



BÖLÜM 22

Anksiyete Bozukluklarının Sürdürüm Tedavisi

Nur ÖZGE AKÇAM¹

GİRİŞ

Anksiyete bozuklukları en yaygın psikiyatrik bozukluklardır . Özgül fobiler %10.3'lük bir oranla, prevalansı en yüksek anksiyete bozukluklarıdır (1, 2) ancak özgül fobilerden muzdarip kişiler nadiren tedavi arayışı içine girerler. Agorafobi , DSM IV'te panik bozukluk tanısı altında yer alırken, DSM V'te ayrı bir tanı olarak yerini almıştır. Panik bozukluğu olan veya olmayan agorafobi, %6 prevalansı ile bir sonraki en yaygın tip olup, bunu sosyal fobi (%2,7) ve yaygın anksiyete bozukluğu (%2,2) izlemektedir. Kadınların anksiyete bozukluğu tanısı alma olasılığı erkeklere göre 1.5 – 2 kat daha fazladır (3).

Anksiyete bozukluklarının başlangıç yaşı, bozukluklar arasında farklılık göstermektedir. Ayrılık anksiyetesi bozukluğu ve özgül fobi çocuklukta başlar, medyan başlangıç yaşı 7 civarındadır, bunu sosyal anksiyete bozukluğu (13 yaş), panik bozukluğu (24 yaş) takip eder. Anksiyete bozuklukları, semptomları dalgalanan kronik bir seyir izleme eğilimindedir (4).

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve panik bozukluk (PB) nüks ve remisyon dönemleri ile ilerlerken ve sosyal anksiyete bozukluğu daha kronik bir seyre sahiptir. Epidemiyolojik çalış-

malarda 50 yaşından sonra anksiyete bozukluklarının prevalansında belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. YAB 50 yaş ve üzeri kişilerde hala sık gözlenen anksiyete bozukluğudur (5). Anksiyete bozukluklarının etiolojisi değişken ve kapsamlı faktörel özelliklere sahiptir. Örneğin çocukluk çağı sorunları, stres veya travma gibi psikososyal faktörlerin etkileşimi, nörobiyolojik ve nöropsikolojik işlev bozukluklarında kendini gösteren genetik bir kırılganlığı içerir. Nörogörüntüleme, genetik, nöro-kimya, nörofizyoloji ve nörobilim alanlarındaki anksiyete bozuklukları için potansiyel biyo-belirteçler için kanıtlar iki yeni konsensus raporunda özetlenmiştir (6, 7). Anksiyete bozuklukları alanındaki kapsamlı araştırmalara rağmen spesifik biyo-belirteçler henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle, anksiyete bozukluğu riski taşıyan kişileri belirlemeye yardımcı olabilecek spesifik biyo-belirteçler için önerilerde bulunmak zordur (7).

Anksiyete bozukluklarının sınıflamasında da değişiklikler olmuştur. Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) önceden anksiyete bozuklukları içinde yer alırken, şimdi Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının (DSM – 5, Diagnostic and

¹ Uzm. Dr., Muğla Milas Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, nurozgeakcam@yahoo.com

BDT ile eş zamanlı uygulanan sertralin kombinasyonunun tek başına her iki tedavi yönteminde daha etkili olduğu bulunmuştur (59).

Gebelik ve Emzirme Döneminde Farmakoterapi

Hamile kadınlar için, tedavi edilmemiş bir anksiyete bozukluğu riski, tedavi sonucunda doğmamış çocuğa zarar verme riskine karşı tartılmalıdır. Büyük bir çalışma, ilk trimesterde antidepresan kullanımına atfedilebilecek kardiyak malformasyon riskinde önemli bir artış olmadığını öne sürmüştür (61). Bununla birlikte, antidepresanlar spontan düşükler, ölü doğumlar, erken doğumlar, solunum sıkıntısı, endokrin ve metabolik işlev bozuklukları riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (62).

Mevcut kanıtlar, birçok antidepresanın, özellikle de SSRI'ların kullanımının, anneyi tedavi edilmemiş depresyon veya anksiyete bozuklukları risklerine maruz bırakmaya kıyasla olumlu olduğunu göstermektedir (63).

Aynı şekilde, risk/yarar dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi anne emzirirken de gözetilmelidir. Kognitif davranışçı tedavi ile eş zamanlı ilaç tedavisi alternatif olarak düşünülmelidir (62).

SONUÇ

Anksiyete bozuklukları kavramı ilk olarak 2000'li yıllarda yoğun bir şekilde gündeme gelmiştir. SSRI ve SNRI'ların kullanıma girmesi ve bu alanda klinik çalışmaların başlaması yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi ile başlayıp diğer alanlara da genişlemesi önemli aşamalar arasında sayılabilir. Ancak 2010 yılı sonrasında bu endikasyonların alınması ile yayınlanan randomize kontrollü çalışmalarda da ani bir kesilme gözlenmiştir.

Tüm anksiyete bozukluklarında, farmakoterapi birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilir, hastanın tercihinine bağlı olarak psikoterapi tedavi başarısını optimize etmek için düşünülebilir. Psikoterapi ve antidepresanlar, anksiyete bozukluklarının akut tedavisinde büyük ölçü-

de tamamlayıcı etkinliğe sahiptir ve birçok hasta psikoterapiyi tercih etmektedir. Hasta kaygıyı veya buna bağlı sıkıntıyı tolere edemiyorsa, ilaçlar bazen psikoterapiden önce veya psikoterapiyi beklerken kullanılır. İdeal tedavi kişiye göre ayarlanmalıdır ve hem psikoterapi hem de farmakoterapinin bir kombinasyonunu içerebilir.

İlaçlar, benzodiazepinlerde olduğu gibi anında rahatlama veya antidepresanlarda olduğu gibi daha uzun süreli remisyon sağlayabilir. Benzodiazepinler düşünülüyorsa, tolerans ve bağımlılığın gelişmesini önlemek bir aya kadar kısa süreli ve etkili en düşük dozda reçete edilmelidir. SSRI'lar ve SNRI'ler gibi antidepresanlar daha uzun süreli kontrol sağlayabilir ancak semptomların başlangıçta kötüleşmesine neden olabilir, bu nedenle dikkatli bir şekilde başlanmalıdır. Pregabalin, YAB için uygun bir alternatiftir ve sosyal anksiyete bozukluğunda ortaya çıkan bir kanıt tabanına sahiptir. Hangi tedavi stratejisi kullanılırsa kullanılsın, semptom iyileşmesi, yan etkiler ve uyum için yakın takip gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, et al., Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2012;21(3):169-184.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655-679.
3. Chisholm D, Sweeney K, Sheehan P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(5):415-424.
4. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(3):327-335.
5. Angst J, Gamma A, Baldwin DS, Ajdacic-Gross V, Rossler W. The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(1):37-45.
6. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD – a consensus statement. Part I: neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry.* 2016;17(5):321-365.
7. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry.* 2017;18(3):162-214.

8. Moller HJ, Bandelow B, Bauer M, et al. DSM-5 reviewed from different angles: goal attainment, rationality, use of evidence, consequences-part 1: general aspects and paradigmatic discussion of depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(1):5-18.
9. World Health Organization. ICD-11 Beta Draft. World Health Organization; 2017. <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/f/en> Accessed February 17, 2017.
10. Bandelow B. Comparison of the DSM-5 and ICD-10: panic and other anxiety disorders. *CNS Spectr*. 2017;1-3.
11. Moller HJ, Bandelow B, Volz HP, Barnikol UB, Seifritz E, Kasper S. The relevance of 'mixed anxiety and depression' as a diagnostic category in clinical practice. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(8):725-736.
12. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):28-37.
13. Baldwin DS, Gordon R, Abelli M, et al. The separation of adult separation anxiety disorder. *CNS Spectr*. 2016;21(4):289-294.
14. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55.
15. Bandelow B, Broocks A, Pekrun G, et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(5):174-181.
16. Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1987;22:141-173.
17. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(5):363-373.
18. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77-84.
19. Alonso J, Lepine JP, ESEMeD/MHEDEA 2000 Scientific Committee. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry*. 2007;68(suppl 2):3-9.
20. Smolders M, Laurant M, Verhaak P, et al. Adherence to evidencebased guidelines for depression and anxiety disorders is associated with recording of the diagnosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):460-469.
21. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014;28(5):403-439.
22. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248-312.
23. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9665): 746-758.
24. Muscatello MR, Spina E, Bandelow B, Baldwin DS. Clinically relevant drug interactions in anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(3):239-253.
25. Stahl MM, Lindquist M, Pettersson M, et al. Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;53(3-4):163-169.
26. Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*. 2005;24(3):205-214.
27. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:883-892.
28. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(11):1275-1286.
29. Stahl SM. Don't ask, don't tell, but benzodiazepines are still the leading treatments for anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9):756-757.
30. Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med*. 1993;328:1398-1405.
31. Nelson J, Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. *Canadian Society for Clinical Pharmacology*. *Can J Clin Pharmacol*. 1999;6(2):69-83.
32. Schweizer E, Rickels K, De Martinis N, Case G, Garcia-Espana F. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol Med*. 1998;28(3):713-720.
33. Rickels K. Benzodiazepines in the treatment of anxiety. *Am J Psychother*. 1982;36(3):358-370.
34. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(27-28):473-480.
35. Berney P, Halperin D, Tango R, et al. A major change of prescribing pattern in absence of adequate evidence: benzodiazepines versus newer antidepressants in anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull*. 2008;41(3):39-47.
36. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, post traumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014, 14 (Suppl 1): S1.
37. Andrews G, Bell C, Boyce P, Gale C, Lampe L, Marwat O, Rapee R, Wilkins G. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Aust NZJ Psychiatry* 2018; 52(12): 1109-72.
38. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, Christmas DM, Davies S, Fineberg N, Liddle N, Malizia A, McCrone P, Nabarro D, O'Neill C, Scott J, van derWee N, Wittchen HU. Evidence based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-

- compulsivedisorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014; 28(5): 403-39.
39. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation treatment of anxiety, obsessive-compulsive and pharmacological post-traumatic stress disorders-first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9(4): 248-312.
 40. Van Apeldoorn FJ, Van Hout WJJP, Timmerman ME, Mersch PA, den Boer JA. Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. *J Affect Disord* 2013; 150(2): 313-9.
 41. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, Simon NM, Worthington JJ, Emilien G, Tzani E, Salinas E, Whitaker T, Gao B. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 2007; 24(1): 1-14.
 42. Bighelli I, Trespici C, Castellazzi M, Cipriani A, Furukawa TA, and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database* Girlanda F, Guaiana G, Koesters M, Barbui C. *Antidepressants Syst Rev*.
 43. American Psychiatric Association: Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Panic Disorder. 2009.
 44. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults: Management.
 45. Bandelow B, Sagebiel A, Belz M, Görlich Y, Michaelis S, Wedekind D. Enduring effects of psychological treatments for anxiety disorders: meta-analysis of follow-up studies. *Br J Psychiatry* 2018; 212(6): 333-8.
 46. Quagliato LA, Cosci F, Shader RI, Silberman EK, Starcevic V, Richard Balon R, Dubovsky SL, Salzman C, Krystal JH, Weintraub SJ, Freire RC, Nardi AE, International Task Force on Benzodiazepines. Selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines in panic disorder: a meta-analysis of common side effects in acute treatment. *J Psychopharmacol* 2019; 33(11): 1340-51.
 47. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebocontrolled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(11): 884-95.
 48. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: Somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(8): 293-301.
 49. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, Londborg PD, Bielski RJ, Zimbroff DL, Davidson JR, LiuDumaw M. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebocontrolled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160(3): 533-40.
 50. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32(1): 49
 51. Bandelow B, Reitt M, Rover C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(4):183-192.
 52. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(3):250-258.
 53. Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, Loft H, Boulenger JP. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1270-1278.
 54. Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(12):1111-1118.
 55. Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, et al. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(9):673-681.
 56. Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, et al. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(1):11-24.
 57. Yoshinaga N, Matsuki S, Niitsu T, et al. Cognitive behavioral therapy for patients with social anxiety disorder who remain symptomatic following antidepressant treatment: a randomized, assessor-blinded, controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2016;85(4):208-217.
 58. Hall J, Kellett S, Berrios R, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for generalized anxiety disorder in older adults: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(11):1063-1073.
 59. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2753-2766.
 60. Committee on Safety of Medicines (2014). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs): use and safety. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).
 61. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2397-2407.
 62. Oyeboode F, Rastogi A, Berrisford G, et al. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther*. 2012;135(1):71-77.
 63. Muzik M, Hamilton SE. Use of antidepressants during pregnancy? What to consider when weighing treatment with antidepressants against untreated depression. *Matern Child Health J*. 2016;20(11):2268-2279.