

Birinci Basamakta Panik Bozukluğu Tedavisi

Prof. Dr. Tunç ALKIN*

Panik bozukluğu, etiyolojisi iyi bilinmeyen, nedensiz ve aniden ortaya çıkan Şiddetli, paroksizmal anksiyete atakları ile karakterize bir bozukluktur. Panik ataklarının bir sonucu olan ve sıklıkla klinik tabloya eklenen beklenti anksiyetesi ve/veya agorafobi hastaların yaşam kalitesini ve işlevselliklerini önemli ölçüde bozmaktadır. Ek olarak toplumda sık görölmesi ve önemli ölçüde yetiyitimi yaratmasından ötürü sağlık hizmetlerinin her basamağında mutlaka ilgi odağı olması gereken bir ruhsal bozukluktur.

Son yıllarda yapılan farmakolojik tedavi araştırmaları sonucunda, etkin bir antidepresan ilaç tedavisi ile hastaların yakınmalarının önemli ölçüde yatıştırılmasının mümkün olduğu anlaşılmıştır. Artık panik bozukluğu tedavisinde psikiyatristler için çok sayıda tedavi seçeneği -psikoterapi ve psikofarmakolojik ajanlar ile birlikte- mevcut olup, farklı tedavi algoritmaları oluşturmak mümkün olabilmektedir (Alkin 2001, Coplan ve ark. 1996). Birinci basamakta çalışan hekimlerin psikiyatristler kadar donanımı ve seçeneği olmasa bile, araştırma verilerine dayanan bazı tedavi algoritmalarını bilmeleri gereklidir. Bu yazıda birinci basamak sağlık hizmetlerinde pratisyen hekimlerce uygulanabilecek tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

PANİK BOZUKLUğUNDA İYİLEŐME

Hastalığın yineleyici doğası da akılda tutularak,

iyileŐme teriminden, "tam remisyon" anlaşılmalıdır. DSM-IV'teki remisyon tanımı panik belirtilerinin kalıcı olarak yok olmasıdır (APA 1994). Panik bozukluğunda beklenti anksiyetesi ve agorafobi gibi çeşitli belirti kümelerinden oluşan tüm farklı alanlarda düzelmenin sağlanması çok önemlidir. APA'nın (American Psychiatric Association) yayınladığı Panik Bozukluğu Tedavi Rehberi'nde başarılı bir akut dönem tedavisinin ardından, ideal olarak, "panik ataklarının tamamen yok olması, panik atağı endiŐelerinin (beklenti anksiyetesi) en aza inmesi ve hiç ya da minimal fobik kaçınmanın bulunmasının gerektiği" vurgulanmaktadır (APA 1998). Bazı araştırmacılar ise "panik atakları, beklenti anksiyetesi ve agorafobi" üçlüsünün dışında "sosyal, mesleksel ve kişilerarası ilişkilerdeki işlevsellik ile organik hastalık inancının" da izlenmesi gerektiğini öne sürmüştür (Bandelow ve ark. 1995).

Başka deyiŐle tam remisyon için hiç panik atağının olmaması, agorafobik kaçınma ile beklenti anksiyetesinin en aza inmesi, işlevselliğin geri gelmesi gereklidir. Hatta, yüksek komorbidite oranları göz önünde tutularak, eğer varsa panik bozukluğuna eşlik eden depresyonun da düzelmesi tam remisyonun hedefleri arasında sayılmaktadır (Ballenger 1999).

PSİKOFARMAKOLOJİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Panik bozukluğu araştırmaları panik ataklarının biyolojik bir temeli olduğu yolunda güçlü kanıtlar sunmaktadır. İlaç tedavisi ile; hastalığı yaratan fizyopatolojik süreçleri düzeltmesi, altta yatan biyolojik yatkınlığı gidermesi ve bozulmuş olan işlevselliği

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

gidermesi hedeflenmektedir. Bu hedefler göz önünde tutulduğunda panik bozukluğunda etkili olduğu gösterilen ilaç grupları antidepresan ilaçlar ve benzodiazepinlerdir (Alkın 2001).

ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Trisiklik Antidepresanlar (TSA)

Panik bozukluğu hastalarında yapılan birçok plasebo kontrollü çalışmada TSA ilaçların, -başta imipramin ile klomipramin olmak üzere- 4-6 hafta içinde panik atağı sıklığı ve şiddetini azalttıkları gösterilmiştir (Zitrin ve ark. 1983, Mavissakalian ve Perel 1989, Modigh ve ark. 1992, McTavish ve Benfield 1990). TSA'lar tedavinin başlangıcında, hastaların %20-30'unda varolan anksiyete belirtilerinde alevlenmelere (jitteriness syndrome) yol açabildiklerinden (Pohl ve ark. 1988), genellikle oldukça düşük dozlarda (10 mg/gün) başlanıp, hastaların yanıtına göre 150-300 mg/gün dozlara dek çıkılabilir. İmipramin ile hastaların %45-70'i panik ataksız bir yaşama kavuşmaktadır (APA 1998). Çok düşük başlangıç dozlarında (10 mg/gün) bile, ilk iki haftada oldukça yüksek tedaviyi bırakma oranları (%45) saptanmasından ötürü, tedavinin başlangıcında benzodiazepinler ile birlikte kullanılması ve panik bozukluğunda ilk tercih ilaç olarak düşünülmemesi önerilmektedir (Papp ve ark. 1997).

Araştırmalarda farklı dozlarda terapötik etkinlik elde edilmiştir. Ancak çoğunlukla depresyon için gereken dozlardan daha düşük dozlarda (75-150 mg/gün) antipanik etki oluşmakta ve bu dozları bir süre sonra yarıya indirerek hastaları remisyonda tutmak mümkün olmaktadır (Mavissakalian ve Perel 1989). Spontan panik atakları sona erdikten sonra genellikle beklenti anksiyetesi de azalmaktadır.

Noradrenerjik etkisinin yanı sıra serotoninerjik etkisi de olan klomipraminin panik bozukluğunda imipraminden daha etkin olduğu ve düşük dozlardaki antipanik etkisinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Modigh ve ark. 1992). İmipramin ile karşılaştırıldığında yanıt verme oranları açısından bir fark olmasa da, klomipraminin etkisinin daha erken başladığı ve daha düşük dozlarda etkin olduğu saptanmıştır (Cassano ve ark. 1988). Bu sonuçlar panik bozukluğu tedavisinde klomipraminin diğer TSA'lara görece bir üstünlüğü olduğunu düşündürmektedir.

TSA'ların tedavi başlangıcında panik hastalarındaki anksiyete belirtilerini arttırmaması ve sık görülen diğer

yan etkileri hastaların tedaviyi sürdürmelerinde önemli sorunlara yol açmaktadır. Ortalama 2.5 yıl süreli bir izlem çalışmasında hastaların %68'inin ilaçlarını kestikleri ve ilaç kullanmamalarının en büyük nedeninin TSA yan etkileri (ortostatik hipotansiyon, kilo alma ve antikolinerjik belirtiler) olduğu anlaşılmıştır (Noyes ve ark. 1989). APA'nın Panik Bozukluğu Tedavi Rehberi'nde ayrıca TSA'ların kardiyovasküler ve antikolinerjik yan etkilerine de dikkat çekilmiştir (APA 1998). Kullanılan TSA dozu arttıkça, görülen yan etki ve buna koşut olarak hastaların tedaviyi terk oranları artmaktadır (Mavissakalian ve Perel 1995). Bu nedenlerden ötürü TSA'lar panik bozukluğunda giderek daha az kullanılmaktadır. TSA'ların kullanımı yan etkiler nedeniyle dezavantajlı görüle bile, tedaviyi sürdürebilen hastalarda panik bozukluğu tedavisinde oldukça potent etkili oldukları kanıtlanmıştır (Papp ve ark. 1997).

Monoaminooksidaz İnhibitörleri (MAOİ)

Klasik bilgi MAOİ grubu antidepresanların etkili antipanik ajanlar olduğudur. Başta fenelzin olmak üzere tranilsipromin ve izokarboksazidin panik bozukluğunda yararlı olduklarına dair yayınlar vardır (Ballenger 1993). Ancak, MAOİ ile tedavi, hastalarda kilo artışı, ortostatik hipotansiyon, toksisite ve özellikle diyetteki tiramin ile etkileşerek fatal hipertansif krizlere yol açmaları gibi önemli yan etkiler yüzünden yaygın olarak kullanılmamaktadırlar.

Reversibl olan MAOİ'lar (RİMA) daha güvenli ve tolere edilebilir olduklarından son yıllarda artan bir ilgi görmektedirler. Ülkemizde olmayan bir RİMA olan braforamin ile yapılan çalışmaların sonuçları hastalardaki panik belirtilerinin ve agorafobik kaçınmanın azaldığını göstermektedir (Bakish 1994). Moklobemidin panik bozuklukta etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (Tiller ve ark. 1997). Çok merkezli kontrollü çalışmalarda moklobemidin ortalama 450 mg/gün dozunda kullanılmasının akut dönem tedavisinde hastaların %50-65'inde etkili olduğu ve etkinliğini uzun dönemli tedavilerde de koruduğu anlaşılmıştır (Tiller ve ark. 1999, Kruger ve Dahl 1999). RİMA grubu antidepresanlar selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSGİ) antidepresanlar kadar çok çalışılmamış olsalar da panik bozukluğu tedavisinde yer alacak gibi görünmektedir.

Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSGİ)

Anksiyete bozuklukları alanında en çok araştırılmış ilaçlar SSGİ'leridir. Çalışma sonuçları en az TSA'lar ve

benzodiazepinler kadar etkin olduklarını, yan etkiler açısından diğer ilaçlardan daha iyi tolere edildiklerini ve daha güvenilir olduklarını tutarlı biçimde gösterdikçe panik bozukluğu hastalarında kullanım oranları artmıştır. TSA'lar gibi SSGİ'lerin kullanımının başlangıcında uykusuzluk, huzursuzluk ve anksiyetede artış yaptıklarından, başlangıçtaki kullanım dozları düşük tutulmalıdır. Başlangıç için önerilen dozlar fluoksetin için 5-10 mg/gün, sertralinde 25 mg/gün, paroksetinde 10 mg/gün, sitalopramda 10-20 mg/gün ve fluvoksamin için 25-50 mg/gün'dür. İlk birkaç hafta içinde titre edilerek Tablo 1'de (Alkin 2000) gösterilen etkin dozlara çıkılmalıdır. Duyarlı olduğu bilinen hastalarda daha düşük başlangıç dozları ve daha yavaş titrasyon denenmelidir.

En sıklıkla uyku düzensizlikleri, gastrointestinal sistem motilite artış belirtileri ve cinsel işlev bozukluklarına yol açmaktadırlar. Klinisyenler iyi bir antipanik etkinlik yanı sıra, kardiyovasküler, antikolinergik ve sedatif yan etkilerin olmayışı nedeniyle panik bozukluğu tedavisinde SSGİ'leri giderek daha fazla yeğlemektedirler. Agorafobili ya da agorafobisiz panik bozukluğu için ilk sırada kullanılması önerilen ilaçlardır (APA 1998, den Boer ve Slaap 1998, Goddard ve Charney 1998, Kent ve ark. 1998). Giderek yaygınlaşan kullanımları nedeniyle SSGİ grubu antidepressanlar tek tek incelenecektir.

Fluvoksamin: Panik bozukluğunda ilk denenen SSGİ'dir. Plasebo ve diğer antipanik ilaçlarla çok sayıda karşılaştırmalı çalışma yapılmıştır. Çalışmalar kognitif terapi ve TSA'lara eşdeğer düzeyde antipanik etkisi olduğunu göstermiştir (Westenberg ve den Boer 1989, den Boer ve Westenberg 1990, Black ve ark. 1993, Bakish ve ark. 1996, Sharp ve ark. 1996). Tüm bu çalışmaların sonucunda, panik bozukluğu hastalarında fluvoksaminin akut dönem tedavisinde etkin

olduğu güçlü bir biçimde kanıtlanmıştır. Etkisinin TSA'lara göre daha erken çıktığı yolunda bazı veriler mevcuttur. Tedaviye düşük dozla başlanarak 100-300 mg/gün düzeyine çıkılır. Fakat etkin dozu bulma çalışmaları henüz yapılmamıştır. Öte yandan, uzun dönemdeki koruyuculuğu konusunda çalışmalar henüz eksik olup, tedaviye başlangıç döneminde tolerabilitesinin diğer SSGİ'lerden daha az olduğu izlenimi mevcuttur (Ballenger ve ark. 1998a, Goddard ve Charney 1998).

Paroksetin: Paroksetinin panik bozukluğunun tedavisinde, 40-60 mg/gün dozlarda plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (Oehrberg ve ark. 1995, Ballenger ve ark. 1998b). Klomipramin ile karşılaştırmalı çalışmalarda paroksetinin, hem akut dönemde, hem de uzun dönemli tedavide panik bozukluğu hastalarında etkin olduğu da gösterilmiştir (Lecrubier ve Judge 1997, Bakker ve ark. 1999). Bu çalışmalara göre paroksetin, klomipramin kadar etkili, ancak daha iyi tolere edilebilir bulunmuştur. Ayrıca antipanik etkisinin (sıfır panik atağı düzeyine ulaşmak için geçen süre) klomipraminden daha erken başladığı izlenimi edinilmiştir. Hastaların önemli bir bölümü 20-30 mg/gün paroksetine olumlu yanıt vermekteyse de doz bulma çalışmalarında 40 mg/gün dozlarda hastaların %76'sının tamamen panik ataksız olduklarını, dolayısıyla minimum etkin günlük dozun 40 mg olduğu belirlenmiştir (Oehrberg ve ark. 1995, Ballenger ve ark. 1998b). Ayrıca tedavi başlangıcında anksiyete uyarıcı etkilerinin TSA'lardan görece daha az olduğu ve bir miktar sedatif etkisinin olduğu bildirilmektedir (Goddard ve Charney 1998). Buna karşılık yarı ömrünün kısa olması tedavi ertesinde başdönmesi ve anksiyete oluşması gibi bazı kesilme belirtilerine yol açmaktadır. Bu belirtilerin oluşumunu engellemek için paroksetinin yavaşça azaltılıp kesilmesi gereklidir.

Tablo 1. Panik bozukluğunda SSGİ kullanımı

| | Başlangıç dozu | Ortalama doz | Doz aralığı |
|-------------|----------------|--------------|-------------|
| Sertralin* | 25 mg | 100 mg | 50 - 200 mg |
| Paroksetin* | 10 mg | 40 mg | 20 - 60 mg |
| Fluvoksamin | 25 - 50 mg | 100 mg | 50 - 200 mg |
| Fluoksetin | 5 - 10 mg | 20 mg | 10 - 80 mg |
| Citalopram* | 10 - 20 mg | 40 mg | 20 - 60 mg |

* Doz çalışmaları yapılmış olan ilaçlar

Sertralin: Sertralinin panik bozukluğundaki antipanik etkinliğini gösteren veriler çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilmiştir (Londborg ve ark. 1998, Pohl ve ark. 1998, Pollack ve ark. 1998). Londborg ve arkadaşlarının (1998), günlük 50, 100 ve 200 mg sertralin alan hasta gruplarında yaptığı çalışmada en etkin dozun 50 mg/gün olduğu belirtilirken, esnek dozla yapılan diğer çalışmalarda sertralin ortalama 125-130 mg/gün dozlarında kullanılmıştır. Sertralin yukarıda belirtilen bütün dozlarda iyi tolere edilmektedir. Tedaviye 25 mg/gün ile başlamak ve yavaş titre etmek tedaviyi terk oranlarını azaltmaktadır. Çalışmalarda saptanan sıfır panik atağı oranı %57-62'dir (Londborg ve ark. 1998, Pollack ve ark. 1998, Sheikh ve ark. 2000). Kötü sonlanma belirleyicilerinin tabloda bulunduğu (kadın olma, agorafobinin olması, kronisite gösterme ve daha şiddetli panik bozukluğu) saptanmış olan riskli hasta gruplarında da sertralinin etkin olduğu bildirilmektedir (Pollack ve ark. 2000). Panik bozukluğunun akut dönem tedavisinde panik ataklarını azaltmada oldukça etkili ve güvenilir bulunmuştur. Uzun dönem etkinliği konusunda çalışmalar sürdürülmektedir.

Sitalopram: Panik bozukluğu hastalarında yapılan açık çalışmalar ile tedavide etkili olduğuna dair elde edilen ilk izlenimlerden sonra, sitalopramla yapılan kontrollü çalışmalar ile plasebodan üstün olduğu gösterildiği gibi, doz bulma çalışması yapılarak en iyi antipanik yanıtın 20-30 mg/gün dozlarında alındığı saptanmıştır (Lepola ve ark. 1994, Wade ve ark. 1997, Lepola ve ark. 1998). Yeterli yanıt alınmadığında sitalopram dozu maksimum 60 mg/güne dek çıkılabilmektedir. Çalışma sonuçları panik bozukluğu hastalarında uzun süreli idame kullanımda da antipanik etkinliğini koruduğunu göstermektedir. Klomipraminle karşılaştırıldığı bir araştırmada, önerilen dozlarda, 3. aydan itibaren fobik belirtilerin kontrolü bakımından klomipraminden üstün olduğu ve eşlik eden fobik belirtilerdeki düzelmenin 1. yıl sonuna dek artarak sürdüğü bildirilmiştir (Leinonen ve ark. 2000). Bu veriler sitalopramın panik bozukluğunda etkin ve güvenilir bir ilaç olduğunu göstermektedir.

Fluoksetin: Fluoksetin ile yapılan ilk açık çalışmada tedaviye yanıt oranı %44, çalışmayı bırakma oranı %40 olmuştur (Gorman ve ark. 1987). Bu sonuçlardan antidepresanlara bağlı olarak oluşan anksiyete belirtileri (jitteriness syndrome) sorumlu görülmüştür. Daha sonra, düşük dozla tedaviye başlayarak yapılan bir çalışmada olumlu yanıt oranı daha yüksek bulunmuş

ve tedaviyi terk anlamlı oranda (%16) azalmıştır (Schneier ve ark. 1990). Başlangıç dozu 5-10 mg/gün olup, oldukça yavaş bir titrasyon gerektiği için sıvı fluoksetin preparatları doz ayarlaması için uygun bir seçenektir. Kontrolsüz çalışmalarda tedavi için ortalama günlük doz 20 mg'dır (Pecknold ve ark. 1995). Esnek doz uygulaması yapan bir çalışmada fluoksetin için oldukça geniş bir doz aralığı olduğu (5-80 mg/gün) ve ortalama etkin dozun ise 17.7 mg/gün olduğu belirlenmiştir (Schneier ve ark. 1990). Plasebo kontrollü bir çalışmada 20 mg/gün dozda kullanılan fluoksetinin daha etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiş ve orta vadeli (6 ay) kullanımda iyileşmenin korunduğu bildirilmiştir (Michelson ve ark. 1998, Michelson ve ark. 1999). Yarı ömrünün uzun olmasından ötürü akut dönem tedavisinden sonra hastalar stabilize edildiğinde, haftada tek doz uygulamasıyla remisyonun sürdürülebileceğini gösteren altı aylık bir izlem çalışması sonuçlarına göre haftada bir kez alınan 10-60 mg fluoksetin ile etkin bir idame tedavisi mümkün görünmektedir (Emmanuel ve ark. 1999).

Diğer Antidepresanlar

TSA ve SSGİ grubu dışında kalan antidepresanlarla ilgili fazla çalışma yoktur. Olgu sunumları ve iki çalışma ile venlafaksin panik tedavisinde yeri olabileceğini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (Geraciotti 1995, Pollack ve ark. 1996, Papp ve ark. 1998). Bu yayınların birinde venlafaksin panik bozukluğunun kısa dönem tedavisinde düşük dozlarda (ort. 47 mg/gün) panik ataklarını önlediği bildirilmektedir. Panik hastalarında maprotilin, trazodon ve bupropion denemeleri bu ilaçların etkisiz olduğunu açığa çıkarmıştır (APA 1998).

BENZODİAZEPİNLER

Benzodiazepinlerin panik bozukluğu belirtilerini denetlemede etkili oldukları bilinmektedir. Benzodiazepinlerin antidepresanlara antipanik etkilerinin daha çabuk olarak ortalama 1 haftada başlaması ve erken dönemdeki yan etkilerinin daha az olması gibi üstünlükleri vardır. Beklenti anksiyetesine ve eşlik eden genelleşmiş anksiyeteye de etkilidirler. Beklenmedik ataklara durumsal ataklardan daha etkilidirler ama yüksek dozlarda durumsal ataklara da etki etmektedirler. Panik bozukluğunda etkili olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiş olan benzodiazepinler alprazolam ve klonazepamdır.

Alprazolam: Büyük bir hasta grubunda yapılan bir çalışma ortalama 5.7 mg/gün dozunda alprazolamın

plasebodan üstün olduğunu göstermiştir. Antipanik etkisi hızla çıkmakta, giderek artmakta ve 8. haftada hastaların %55'i sıfır panik atağı ile tanımlanan düzelmeler göstermektedir (Ballenger ve ark. 1988) Etkisinin imipramin, lorazepam ve diazepamla eşdeğer ya da daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Charney ve Woods 1989, Noyes ve ark. 1996, Schweizer ve ark. 1993). Yine büyük bir hasta grubunda yapılan bir başka çalışma sonuçlarına göre plasebo ile karşılaştırıldığında imipramin kadar etkili bulunmuş, ek olarak etkisi daha çabuk ortaya çıkmış ve uzun dönemli sürdürüm tedavisinde hastalarca daha iyi tolere edilmiştir (Cross-National Collaborative Panic Study Second Phase Investigators 1992). Fobik kaçınmaya da etkilidir. Antipanik etkisine karşı tolerans gelişmemektedir. Tedaviye günde iki kez 0.5 mg ile başlanarak, titrasyonla doz yükseltilir. Ortalama günlük 5-6 mg (4-10 mg/gün) dozlarında, hastaların %55-75'inde olumlu yanıt alınmaktadır (APA 1998). Yarı ömrü kısa olduğundan bölünmüş dozlarda kullanılmalıdır. Yoksa dozlar arası dönemde rebound anksiyete görülebilir.

Tedavinin sonlandırılması mutlaka çok yavaş doz azaltması ile yapılmalıdır. Alprazolamın ani kesilmesi sıklıkla anksiyeteye, rebound belirtilere ve relapslara yol açmaktadır. Altı aydan daha uzun süreli kullanımlarda hastaların hemen tamamı kesilme belirtileri sergilemekte ve 1/3'ü ilacı bırakmamaktadır (Rickels ve ark. 1993). Aynı durum 6-8 haftalık kullanımlarda dahi ortaya çıkabilmektedir (APA 1998). Dahası dozun yavaşça azaltılması halinde bile oluşan kesilme belirtileri hastaların yaklaşık 1/2'sinde şiddetli seyretmektedir (Fyer ve ark. 1987). Alprazolam ile tedavi edilmiş hastalarda akut relaps oranı %40-75'tir. Öte yandan imipramin ve alprazolamı karşılaştıran izleme çalışmaları incelendiğinde uzun dönemli kullanımlarda imipraminin daha avantajlı olduğu açığa çıkmaktadır (APA 1998).

Alprazolam panik bozukluğu idame tedavisi için kesinlikle tercih edilmemelidir. Gerek antipanik etkinin yüksek dozlarda ortaya çıkması, gerekse yüksek oranda ve şiddetli kesilme belirtileri oluşturması alprazolamın panik bozukluğunun kısa dönem tedavisinde bile ilk sırada kullanılacak ilaçlardan biri olmasını engellemektedir.

Klonazepam: Klonazepamın panik belirtilerinin kontrol etmede yararlı olduğunu gösteren yeterli kanıt vardır (Pollack ve ark. 1987, Rosenbaum ve ark. 1997). Klonazepamın yarı ömrünün uzun olması

dozlar arası dönemde belirtilerin oluşma olasılığını ve dolayısıyla bölünmüş doz uygulaması gerekliliğini azaltmaktadır. Günde 1-2 doz olarak verilebilir. Her ilaçta olduğu gibi düşük miktarda başlanıp (0.25-0.50 mg/gün), yavaş yavaş minimum etkin doz olan 1 mg'a çıkarılır. Genellikle 1-3 mg/gün dozlarda daha az yan etki ortaya çıkmakta ve panik belirtileri yatışmaktadır (APA 1998). Uzun süreli kullanımlarda klonazepamın hastaları remisyonunda tutabildiği, önemli yan etkilerinin olmadığı ve kullanılan günlük dozun zaman içinde artmadığı bildirilmiştir (Pollack ve ark. 1993). Ancak yine de, başta somnolans, ataksi ve fizik bağımlılık olmak üzere benzodiazepinlerin bilinen tüm yan etkileri klonazepam için de geçerli olduğu akılda tutulmalıdır.

Tedaviyi sonlandırırken dozu kademeli indirmek çok önemlidir. Tedavi ertesinde alprazolamda olduğu gibi yüksek oranda relaps saptanmaktadır.

Diğer benzodiazepinler: Hemen tüm benzodiazepinler panik belirtilerini denetlemekte yararlıdır. Alprazolam ve klonazepam dışındaki benzodiazepinlerle yapılan çalışmalar görece daha az sayıdadır. Lorazepam klinik araştırmalarda ortalama 7 mg/gün, diazepam 5-40 mg/gün dozlarında kullanılmaktadır (APA 1998).

DİĞER İLAÇLAR

Yukarıda sıralanan farmakolojik ajanlar dışında pek çok ilaç panik bozukluğu tedavisinde denenmiştir. Bunlar arasında antikonvülzanlar (karbamazepin, valproat), beta blokerler (propranolol, atenolol, pindolol), kalsiyum kanal blokerleri ve buspiron sayılabilir. Çalışma sayıları yetersiz olduğu için, eldeki sonuçlar bu ilaçların panik bozukluğu tedavisindeki yeri konusunda bir yargıya vurdurmamaktadır (APA 1998). Bu nedenle, söz konusu ilaçlardan hiçbirisi panik bozukluğu tedavisinde tek başına ve birinci sırada düşünülemez.

PANİK BOZUKLUĞUNDA PSİKOTERAPİLER

Panik bozukluğunun biyolojik bir temeli olduğu fikri giderek güçlenmekteyse de, panik bozukluğunda, altta yatan ya da bu biyolojik temel üzerinde gelişen ve özellikle belirtilerin şiddetlenmesi ya da sürmesinde rol oynayan bir çok psikolojik etken söz konusudur. Diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi hastalarda varolan psikolojik sorunlara odaklanan psikososyal yaklaşımlar -psikoterapiler- panik bozukluğu tedavisinde de yaygın olarak kullanılmak-

tadır. Farklı kuramsal yönelimli psikoterapiler, değişik uygulama biçimleri (bireysel, grup, evlilik terapileri vb) ile panik hastalarına sunulmaktadır.

Bu gün için panik hastalarında etkin olduğu gösterilmiş tek psikoterapi türü bilişsel davranışçı terapilerdir (BDT). BDT beden duyumu fobileri, beklenti anksiyetesi ve agorafobi belirtilerine yönelik tedavi yöntemleri geliştirmiştir. Panik ataklarının sıklığını, belirtilerin şiddetini ve panik bozukluğunun yarattığı yetiyetimini azaltmada BDT'nin plasebodan, bekleme listelerinden ve özgül olmayan psikoterapötik yöntemlerden üstün olduğunu göstermektedir (Otto ve ark. 1994). BDT genellikle bireysel olarak uygulanmaktadır. Haftada bir seanstan toplam olarak ortalama 12 seans (10-15) yeterli olmaktadır. Hastaların bir grubunda ek pekiştirme seansları (booster, rapel) gereksinimi olmaktadır. Grup olarak verilen BDT'lerin de en az bireysel BDT uygulamaları kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Otto ve ark. 1999, Martinsen ve ark. 1998). BDT ile elde edilen terapötik kazanımları uzun dönemde korunduğuna dair doyurucu kanıtlar vardır. Bir yıldan uzun süreli izleme çalışmalarında BDT ile tedavi görmüş hastaların %75-87'sinin panik ataksız bir yaşam sürdürdükleri belirlenmiştir (Craske ve ark. 1991, Clark ve ark. 1994). Elde edilen düzelleme oranları benzodiazepin ve antidepresan ilaçlarda elde edilen yanıt oranlarından yüksektir. Fakat çalışmaların büyük bir kısmında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için, şu anki genel kanı BDT ile farmakolojik tedavilerin eşit etkinlikte olduğudur. Uzun süreli izlem çalışmalarında, tedavi ile elde edilen yanıtın ya da remisyonun uzun süreler korunabildiği açığa çıkmaktadır.

Sonuç olarak, elde edilen veriler, panik bozukluğu tedavisinde "plaseboya üstün olma, hem kısa, hem de uzun dönem tedavide etkinliklerinin gösterilmesi ve de benzodiazepinler ve antidepresan ilaçlarla karşılaştırıldığında en azından eşdeğer etkinlikte olma" gibi göstergeler açısından, BDT'nin farmakolojik tedavilerin yanısıra iyi bir tedavi seçeneği olduğu kesindir. Özellikle ilaç kullanma taraftarı olmayan kişilerde ya da ilaçların kontrendike olduğu durumlarda ve ilaç tedavisine tatminkar yanıt vermeyen hastalarda BDT en uygun tedavi seçeneğidir.

Özel eğitim gerektirdiğinden birinci basamak düzeyinde bu tür psikoterapötik yaklaşımların uygulanması söz konusu değildir. Ancak pratisyen hekimin hastayı doğru yönlendirmesinde yararlı olacağı düşüncesiyle kısaca değinilmiştir.

FARMAKOLOJİK VE PSİKOSOSYAL TEDAVİLERİN KOMBİNASYONU

Tek başına uygulanan psikoterapi ya da farmakolojik tedavilerin kendine özgü avantaj ya da dezavantajları vardır. Örneğin fluoksetin ile yapılan bir çalışmada, ilacın hastalığın biyolojik ögesi olan spontan panik ataklarına etkili olduğu, buna karşılık durumsal panik ataklara ve agorafobiye kısmen etkili ya da etkisiz oldukları bildirilmiştir (Uhlenhuth ve ark. 2000). Benzer şekilde paroksetinin beklenti anksiyetesine etkisinin yetersiz olabileceği bildirilmiştir (Tural ve ark. 2001).

BDT ve özellikle "yaşayarak yüzleşme tekniği", agorafobiye, kısmen de beklenti anksiyetesine etkili olmaktadır. Beklenti anksiyetesi ise benzodiazepinlere iyi yanıt vermektedir. Giriş bölümünde tartışılan "panik bozukluğunun tüm belirti alanlarında düzelmeye" hedefi için bazı hastalarda "ilaç + ilaç" ya da "ilaç + BDT" kombinasyonu stratejileri denenebilir (Alkın 2001).

BİRİNCİ BASAMAKTA PANİK BOZUKLUĞU TEDAVİSİ

Tedaviyi planlarken tedavinin maliyeti, panik hastasının kliniği, yaşı, yaşam olayları ve eşlik eden tıbbi ya da diğer psikiyatrik bozuklukların varlığı gibi etkenleri de göz önünde tutması önemlidir. Hastanın içinde bulunduğu koşullar, hastalığın şiddeti ve yarattığı yetiyitimi vb. gibi etkenler de değerlendirilerek, her hasta bireysel olarak ele alınmalıdır. Ancak hastayı panik bozukluğu konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirmek ve eğitmek çok önemlidir. Bu yapılmadığı takdirde hastaların tedaviye uyumunu sağlamak çok güç olmaktadır.

Bilgilendirme

Hastaya hastalığın nedenleri, belirtileri, belirtilerin ortaya çıkış düzenekleri, seyri ve tedavi edilebilirliği ve tedavi yöntemleri hastanın anlayacağı biçimde anlatılmalıdır. Stresler ile belirti oluşumu arasında bir ilişki varsa bu gösterilmelidir. Özellikle anksiyete belirtilerinin oluş düzenekleri (otonomik uyarılma hali) biyolojik bir perspektiften aktarılmalıdır. Bunu yaparken hastanın anlayabileceği benzetmeler (örn. yanlış bir tehlike alarmı verildiği ve vücutta seferberlik ilan edildiği, dolayısıyla kan dolaşımı, kan basıncı ve kas tonusunun değiştiği vb) kullanılması yararlıdır. Beklenti anksiyetesi ve agorafobinin oluşumu ve gelişim basamakları üzerinde de durulmalıdır.

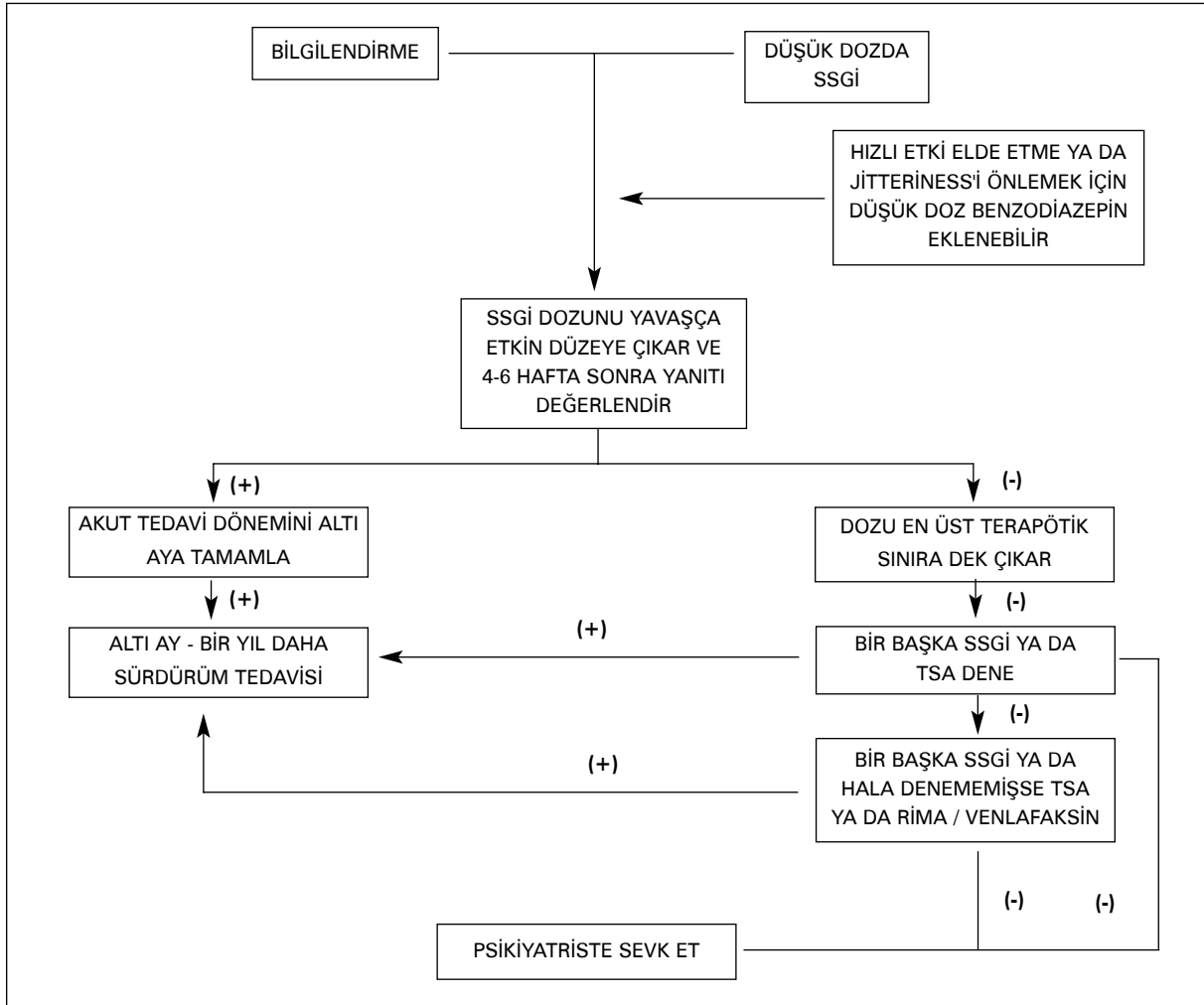
Anksiyete belirtilerinin zararsız olduğu ve bedensel bir zarara yol açmayacağı kesin bir dille mutlaka ifade edilmelidir. Zira hastalar için panik belirtilerinin bizzat kendisi korkutucudur (korkudan korkmak). Hastaya uygulanacak olan tedavinin neleri, nasıl düzelterceği, olası ilaç yan etkileri ve antidepresanlara bağlı olarak ortaya çıkan anksiyete belirtileri (jitteriness syndrome) de anlatılmalıdır. Daha sonra hastaya merak ettiği ya da anlamadığı noktalarda soru sorması için fırsat verilmesi önemlidir. Anksiyeteli hastalar sağlıkları konusunda çok soru sormaya eğilimlidirler. Yalnızca bu genel bilgilendirmeye bile belirtiler devam etse de hastaların korkularını, beklenti anksiyetesini azaltabilmek mümkündür (Alkin 2000).

Farmakolojik Tedavi Seçimi ve Tedavi Algoritması

Bu yazıda özetlemeye çalıştığımız veriler temelinde panik bozukluğu tedavisinde benzodiazepinler (yük-

sek dozlarda), TSA'lar ve SSGİ antidepresanların etkin olduğunu gösterir açık ve kesin kanıtlar vardır (Ballenger ve ark. 1998a, Lader ve Bond 1998). Bu ilaçlar panik bozukluğu hastalarının yaklaşık 2/3'ünde, yazının başında tanımlanmış olan panik bozukluğunun beş ana belirti alanının hemen tümünde önemli klinik düzelmeler sağlamaktadır. Ek çalışmalara gereksinim olsa da, moklobemid ve venlafaksin ile yapılmış kontrollü çalışma sonuçları bu iki ilacın benzer bir etki profilini gösterdiğini destekler görünmektedir.

Tüm SSGİ grubu ilaçlar ve TSA'dan imipramin ve klomipramin panik bozukluğu tedavisinde ve nükslerin önlenmesinde etkili olduğuna göre, hangisinin birinci seçenek olduğu bu ilaçların güvenliği ve yan etkilerine bakılarak yapılabilir. Ayrıca, panik bozukluğunun kronik seyrettiği, sık rekürrenslerin



Şekil 1. Panik bozukluğunda farmakoterapi için algoritma, (+): yanıt var, (-): yanıt yok.

görüldüğü bilindiğinden genellikle uzun süreler sürdürüm tedavileri gerekmektedir. Önerilen tedavi süresi belirtiler yatıştıktan sonra bir yıldır (Ballenger ve ark. 1998a, Sheehan 1999). İlaç seçiminde bu nokta benzodiazepinler açısından önemlidir. Yüksek potensli benzodiazepinlerin etkin oldukları kimse tarafından sorgulanmamakla birlikte, diğer yan etkilerine ilave olarak, fizik bağımlılık, kesilme belirtileri ve tedavi ertesi yüksek relaps oranları gibi nedenlerden hastaları ilaçtan kesmek çok zor olmaktadır (Cross-National Collaborative Panic Study Second Phase Investigators 1992, Rickels ve ark. 1993, Rosenbaum ve ark. 1977, Cohen ve Rosenbaum 1987). Kullanım süresi uzadıkça bu risk artmaktadır. Bugün benzodiazepinler daha çok, hızlı etkinin gerektiği hastalarda, uyku bozukluğu olanlarda, genellikle bir antidepresan ile birlikte ve tedavinin başlangıç dönemiyle sınırlı (ilk 4-6 hafta) olarak kullanılmaktadır (Sheehan 1999). Benzodiazepin tedavisi panik bozukluğunda birinci sıra tedavi olarak görülmemektedir.

Gözden geçirdiğimiz literatür, SSGİ ilaçların TSA ilaçlara göre daha az yan etkileri olduğu ve daha güvenilir olduğu, dolayısıyla hastaların tedaviye uyumunu arttırdıkları yönündedir (Papp ve ark. 1997, Bakish ve ark. 1996, Nair ve ark. 1996, Lecrubier ve Judge 1997, Ballenger ve ark. 1998b, Lepola ve ark. 1998, Leilonen ve ark. 2000, Toni ve ark. 2000). Panik bozukluğunun farmakolojik tedavisinde "ortalama düzelme oranları" açısından karşılaştırıldığında SSGİ'nin, alprazolam ve imipramine üstün oldukları görüşü ağırlık kazanmaktadır (Boyer 1995). Son yıllarda yayınlanan yakın tarihli gözden geçirme yazıları SSGİ grubu antidepresanların panik bozukluğu tedavisinde birinci seçenek ilaç olduğu yolunda görüş

bildirmektedir (APA 1998, Ballenger ve ark. 1998a, den Boer ve Slaap 1998, Goddard ve Charney 1998, Kent ve ark. 1998, Sheehan 1999, Stein 1998).

Bugün için panik bozukluğunun tedavisi konusunda kanıta dayalı bilgilerimiz bunlardan ibarettir. Tedavi algoritmaları da bu verilere dayanarak oluşturulmalıdır. Önerdiğimiz algoritma en güçlü araştırma kanıtlarına dayanan, yalın bir tedavi algoritmasıdır ve doğal olarak farmakoterapi ağırlıklıdır (Şekil 1). Birinci basamakta hastayı bilgilendirme ve farmakoterapi en uygun girişimlerdir.

Pratisyen hekim panik bozukluğu hastasına bilgilendirmeden sonra ilk olarak 6-8 haftalık bir SSGİ kürü uygulamalıdır. Bu tedavide etkin doza çıkmak çok önemlidir. Yeterli yanıt alınırsa 6-12 aylık sürdürüm tedavisi, yanıt yetersiz ise bir başka SSGİ ya da TSA denemelidir (APA 1998). İkinci ilaca da yanıt yok ya da yetersiz ise hekimin iki seçeneği vardır. Ya hastayı psikiyatriste sevk etmek ya da deneyimi olduğu SSGİ grubu dışında bir antidepresanı (TSA, RİMA, venlafaksin) denemek. Pratisyen hekimin hastada depresyon dışında komorbid ruhsal hastalıklar (psikoz, mani, kişilik bozukluğu gibi) saptaması halinde doğrudan psikiyatriste sevk edilmesi gereklidir. Çok sık rekürrenslerin olduğu hastalar ile agorafobinin şiddetli olduğu hastalarda -ilaçla agorafobiye yanıt alınmaması- BDT'nin gerekli olduğunun bir göstergesidir (Pollack ve ark. 1994). Bu hastaların da psikiyatriste sevk edilmesi gerekir. Tedavide 4-6 haftayı aşan uzun süreli benzodiazepin kullanımından kaçınılmalıdır.

Son söz olarak algoritmaların artan bilgi birikimine bağlı olarak güncellenmesinin gerekli olduğunu belirtmek isteriz.

KAYNAKLAR

- Alkın T (2000) Panik bozukluğu ve agorafobi. Anksiyete Bozuklukları, R Tükel (Ed), Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s.5-38.
- Alkın T (2001) Panik bozukluğu için tedavi algoritmaları. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 9: 71-90.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Baskı (DSM IV), Washington DC.
- American Psychiatric Association, for the Work group on Panic Disorder (1998) Practice Guideline for the Treatment of Patients With Panic Disorder. Am J Psychiatry, 155 (Suppl 5): 1-34.
- Bakish D, Hooper CL, Filteau MJ ve ark. (1996) A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. Psychopharmacol Bull, 32: 135-141.
- Bakish D (1994) The use of the reversible monoamine oxidase-a inhibitor braforamine in social phobia complicated by panic disorder. J Clin Psychopharmacol, 14: 74-75.
- Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P ve ark. (1999) Paroxetine, clomipramine and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. J Clin Psychiatry, 60: 831-838.
- Ballenger J, Burrows G, Dupont R ve ark. (1988) Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. Arch Gen Psychiatry, 45: 413-422.
- Ballenger JC (1993) Panic disorder: Efficacy of current treatments. Psychopharmacol Bull, 29: 477-486.

- Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y ve ark. (1998a) Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 8): 47-54.
- Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M ve ark. (1998b) Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 155: 36-42.
- Ballenger JC (1999) Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 22): 29-33.
- Bandelow B, Hajak G, Holzrichter S ve ark. (1995) Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. I. methodological problems. *Int Clin Psychopharmacol*, 10: 83-93.
- Black DW, Wesner R, Bowers W ve ark. (1993) A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 44-50.
- Boyer W (1995) Serotonin uptake inhibitors are superior to alprazolam and imipramine in alleviating panic attacks: A meta-analysis. *Int J Psychopharmacol*, 10: 45-49.
- Cassano GB, Petracca A, Perugi G ve ark. (1988) Clomipramine for panic disorder I. The first 10 weeks of a long term comparison with imipramine. *J Affect Disord*, 14: 123-127.
- Charney DS, Woods S (1989) Benzodiazepine treatment of panic disorder: A comparison of alprazolam and lorazepam. *J Clin Psychiatry*, 50: 418-423.
- Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A ve ark. (1994) A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry*, 164: 759-769.
- Cohen L, Rosenbaum J (1987) Clonazepam: New uses and potential problems. *J Clin Psychiatry*, 50(Suppl 1): 50-55.
- Coplan JD, Pine DS, Papp LA ve ark. (1996) An algorithm-oriented approach for panic disorder. *Psychiatric Ann*, 26: 192-201.
- Craske MG, Brown TA, Barlow DH (1991) Behavioral treatment of panic disorder: A two-year follow-up. *Behav Res Ther*, 22: 289-304.
- Cross-National Collaborative Panic study, Second Phase Investigators (1992) Drug treatment of panic disorder: Comparative efficacy of alprazolam, imipramine and placebo. *Br J Psychiatry*, 160: 191-202.
- den Boer, Slaap BR (1998) Review of current treatment in panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 13(Suppl 4): 25-30.
- den Boer JA, Westenberg HG (1990) Serotonin function in panic disorder: A double-blind, placebo-controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology*, 102: 85-94.
- Emmanuel NP, Ware MR, Brawman-Mintzer O ve ark. (1999) Once-weekly dosing of fluoxetine in the maintenance of remission in panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 60: 299-301.
- Fyer A, Liebowitz M, Gorman J (1987) Discontinuation of alprazolam treatment in panic patients. *Am J Psychiatry*, 144: 303-308.
- Geraciotti TD (1995) Venlafaxine treatment of panic disorder: A case series. *J Clin Psychiatry*, 56: 408-410.
- Goddard AW, Charney DS (1998) SSRIs in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety*, 8(Suppl 1): 114-120.
- Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ ve ark. (1987) An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol*, 7: 329-332.
- Kent JM, Coplan JD, Gorman JM (1998) Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry*, 44: 812-824.
- Kruger MB, Dahl AA (1999) The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249(Suppl 1): 19-24.
- Lader MH, Bond AJ (1998) Interactions of pharmacological and psychological treatments of anxiety. *Br J Psychiatry*, 173(Suppl 34): 42-48.
- Lecrubier Y, Judge R (1997) Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 95: 153-160.
- Leinonen E, Lepola U, Koponen H ve ark. (2000) Citalopram controls phobic symptoms in patients with panic disorder: Randomized, controlled trial. *J Psychiatry Neurosci*, 25: 25-32.
- Lepola U, Leinonen E, Turtonen J ve ark. (1994) The effect of citalopram in panic disorder and agoraphobia: A pilot study. *Nord J Psychiatry*, 48: 13-17.
- Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV ve ark. (1998) A controlled, prospective, 1 year trial with citalopram in treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 59: 528-534.
- Londborg PD, Wolkow R, DuBoff SE ve ark. (1998) Sertraline in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry*, 173: 54-60.
- Martinsen EW, Olsen T, Tonset E ve ark. (1998) Cognitive-behavioral group therapy for panic disorder in the general clinical setting: A naturalistic study with 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*, 59: 437-442.
- Mavissakalian M, Perel J (1989) Imipramine dose-response relation in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 127-131.
- Mavissakalian MR, Perel JM (1995) Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: Dose ranging and plasma level-response relationships. *Am J Psychiatry*, 152: 673-682.
- McTavish D, Benfield P (1990) Clomipramine. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in obsessive-compulsive disorder and panic disorder. *Drugs*, 39:136-153.
- Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH ve ark. (1998) Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: Evidence from a randomised controlled trial of fluoxetine and placebo. *Am J Psychiatry*, 155:1570-1577.
- Michelson D, Pollack M, Lydiard RB ve ark. (1999) Continuing treatment of panic disorder after acute response: Randomised, placebo-controlled trial with fluoxetine. *Br J Psychiatry*, 174: 213-218.
- Modigh K, Westberg P, Eriksson E (1992) Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic dis-

- order. A placebo controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 12: 251-261.
- Nair NPV, Bakish D, Saxena B ve ark. (1996) Comparison of fluvoxamine, imipramine and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder. *Anxiety*, 2: 192-198.
- Noyes R, Garvey M, Cook B ve ark. (1989) Problems with antidepressant use in patients with panic disorder or agoraphobia: Results of a naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry*, 50: 163-169.
- Noyes R, Burrows G, Reich JH ve ark. (1996) Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 57: 349-355.
- Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K ve ark. (1995) Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 167: 374-379.
- Otto MW, Gould RA, Pollack MH (1994) Cognitive-behavioral treatment of panic disorder: Considerations for the treatment of patients over the long term. *Psychiatric Ann*, 24: 307-315.
- Otto MW, Pollack MH, Penava SJ ve ark. (1999) Group cognitive-behavior therapy for patients failing to respond to pharmacotherapy for panic disorder: A clinical case series. *Behav Res Ther*, 37: 763-770.
- Papp LA, Scheier FR, Fyer AJ ve ark. (1997) Clomipramine treatment of panic disorder: Pros and cons. *J Clin Psychiatry*, 58: 423-425.
- Papp LA, Sinha SS, Martinez JM ve ark. (1998) Low-dose venlafaxine treatment in panic disorder. *Psychopharmacol Bull*, 34: 207-209.
- Pecknold JC, Luthe L, Iny L ve ark. (1995) Fluoxetine in panic disorder: Pharmacologic and tritiated platelet imipramine and paroxetine binding study. *J Psychiatry Neurosci*, 20: 193-198.
- Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM (1998) Sertraline in the treatment of panic disorder: A double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry*, 155: 1189-1195.
- Pohl R, Yeragani VK, Balon R ve ark. (1988) The jitteriness syndrome in panic disorder patients treated with antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 49: 100-104.
- Pollack M, Rosenbaum J, Tesar G ve ark. (1987) Clonazepam in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Psychopharmacol Bull*, 23: 141-144.
- Pollack M, Otto M, Tesar G ve ark. (1993) Long-term outcome after acute treatment with clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 257-263.
- Pollack MH, Otto MW, Kaspi SP ve ark. (1994) Cognitive-behavior therapy for treatment-refractory panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 55: 200-205.
- Pollack MH, Worthington JJ, Otto MW ve ark. (1996) Venlafaxine for panic disorder: Results from a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull*, 32: 667-670.
- Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ ve ark. (1998) Sertraline in the treatment of panic disorder. A flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 1010-1016.
- Pollack MH, Rappaport MH, Clary CM ve ark. (2000) Sertraline treatment of panic disorder: Response in patients at risk of poor outcome. *J Clin Psychiatry*, 61: 922-927.
- Rickels K, Schweizer E, Weiss S ve ark. (1993) Maintenance drug treatment for panic disorder: II. Short- and long-term outcome after drug taper. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 61-68.
- Rosenbaum J, Moroz G, Bowden CL (1997) Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: A dose-response study of efficacy and side effects, safety and discontinuance. *J Clin Psychopharmacol*, 17: 390-400.
- Schneier FR, Liebowitz MR, Davies SO ve ark. (1990) Fluoxetine in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 10: 119-121.
- Schweizer E, Rickels K, Weiss S ve ark. (1993) Maintenance drug treatment of panic disorder: I. Results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 51-60.
- Sharp DM, Power KG, Simpson RJ ve ark. (1996) Fluvoxamine, placebo and cognitive behavior therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *J Anxiety Disord*, 10: 219-242.
- Sheehan DV (1999) Current concepts in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 181): 16-21.
- Sheikh JI, Lønborg P, Clary CM ve ark. (2000) The efficacy of sertraline in panic disorder: Combined results from two fixed dose studies. *Int Clin Psychopharmacol*, 15: 335-342.
- Stein MB (1998) Medication treatments for panic disorder and social phobia. *Depress Anxiety*, 7: 134-138.
- Tiller JW, Bouwer C, Behnke K (1997) Moclobemide for anxiety disorder: A focus on moclobemide for panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 12(Suppl 6): 25-28.
- Tiller JW, Bouwer C, Behnke K (1999) Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249(Suppl 1): 7-10.
- Toni C, Perugi G, Frare F ve ark. (2000) A prospective naturalistic study of 326 panic-agoraphobic patients treated with antidepressants. *Pharmacopsychiatry*, 33: 121-131.
- Tural Ü, Fidaner H, Alkın T ve ark. (2001) Panik bozukluğunun tedavisinde paroksetin: Açık bir çalışma. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 9: 33-40.
- Uhlenhuth EH, Matuzas W, Warner TD ve ark. (2000) Do antidepressants selectively suppress spontaneous (unexpected) panic attacks. *J Clin Psychopharmacol*, 20: 622-627.
- Wade AG, Lepola U, Koponen HJ ve ark. (1997) The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry*, 170: 549-553.
- Westenberg HG, den Boer JA (1989) Selective monoamine uptake inhibitors and a serotonin antagonist in the treatment of panic disorder. *Psychopharmacol Bull*, 25: 119-123
- Zitrin C, Klein D, Woerner M ve ark. (1983) Treatment of phobias: I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Arch Gen Psychiatry*, 40: 125-138.

38. ULUSAL PSİKİYATRİ KONGRESİ

22 - 27 Ekim 2002
Mares Hotel - MARMARİS

Kongre Sekreterliği:

Yrd. Doç. Dr. M. Murat DEMET
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı, MANİSA
Tel: 0236 235 03 57, Faks: 0236 239 62 72
e-mail: psikiyatri2002@hotmail.com
www.psikiyatri2002.com

Organizasyon:

Flaptour, Cinnah Cad. No: 42
Çankaya - ANKARA
Tel: 0312 442 07 00, Faks: 0312 440 77 99
e-mail: aysin@flaptour.com.tr
www.flaptour.com.tr

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ ANABİLİM
DALI & TÜRKİYE PSİKİYATRİ DERNEĞİ