
Panik Bozukluğu Tedavisinde Paroksetin Kullanımı

Serap Erdoğan¹

¹Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Panik bozukluğu (PB) bedensel ve bilişsel belirtilerin eşlik ettiği yoğun kaygı ataklarının yaşandığı, süregelen gidişli bir hastalıktır. Prevalansına dair farklı rakamlar verilmekle birlikte %1.5-2.5 arasında olduğu bildirilmektedir (Tükel 2002). Komplike olmamış PB’de kadın:erkek oranı 2:1 olarak belirtilmekte, agorafobili PB’de bu oran 3:1’e yükselmektedir (Pollack ve ark. 2003). Hastanın yaşam kalitesinde anlamlı ölçüde bozulmaya neden olan PB tedavisi sadece atakların ortadan kaldırılmasını değil, aynı zamanda beklenti anksiyetesi ve kaçınma davranışlarını da gidermeyi ve kalıcı iyilik halinin sürdürülmesi için gerekli uygun idame tedaviyi içermektedir. PB’nin patofizyolojisine yönelik yapılan araştırmalar biyolojik temelli bir hastalık olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar sunmaktadır. Buradan yola çıkılarak düzenlenen farmakolojik tedaviler belirtilerde önemli ölçüde iyileşme sağlamaktadır. Farmakolojik tedavinin yanı sıra özellikle hastalığın bilişsel komponentine yönelik uygulanan psikoterapötik yaklaşımlar belirtilerin kontrolünde ve beklenti anksiyetesine bağlı olarak gelişen kaçınma davranışlarında oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. PB’de özellikle kullanılan yaklaşım bilişsel davranışçı terapidir. Terapi hastanın durumuna ve gereksinimine göre farmakolojik tedavi ile birlikte ya da ayrı olarak kullanılabilir. Tedavinin başlangıcında kombinasyon tedavisinin tek başına davranışçı terapiden daha üstün olduğu ama tedavi ilerledikçe bu ilişkinin ter-

sine dönebileceği bildirilmiştir (Watanabe ve ark. 2007).

Tedavide yaygın olarak kullanılan farmakolojik ajanlar benzodiazepinler ve antidepresanlardır. Her iki grupta yer alan ilaçlar hakkında kısaca bilgi verilecektir. Bu iki grubun dışında yer alan ilaçlardan ise “diğer ilaçlar” başlığı altında bahsedilecektir.

BENZODİAZEPİNLER

Benzodiazepinler son derece iyi bilinen bağımlılık yaratma potansiyelleri; sersemlik, denge bozukluğu gibi yan etkileri ve oldukça rahatsız edici boyutlara varabilen kesilme belirtileri nedeniyle dikkatli kullanılması gereken ilaçlardır. Bununla birlikte uygun süre ve dozlarda, hekimin önerdiği şekilde kullanıldıklarında güçlü anksiyolitik etkileri, bu ilaçları PB tedavisinde önemli bir seçenek haline getirmektedir. Alprazolam, klonazepam, lorazepam ve diazepam bu grupta yer almaktadır. Literatürde özellikle alprazolam ve klonazepamla yapılmış plasebo kontrollü çalışmalara rastlanmaktadır. Alprazolam kısa etkili bir benzodiazepin olup PB tedavisinde tek başına kullanıldığında 5-6 mg/gün dozda önerilmektedir, bölünmüş dozlarla verilmesi daha uygundur. İdame tedavide ise önerilmemektedir. Klonazepam bir diğer yüksek potensli benzodiazepin olup PB tedavisinde 1-2 mg/gün kullanılması önerilmektedir (Susman ve Klee 2005).

ANTİDEPRESANLAR

Bu grupta trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRİ) ve monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI) yer almaktadır.

Trisiklik antidepresanlar

Bu gruptan en çok önerilen ilaçlar imipramin ve klomipramindir. PB tedavisinde de depresyon tedavisinde olduğu gibi etkilerinin 4.-5. haftada başladığı belirtilmekte, başlangıç döneminde benzodiazepinlerle kombine kullanılabilecekleri söylenmektedir. Antipatik etkileri büyük ölçüde gösterilmiş olmasına rağmen yan etki profilleri kullanımlarını kısıtlamaktadır (Alkın 2002). 25 mg/gün gibi düşük dozlarda başlanması önerilmektedir. Genellikle 75-150 mg/gün dozda etkili olmaktadır. Literatürde tedaviye dirençli ve yan etkileri nedeniyle imipramin kullanamayan bir PB hastasında 50 mg/gün trimipramin ile iyileşmenin sağlandığı ve tolerans sorunu izlenmediği bildirilmiştir (Cerra 2006).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

Etkinlik açısından trisiklik antidepresanlardan çok farklı olmamakla birlikte daha güvenilir yan etki profiline sahip olmaları PB tedavisinde SSRİ'leri ilk tercih edilen ilaç konumuna getirmiştir. Tedavinin başında anksiyete belirtilerinde artışa neden olabilmeleri, kullanımlarının düşük dozlarla başlanmasını gerektirmektedir. Anksiyete belirtilerinin artmasında postsinaptik 5-HT reseptörlerindeki duyarlılık artışının sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Maron ve Shlik 2006). SSRİ'ler arasında fluvoksamin PB tedavisinde ilk çalışılan antidepresandır. Bu gruptaki ilaçların her birinin genel olarak birbirine yakın etkinlikte olduğu belirtilmektedir (Alkın 2002).

Monoaminooksidaz inhibitörleri

Olası ağır yan etkileri ve önemli etkileşimleri (diğer ilaçlar ve bazı besinlerle) nedeniyle geri dönüşümsüz bir MAOI olan fenelzin ancak diğer ilaçlar yetersiz kaldığında denenebilir. MAOI etkisinden dolayı dopamin, serotonin ve norepinefrin artışına neden oldukları bilinmektedir ancak fenelzinin özellikle kaudat-putamen ve nukleus akumbenste

GABA artışına da neden olduğu gösterilmiştir. Anksiyolitik özelliğinde GABAerjik etkilerin de önemli olduğu düşünülmektedir (Parent ve ark. 2002). Geri dönüşlü bir MAOI olan ancak ülkemizde bulunmayan braforamin ile yapılan çalışmalarda hastalardaki panik belirtilerinin ve agorafobik kaçınmanın azaldığı gösterilmiştir (van Vliet ve ark. 1993).

DIĞER İLAÇLAR

Yukarıda bahsedilen ilaçların yanı sıra panik bozukluğunda beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, antikonvülzanlar (karbamazepin, gabapentin) ve farklı gruplardan antidepresanlar da kullanılabilmektedir (Alkın 2002, Spila ve Szumillo 2006). Literatürde serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü grubundan venlafaksin ve milnasipranın panik bozukluğunda başarılı sonuçlar veren kullanımları ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Blaya ve ark. 2007, Pollack ve ark. 2007). Dirençli vakalarda tedaviye güçlendirme amacıyla anti-psikotik eklenmesi üzerinde durulmaktadır, Sepede ve ark.'nın (2006) yaptıkları bir çalışmada SSRİ kullanımı ile iyilik haline ulaşamayan hastalarda ek olarak 5 mg/gün olanzapin verilmiş ve başarılı olduğu belirtilmiştir.

PANİK BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE PAROKSETİNİN ROLÜ

Paroksetin PB'de üzerinde en çok çalışma yapılmış SSRİ'lardan biridir. Plasebo kontrollü çalışmalardan birinde 10 hafta boyunca 10, 20, 30 ve 40 mg/gün dozlarında paroksetin ve plasebo verilen 273 PB hastasında çalışma sonunda 40 mg/gün paroksetin kullanımının plaseboya göre üstün olduğu belirtilmiştir (Ballenger ve ark. 1998). Bir diğer plasebo kontrollü çalışmada 3 hafta plasebo kullanımının ardından 12 hafta boyunca plasebo ya da paroksetin (20, 40, 60 mg/gün dozlarda) ile çalışmaya devam edilmiş, sonuçta paroksetinle panik atakların sayısında azalma izlendiği ve tüm dozlarda iyi tolere edildiği belirtilmiştir.

Her ne kadar SSRİ'ler yan etkiler açısından iyi tolere edilen ilaçlar olarak anılsalar da, tedavinin başlangıç döneminde görülebilen anksiyete belirtilerine benzer etkiler, özellikle PB hastalarında tedavi uyumunu bozabilmektedir. Watanabe ve ark.

(2006) tedavinin başlangıç evresinde paroksetin plazma düzeyleri ile anksiyete belirtilerindeki iyileşme arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 10 mg/gün paroksetin ile 2 haftalık tedavinin sonunda serum paroksetin konsantrasyonu 20 ng/ml'nin üzerinde olan hastaların hiç birinde PB semptom skorlarında azalma izlenmediği, plazma düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan hastalarda ise skorlarda anlamlı ölçüde azalma olduğu belirtilmiştir. Paroksetin tedavisinin başlangıcında kan düzeyi için üst sınırın 25 ng/ml'yi aşmaması gerektiği ve tedaviye düşük dozlarda başlanmasının önemi vurgulanmıştır.

Hiperventilasyon ve soluk alma süresinde kılma panik ataklarının karakteristik özellikleri olduğundan paroksetin verilmesinin sıçanlarda normal solunuma ve CO₂ ile indüklenen hiperventilasyona etkileri araştırılmıştır. Hem 5, hem de 15 haftalık paroksetin kullanımından sonra normaldeki soluk alıp verme hızlarının arttığı, CO₂ etkisiyle oluşan solunum hızı artışının ise 15 haftalık paroksetin uygulamasından sonra izlenmediği belirlenmiştir. Buradan yola çıkılarak anksiyete tedavinde serotoninin solunum düzenleyici etkisinin önemli rol oynadığı öne sürülmüştür (Olsson ve ark. 2004).

Etkinlik açısından bakıldığında diğer antidepresanlarla yapılan karşılaştırma çalışmaları dikkat çekmektedir. Klomipramin ve plasebo grubuyla paroksetin kullanan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, panik atakların kontrolünde paroksetinin plaseboya göre üstün olduğu, etki süresinin klomipramine göre daha hızlı başladığı ancak genel etkinlik düzeyi anlamında klomipraminle benzedikleri belirtilmiştir. Yan etkiler nedeniyle yaşanan tolerans sorunlarına klomipramin grubunda paroksetin grubuna göre daha fazla rastlanmaktadır (Lecrubier ve ark. 1997).

PB hastalarında kardiyak hastalıklara sık rastlandığı görülmekte ancak bunun iki hastalık arasındaki doğrudan bir ilişkiden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Trisiklik antidepresanların PB'de etkili oldukları bilinmekle birlikte yan etkileri nedeniyle yaygın kullanımlarından kaçınılmaktadır. Nortriptilin ve paroksetinin kardiyak etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada mevcut kardiyak sorunları olan hastalarda paroksetinin daha iyi bir seçim olduğu belirtilmiştir (Yeragani ve ark. 2000). Bununla birlikte 3 aylık paroksetin

tedavisinden (40 ve 60 mg/gün dozlarda) önce ve sonra hastaların serum kolesterol, LDL-C (low-density lipoprotein kolesterol) ve HDL (high-density lipoprotein kolesterol) düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, çalışmayı tamamlayan hastaların tümünde her üç düzeyde de yükselme tespit edildiği belirtilmiştir. Hastaların beden kitle indekslerinde ve kilolarında belirgin bir değişiklik olmamakla birlikte kolesterol düzeylerinde izlenen yükselmenin nasıl bir mekanizma üzerinden gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. HDL-C yüksekliği ateroskleroza karşı koruyucu bir etken olarak görülse de LDL-C'nin de yükselmesi ve PB'nin kendisinin de kardiyak hastalıklar açısından risk artışı yaratması, mevcut kardiyak sorunları olan hastalarda paroksetin kullanılırken dikkatli olunması gerektiği sonucunu doğurmaktadır. Bununla birlikte bu değişimlerin tedaviyle nasıl bir seyir gösterdiğinin ve PB dışındaki hastalıklarda da gelişip gelişmediğinin belirlenmesi için daha uzun süreli farklı izlem çalışmalarına gereksinim duyulmaktadır (Kim ve Yu 2005).

Literatürde paroksetinin PB'deki kullanımının kendi grubundaki (SSRİ) diğer ilaçlarla karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. 12 haftalık sertralin (50-150 mg/gün) kullanan 112 ve paroksetin (40-60 mg/gün) kullanan 113 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlik açısından iki ilaç arasında bir fark bulunmadığı ancak sertralinin paroksetine göre daha iyi tolere edildiği, kilo artışı yan etkisinin daha az olduğu ve ilaç dozunun azaltılması evresinde klinik kötüleşmenin sertraline daha az izlendiği bildirilmiştir (Bandelow ve ark. 2004). Sitalopramla yapılan bir karşılaştırma çalışmasında ise her iki ilacın etkinlik ve tolerabilite açısından benzer nitelikte olduğu belirtilmiştir (Perna ve ark. 2001).

Pollack ve ark. (2007) yaptıkları randomize, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada PB hastalarında uzamış salınlı venlafaksin ve paroksetinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Venlafaksinin 75 ya da 150 mg/gün, paroksetinin ise 40 mg/gün kullanıldığı 664 kişilik çalışmada PB'de her iki ilacın da plaseboya göre üstün olduğu, birbirlerine göre ise etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedikleri bulunmuştur.

Noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerin PB patofizyolojisindeki rollerini karşılaştırma olanağı

Tablo 1. Paroksetinin diğer ilaçlarla bilinen etkileşimleri

Yan etkilerde artış	Serotonerjik aktivite artışı	Kanama riskinde artış
Antidepresanlar (imipramin, trimipramin, amitriptilin, nortriptilin)	Monoamin oksidaz inhibitörleri (moklobemid)	Varfarin
Antipsikotikler (tiyridazin, klozapin, haloperidol, pimozid)	Trazodon	
Antikonvülzanlar (fenitoin)	Venlafaksin	
Antikolinerjikler (benztropin, prosiklidin)	5-HT _{1B-1D} agonistleri (sumatriptan)	
Tip 1c antiaritmikler (propafenon, flekain)	Triptofan	
Hipnotikler (zolpidem)	Lityum	
Simetidin		
Prosiklidin		
Lityum		
İbuprofen		
Oral kontraseptifler		

sağlayan bir diğer çalışmada, reboksetin ve paroksetin kullanımının %35'lik CO₂ inhalasyonuna oluşan yanıtı nasıl etkilediği araştırılmıştır. 7 günlük kısa süreli bir tedavi sonrasında %35'lik CO₂'ye verilen solunum artışı yanıtının paroksetin grubunda reboksetin grubuna göre daha belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Buradan yola çıkılarak PB hastalarındaki CO₂ hiperreaktivitesinde serotonerjik sistemin noradrenerjik sisteme göre daha belirgin bir düzenleyici etkiye sahip olduğu yorumu yapılmıştır (Perna ve ark. 2004).

PB tedavisinde atakların kontrol edilmesinin yanı sıra iyilik halinin sürdürülmesi de önem taşımaktadır. Bu amaçla kimi zaman farmakolojik tedaviye uzun süre devam edilmesi gerekebilmektedir. Uzun süreli paroksetin kullanımının belirtilerin kontrolündeki etkisi ve tolere edilebilirliği Dannon ve ark.'nın (2004) yaptıkları bir çalışma ile araştırılmıştır. Çalışmada 12 ay boyunca paroksetin kullanan hastaların tedaviyi bıraktıktan sonraki bir yıllık izlem sonuçları ile, 24 ay paroksetin kullandıktan sonra tedavisi kesilen hastaların sonraki bir yıllık ilaçsız izlem sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuçta paroksetini 12 ay kullanan hastalarla 24 ay kullananlar arasında tedavi sonrası ilaçsız geçirdikleri bir yıl içindeki relaps oranları bakımından bir

farklılık görülmediği belirtilmiştir. Her iki tedavi grubunda ilaca bağlı olarak izlenen kilo alımı ve cinsel işlev bozuklukları açısından da oransal bir farklılığa rastlanmamıştır.

Gebeler gerek yaşanan biyolojik sürecin, gerek bu özel dönemin yarattığı duygusal değişimlerin etkisiyle, psikiyatrik hastalıkların görülebildiği bir popülasyondur. Ancak kullanılacak ilaçların bebeğe geçebilme olasılığı nedeniyle tedavi seçiminin son derece dikkatli yapılması gerekmektedir. Gebeliğin son üç ayında paroksetin kullanan kadınların bebeklerinde doğum sonrasında yaşanabilecek sorunların tespiti amacıyla yapılan bir çalışmada, gebeliğin son trimesterinde paroksetin kullanan kadınlar ile kontrol grubu olarak gebeliğin ilk ya da ikinci trimesterinde paroksetin alan kadınlar ve teratojenik olmadığı bilinen ilaçlar kullanan kadınlar yer almış; sonuçta gebeliğin son 3 ayında paroksetinin kullanıldığı 55 gebeliğin 12'sinde bebeklerde doğum sonrası yoğun tedavi gerektiren solunum güçlüğü (9/12), hipoglisemi (2/12) ve sarılık (1/12) geliştiği belirtilmiştir. Kontrol grubundaki gebelerin bebeklerinin ise sadece 3'ünde komplikasyon geliştiği izlenmiştir. Üçüncü trimesterde paroksetin kullananların bebeklerin de doğum sonrası komplikasyon gelişme oranlarının

daha yüksek oluşu, doğum ile bebekte ortaya çıkan serotonin kesilme sendromu ile açıklanmaktadır (Costei ve ark. 2002).

Çocuk ve ergenlerde PB prevalansı için %0.6-%5 arasında değerler verilmektedir. 18 çocuk ve ergenle yapılan bir çalışmada ortalama 11.7 ay süren paroksetin (10-40 mg/gün) tedavisi sonrasında katılımcıların %83'ünde belirtilerde belirgin düzelme izlendiği, en sık görülen yan etkiler arasında bunaltı, gerginlik, ajitasyon, sedasyon, uykusuzluk, çarpıntı ve baş ağrısının yer aldığı bildirilmiştir. Paroksetinin çocuk ve ergenlerdeki PB tedavisinde de güvenilir bir şekilde kullanılabilceği belirtilmektedir (Wagner 2003).

Yaşlı bireyler gerek yaşa bağlı oluşan fizyolojik değişimlerin sonucu olarak gerekse ek fiziksel hastalıklara sahip olma olasılıklarının genç popülasyona göre daha yüksek olması nedeniyle ilaç tedavisi düzenlenirken dikkatli olunması gereken bir gruptur. PB bulunan yaşlı bireylerde paroksetin tedavisine tek doz sabah kullanımı şeklinde 10 mg/gün dozla başlanması, haftalık 10 mg doz artışı ile en fazla 40 mg/gün'e çıkılması önerilmektedir. 6-12 aylık tedavi sonrasında doz azaltılarak ilacın kesilebileceği ancak belirtilerin yinelenmesi halinde tekrar başlanması gerektiği bildirilmektedir. Diğer SSRI'larla olduğu gibi paroksetinle de yaşlı hasta grubunda genç hastalara göre hiponatremi gelişme riskinin yüksek olduğu belirtilmekte, özellikle düşük kilolu yaşlı hastalarda bu açıdan dikkatli olunması vurgulanmaktadır (Bourin 2003). Tablo1'de paroksetinle etkileşime girebilecek ilaçlardan bir kısmı özetlenmiştir (Yüksel 2007, Bourin 2003, Hariri ve Ceylan 2003).

SSRI kullanımının ardından tedavinin sonlandırılmasıyla bazı çekilme belirtilerinin ortaya çıktığı

gözlenmektedir. Serotonin 5-HT₂ reseptör yoğunluğunda azalma (downregulation) ile 5-HT_{1A} ve yine 5-HT₂ reseptör duyarsızlaşmasının bu durumun altında yatan düzenekler olduğu öne sürülmektedir. Paroksetinin metabolize edilmesi CYP2D6 enzimi aracılığıyla olmakta, bu enzim aynı zamanda paroksetinin kendisi tarafından inhibe edilmektedir. Bu nedenle paroksetin kesildiğinde enzim üzerindeki inhibisyon ortadan kalkmakta ve dolaşımdaki ilaç hızla yıkılarak idrarla atılmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı paroksetin ve fluvoksamin vücuttan en hızlı atılan SSRI'lardır ve yoksunluk belirtileri görülme oranları diğerlerine göre yüksektir (Hariri ve Ceylan 2003). Paroksetin ile yapılan karşılaştırma çalışmalarında paroksetinin fluoksetine göre kesilme döneminde daha fazla anksiyete ve depresyon belirtilerine yol açtığı yine bazı diğer SSRI'lara göre bilişsel işlevlerde daha fazla bozulma izlendiği belirtilmiştir. Kadın cinsiyetin ve erken yaşlarda başlangıç gösteren distimik bozukluğun paroksetin kesilme döneminde daha fazla belirti ortaya çıkması ile ilişkili risk faktörleri olduğu düşünülmektedir. Paroksetinin diğer SSRI'lerden farklı olarak noradrenerjik ve kolinerjik sistem üzerinden olan etkilerinin de geri çekilme belirtilerinde görülen farklılıkları açıklayabileceği söylenmektedir. Ayrıca 5-HT_{2A} C/C genotipine sahip bireylerin de paroksetin tedavisi sonrasında geri çekilme belirtilerini daha şiddetli yaşadıkları öne sürülmektedir (Bhanji ve ark. 2006).

Yazışma adresi: Dr. Serap Erdoğan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, mirageser@yahoo.com

KAYNAKLAR

Alkın T (2002) Birinci basamakta panik bozukluğu tedavisi. Klinik Psikiyatri, 5(Ek 3): 22-31.

Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M ve ark. (1998) Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. Am J Psychiatry, 155(1):36-42.

Bandelow B, Behnke K, Lenoir S ve ark. (2004) Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: an acute, double-blind noninferiority comparison. J Clin Psychiatry, 65(3):405-413.

Bhanji NH, Chouinard G, Kolivakis T ve ark. (2006) Persistent tardive rebound panic disorder, rebound anxiety and insomnia

following paroxetine withdrawal: a review of rebound-withdrawal phenomena. Can J Clin Pharmacol, 13(1):e69-e74.

Blaya C, Seganfredo AC, Dornelles M ve ark. (2007) The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial. Int Clin Psychopharmacol, 22:153-158.

Bourin M (2003) Use of paroxetine for the treatment of depression and anxiety disorders in the elderly: A review. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 18: 185-190.

Cerra D (2006) Trimipramine for refractory panic attacks. Am J Psychiatry, 163:3.

- Costei AM, Kozer E, Ho T ve ark. (2002) Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156(11):1129-1132.
- Dannon PN, Iancu I, Cohen A ve ark. (2004) Three year naturalistic outcome study of panic disorder patients treated with paroxetine. *BMC Psychiatry*, 4:16-22.
- Hariri AG, Ceylan ME (2003) Depresyonda ilaç tedavisi: özgül serotonin geri alım engelleyicileri. *Duygudurum Dizisi*, 7: 339-345.
- Kim EJ, Yu BH (2005) Increased cholesterol levels after paroxetine treatment in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 25: 597-599.
- Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G ve ark. (1997) A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative paroxetine panic study investigators. *Acta Psychiatr Scand*, 95(2):145-152.
- Maron E, Shlik J (2006) Serotonin function in panic disorder: Important, but why? *Neuropsychopharmacology* 31, 1-11.
- Olsson M, Annerbrink K, Bengtsson F ve ark. (2004) Paroxetine influences respiration in rats: implications for the treatment of panic disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 14: 29-37.
- Parent MB, Master S, Kashlub S ve ark. (2002) Effects of the antidepressant/antipanic drug phenelzine and its putative metabolite phenylethylenedihydrazine on extracellular gamma-aminobutyric acid levels in the striatum. *Biochem Pharmacol*, 63(1): 57-64.
- Perna G, Bertani A, Caldirola D ve ark. (2004) Modulation of hyperreactivity to 35% CO₂ after one week of treatment with paroxetine and reboxetine a double-blind, randomized study. *J Clin Psychopharmacol*, 24(3):277-282.
- Perna G, Bertani A, Caldirola D ve ark. (2001) A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry*, 34(3): 85-90.
- Pollack MH, Lepola U, Koponen H ve ark. (2007) A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety*, 24:1-14.
- Pollack MH, Doyle AC (2003) Treatment of panic disorder: focus on paroxetine. *Psychopharmacol Bull*, 37(Suppl 1): 53-63.
- Sepede G, De Berardis, Gambi F ve ark. (2006) Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 26:45-49.
- Spila M, Szumillo A (2006) Gabapentin (GBP) in panic disorders-case report. *Psychiatr Pol*, 40(6): 1061-1068.
- Susman J, Klee B (2005) The role of high-potency benzodiazepines in the treatment of panic disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 7(1): 5-11.
- Tükel R (2002) Panik bozukluğu. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(Ek 3): 5-15.
- Van Vliet IM, Westenberg HG, Den Boer JA (1993) MAO inhibitors in panic disorder: clinical effects of treatment with brofaromine. A double blind placebo controlled study. *Psychopharmacology*, 12(4):483-489.
- Wagner KD (2003) Paroxetine treatment of mood and anxiety disorders in children and adolescents. *Psychopharmacol Bull*, 37(Suppl 1): 167-175.
- Watanabe N, Churchill R, Furukawa AT (2007) Combination of psychotherapy and benzodiazepines versus either therapy alone for panic disorder: a systematic review *BMC Psychiatry*, 7,18: 3-38.
- Watanabe T, Ueda M, Saeki Y ve ark. (2006) High plasma concentrations of paroxetine impede clinical response in patients with panic disorder. *Ther Drug Monit*, 29:40-44.
- Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC ve ark. (2000) Effects of nortriptyline and paroxetine on QT variability in patients with panic disorder. *Depress Anxiety*, 11:126-130.
- Yüksel N (2007) Psikotrop ilaç etkileşimleri. Yüksel N (Ed.) *Psikofarmakoloji*, 3. baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi.