisindeki etkin sonuçlar, serotonerjik sistem üzerinden fonksiyon gösteren ilaçların sosyal fobide de etkili olabileceğini düşündürmüştür. Özgül serotonin geri alım inhibitörlerinin sosyal anksiyete bozukluğunun tedavisinin yanı sıra komorbid olarak görülen alkol bağımlılığı, depresyon ve diğer anksiyete bozuklukları gibi durumların tedavisinde etkin olmaları bu ilaçlara ilginin artmasına neden olmuştur. Bu ilaçların uzun dönemde iyi tolere edilebilmeleri hasta açısından diğer bir avantajdır.

Çoğu küçük çaplı ve bir kısmı henüz yayınlanmamış birçok açık çalışma vardır. 1994'de van Vliet, 1999'da Stein tarafından yapılan kontrollü iki çalışmada fluvoxamin sosyal fobi tedavisinde kullanılmış ve ilkinde hastaların %46'sında, ikincisinde ise hastaların %42'sinde plaseboya göre anlamlı etkinlik saptanmıştır (vanVliet ve ark. 1994, Stein ve ark. 1999). Sertralin ile yapılan 3 çalışmada da LSAS ile yapılan değerlendirmede hastalarda anlamlı oranda iyilik hali görülmüştür (Katzelnick ve ark. 1995, VanAmeringen ve ark. 1994, Munjack ve ark. 1994). Ancak bu çalışmalarda vaka sayısının az olması akılda tutulmalıdır. 1992'de van Ameringen'in fluoksetin ile yaptığı oniki haftalık çalışmada; çalışmayı tamamlayan hastaların %76'sında anlamlı iyilik hali saptanmış olmakla birlikte %18 gibi tedaviyi yan etki nedeniyle bırakma oranı da göz ardı edilmemelidir (van Ameringen ve ark. 1993). Sitalopram (40 mg/gün) ile yapılan açık bir çalışmada 12 haftalık tedavi sonunda hastaların %73'ünde belirgin düzelme izlenmiştir (Bouwer ve Stein 1998).

Özgül geri alım inhibitörleri içinde paroksetin en yoğun olarak çalışılan antidepresandır. Yapılan 2 açık çalışmada yüksek oranlarda cevap (%83 ve %77) elde edilmiştir (Stein ve ark. 1996, Mancini ve Ameringen 1996). En son olarak 3 merkezde toplam 861 hasta üzerinde yapılmış olan çift kör randomize plasebo kontrollü 3 çalışmanın sonuçları incelendiğinde paroksetinin sosyal anksiyete bozukluğunun tedavisinde önemli bir yer tuttuğu anlaşılmıştır (Stein ve ark. 1999, Baldwin ve ark. baskıda, Westenberg 1999). Bu çalışmalarda iki tanesinde paroksetin dozu

20-50 mg/gün iken diğerinde sabit dozlar (20-40-60 mg/gün) kullanılmıştı. Her üç çalışmanın sonunda gerek sosyal anksiyete belirtilerinde gerekse yeti kaybında istatistiki açıdan belirgin azalma tespit edilmiştir. Yazarlar, 20 mg/gün paroksetinin sosyal anksiyete bozukluğu tedavisi için yeterli olduğunu ancak fayda görmeyen hastalarda dozun 10 mg/hafta şeklinde arttırılabileceği konusunda fikir birliği içindedirler. Çalışmalarda paroksetinin kullanıldığı dozlarda hastalar tarafından iyi tolere edildiği izlenmiştir.

Diğer ilaçlardan venlafaksin ve nefazodon ile bildirilen klinik deneyimler henüz anekdotal ve yetersiz olmasına rağmen sırasıyla %74 ve %69'luk tedaviye yanıt oranları bulunmuştur (Kelsey 1995, vanAmeringen ve ark. 1999).

Sosyal fobi tedavisinde kullanılan bir başka ilaç grubu ise benzodiazepinlerdir. Bugüne kadar en çok kullanılan benzodiazepinler klonazepam ve alprazolamdır. 1998'de Davidson'ın yaptığı 11 aylık uzun dönem klonazepam çalışmasında başlangıç dozu 2.1 mg/gün idi ve hastalar 0.94 mg/gün ile takip edildi (Mancini ve Ameringen 1996). Tedaviye yanıt oranı %84'tü. Her iki benzodiazepin ile yapılan çalışmadaki en önemli sorun yüksek orandaki relapstı. Klonazepam sosyal fobide yatmadan önce 0.5 mg dozunda başlanabilir ve günlük 0.25-0.5 mg dozlarda arttırılabilir. Optimal günlük kullanım dozu 1-4 mg'dır. Daha kısa yarı ömrü nedeniyle alprazolam günlük dozu dörde bölünerek verilmelidir. Sosyal fobi tedavisinde benzodiazepinler kullanılırken alkol bağımlılığı ve kötüye kullanımı kontrendikasyon oluşturur.

Bir diğer araştırılmış ve denenmiş ajan ise beta reseptör blokörü ilaçlardır. Bu konuda çok fazla çalışma olmamakla birlikte özellikle performans anksiyetesinde tatminkar sonuçlar bildirilmiştir. Propranolol, nadolol gibi hem beta-1 hem de beta-2 adrenerjik reseptörlere etkili ilaçların atenolol, metoprolol gibi selektif beta-2 etkili ilaçlara göre daha etkin olabileceği görüşü hakimdir (Stein ve ark. 1999). Sosyal fobide eğer beta blokör ajanlar kullanılacaksa tedaviye başlamadan önce elektrokardiyografi çekilmeli ve hastada atriyoventriküler blok dışlanmalıdır. İlaç anksiyeteyi arttıracak durumdan yaklaşık olarak 45-60 dakika önce alınmalıdır. Propranolol için 20-40 mg/gün yeterli olmaktadır. Beta blokörler astımlı hastalarda ve atletik yarışmalar gibi kardiyak debinin yüksek olması gereken durumlarda kullanılmamalıdır.

**Tablo 1. Serotonerjik fonksiyon ile ilgili test sonuçları**

	Başlangıç dozu	İdame dozu	Uyarılar
Fenelzin	15 mg	30-90 mg	Diyet kontrolü
Propranolol		20-40 mg	45-60 dakika önce
Fluvoksamin	50-100 mg	100-300 mg	
Sertralin	25-50 mg	50-200 mg	
Klonazepam	0.5 mg	1-4 mg	Günlük doz 2-3'e bölünerek
Alprazolam	0.25 mg	2-4 mg	Günlük doz 4'e bölünerek
Fluoksetin	10-20 mg	20-80 mg	
Paroksetin	10-20 mg	20-60 mg	
Tranilsipromin	10 mg	40-60 mg	Diyet kontrolü

Ayrıca sosyal fobide trisiklik antidepresanlar, buspiron, klonidin de kullanılmıştır. Ancak bunlar daha çok vaka bildirimleri ve açık kontrolsüz denemelerdir (Baldwin ve ark. baskıda, Westenberg 1999, Kelsey 1995).

Günümüzde sosyal fobinin önemsiz bir durum olmadığı, tam tersine kısıtlama nedeni olan ve gerek hasta, gerekse toplum için ciddi ve önemli sorunlara neden olan bir bozukluk olduğu kabul edilmektedir. Kronik pek çok hastalık gibi kısıtlanma derecesi yük-

sektir. Sosyal fobinin etkin tedavisinin mümkün olması pek çok insanı tedaviye başlama konusunda cesaretlendirmelidir. Şu anki tedavi protokolünde klinik deneyimler ve çalışmalar sonucu en önemli unsurun sadece farmakoterapi değil eşzamanlı yapılan psikolojik tekniklerin de uygulanmasının en yararlı tedavi yöntemi olduğu unutulmamalıdır. Bütün bunlarla birlikte bu konuda ki bilgilerin yeni olması nedeniyle yoğun araştırma ve çalışmalara da ihtiyaç olduğu açıktır (Tablo 1).

#### KAYNAKLAR

- Connor KM, Davidson JR, Potts NL, ve ark. (1998) Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol*, 18(5):373-378.
- Fahlen T, Nilsson H L, Borg K ve ark. (1995) Social phobia: the clinical efficacy and tolerability of the monoamine oxidase-A and serotonin uptake inhibitor brofaromine. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 92:358.
- Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH ve ark. (1995) Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am J Psychiatry*, 152(9):1368-1371.
- Kelly D, Guirguis W, Frommer E ve ark. (1970) Treatment of phobic states with antidepressants. *Br J Psychiatry*, 116:387-398.
- Kelsey JE (1995) Venlafaxine in social phobia. *Psychopharmacol Bull*, 31(4):767-771.
- Kesler RC, McGonagle KA, Zhao S ve ark. (1994) Lifetime and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51:8-19.
- Munjack DJ, Flowers C, Eagan TV (1994) Sertraline in social phobia. *Anxiety*, 1(4):196-198.
- Noyes R, Moroz G, Davidson JR ve ark. (1997) Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol*, 17:247-254.
- Nutt D, Montgomery SA (1996) Moclobemide in the treatment of social phobia. *Int Clin Psychopharmacol*, 11:77-82.
- Schneier FR, Juster HR, Heimberg RG, ve ark. (1996) Diagnosis and treatment of social phobia. *J Pract Psychiatry Behav Health*, 2:94-104.
- Schneier FR, Johnson J, Hornig CD ve ark. (1992) Social phobia: Comorbidity and morbidity in an epidemiological sample. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 282-288.
- Schneier FR, Squad JB, Campeas R ve ark. (1993) Buspirone in social phobia. *J Clin Psychopharmacol*, 13:251-256.
- Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR ve ark. (1999) Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 156(5):756-760.
- Simpson HB, Schneier FR, Campeas R ve ark. (1998) Imipramine in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol*, 18(2):132-135.
- Tancer ME, Stein MB, Uhde TW (1993) Growth response to clonidine in patients with social phobia. *Biol Psychiatry*, 34:591-595.
- Van Ameringen M, Mancini C, Streiner D (1994) Sertraline in social phobia. *J Affect Disord*, 31(2):141-145.

Van Ameringen M, Mancini C, Streiner DL (1993) Fluoxetine efficacy in social phobia. *J Clin Psychiatry*, 54:27-32.

van Ameringen M, Mancini C, Oakman JM (1999) Nefazodone in social phobia. *J Clin Psychiatry*, 60(2):96-100.

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

van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HGM (1992) Pscyopharmacological treatment of social phobia: clinical

and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2:21-29.

Versiani M, Amrein R, Montgomery SA (1997) Social phobia: long-term treatment outcome and prediction of response - a moclobemide study. *Int Clin Psychopharmacol*, 12:239-254.

Versiani M, Nardi AE, Mundim FD ve ark. (1992) Pharmacotherapy of social phobia: a controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry*, 161:353-360.

West ED, Dally PJ (1959) Effects of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J*, 1490-1499.