



Sosyal Anksiyete Bozukluğu, Özgöl Fobi ve FARMAKOLOJİK TEDAVİLERİ

Prof. Dr. Mesut ÇETİN

**GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri
Klinięi-İstanbul**

Anksiyete Sempozyumu,
ANTALYA, 2002

SAB Epidemiyolojisi

- **Nokta Prevalansı: 1%-2%**
- **Hayatboyu prevalansı %13'e kadar çıkar, ve toplumun 1/3'nü şöyle veya böyle etkiler.**
- **ABD'de depresyon, alkol bağımlılığından sonra üçüncü sırada yer alır.**
- **Toplumun en az %50'sinde topluluk karşısında konuşma kaygısı vardır. (Myers et al. 1984).**



ÖNEM

- SAB, sosyal ve mesleksel bozulmanın yanında yüksek oranda madde kötüye kullanımı, anksiyete, depresyon ve yeme bozukluklarıyla **komorbid** olması giderek önemini artırdı.

Zamorski MA, Ward RK. Social anxiety disorder: common, disabling, and treatable. J Am Board Fam Pract 2000 Jul-Aug;13(4):251-60



Madde bağımlılığı olan 425 kişide komorbid bozuklukların hayat boyu prevalansı :

- 64% alkol kötüye kullanımı/ bağımlılığı,
- 44% Antisosyal KB,
- **39% Fobik Bozukluklar,**
- 24% major depresyon,
- 12% distimi,
- 10% GAB.
- Compton WM 3rd, Cottler LB, Phelps DL, Ben Abdallah A, Spitznagel EL. Psychiatric disorders among drug dependent subjects: are they primary or secondary? Am J Addict 2000 Spring;9(2):126-34



SAB Ayırıcı Tanı:

- SAB'da PB 'dan farklı olarak yalnızken ve gece PA ve dispne görülmez.
- AKB ,
- Paranoid Kişilik veya Bozukluk,
- OKB,
- PTSB,
- Ayrılık anksiyetesi.

(Liebowitz et al. 1985, Hofmann et al. 1995).

SAB'un Farmakolojik Tedavisi

- Anksiyolitik olarak kullanılan en eski madde etil alkoldür.
- Son zamanlara dek, geliştirilen anksiyolitikler de hep temel beyin biyokimyası bilinmeden ampirik olarak kullanılmıştır.
- Ancak 1980'lerden sonra nörotransmitterlerin keşfiyle beraber yeni yeni ilaçların ortaya konduğu (önce antidepresan ve antipsikotikler ve daha sonra da antikonvulsif ve ve anksiyolitikler) bir çığır açılmıştır.
- Zamanla anksiyete bozuklukları ve mizaç bozukluklarının komorbid olduğunun görülmesi ve aynı nörotransmitterlerden etkili ilaçlara cevap vermeleri nedeniyle, başlangıçta antidepresan olarak piyasaya verilen bir çok ilacın aynı zamanda anksiyete bozukluklarına da yararlı olduğu anlaşılmıştır.



SAB tedavisinde sırasıyla:

- SSRI'ler,
- Benzodiazepinler,
- MAOI'leri,
- Beta-blokerler,
- Antikonvülzanlar (gabapentin, pregabalin ve valproat),
- Yeni nesil antidepresanlar (venlafaksin, bupropion ve nefazadon) kullanılmıştır.



SSRI'ler:

- Paroksetin,
- fluoksetin,
- sertralin,
- Fluvoksamin
- SAB tedavisinde, gerek açık ve gerekse plasebo kontrollü çift-kör çalışmalarda etkili bulunmuşlardır.
(Marshall and Schneier 1996).

Paroksetin:

- SSRI'lerden en çok paroksetin'le ilgili çalışma vardır: Lydiard RB ve ark.ları 20, 40, or 60 mg/gün paroksetin veya plasebo verilen çok uluslu (U.S.A., Canada, Europe, and South Africa) 861 SAB'lu hastaya 12 hafta tedavi sırasında: CGI-i, ve Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) Total Score kullanarak incelemişler ve sonuçta:
- % 45-66 paroksetin alan hastanın CGI skorlarından çok iyi cevap verdiği ve paroksetin'in plasebodan etkili olduğu anlaşılmıştır.
- Bu çalışmada SAB için paroksetin'in etkili dozunun 20 mg / gün 'de başladığı ve çoğu hastada ranjin 20-50 mg/gün olduğu sonucuna varılmıştır.
- Lydiard RB, Bobes J. Therapeutic advances: paroxetine for the treatment of social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2000;11(3):99-104
- Benjamin J, Ben-Zion IZ, Karbofsky E, Dannon P. Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Apr;149(2):194-6

Paroksetin:

Çok Merkezli, 12 hafta süreli, çift-kör, fix-doz ve plasebo kullanılan 384 hastanın paroksetin 20 (N = 97), 40 (N = 95), veya 60 mg (N = 97), veya plasebo (N = 95) / gün dozunda verilmiş:

Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS ve CGI kullanılmış, 20 mg/gün dozda sosyal anksiyete, sosyal ilişkilerden kaçınma davranışında, sosyal yetersizlikte, ve genel olarak klinik durumda plasebodan daha etkili bulunmuştur.

Liebowitz MR, et al J Clin Psychiatry 2002 Jan;63(1):66-74



Sertralin:

- Sertralin erişkinlerdeki (Schneier FR.2001) ve çocuklardaki (Compton SN ve ark.2001) SAB tedavisinde etkili bulunmuştur.

- Schneier FR. Treatment of social phobia with antidepressants. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 1:43-8; discussion 49
- Compton SN, Grant PJ, Chrisman AK, Gammon PJ, Brown VL, March JS. Sertraline in children and adolescents with social anxiety disorder: an open trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001 May;40(5):564-71



Fluvoksamin:



Fluvoksamin randomize, çift-kör 100 to 300 mg/gün dozlarda ve 6 - 10 haftalık bir çalışmada hem OKB ve hemde SAB belirtilerini plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır.

- Figgitt DP, McClellan KJ. Fluvoxamine. An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. *Drugs* 2000 Oct;60(4):925-54



Sitolapram:

Tablo-: SSRI Grubundan Başlıca İlaçların Farmakokinetik Farklılıkları

Parametreler	Fluoksetin	Fluvoksamin	Paroksetin	Sertralin	Sitalopram
Başlangıç dozdan pik konsantrasyona ulaşma (saat)	4-8	2-8	3-8	6-10	4-8
TEK DOZ Eliminasyon yarı ömrü (saat)	1.9 gün	15 saat --	10 saat ---	26 saat	33 saat
Aktif Metaboliti Eliminasyon yarı ömrü (saat)	Norfloksetin'in 16 güne kadar	-	-	desmetil sertralin 2-4 gün	Desmetil- Sitalopram 2-4 gün

Tablo-: SSRI Grubundan Başlıca İlaçların Farmakokinetik Farklılıkları

Parametreler	Fluoksetin	Fluvoksamin	Paroksetin	Sertralin	Sitalopram
MULTİPL DOZDA YARI ÖMÜR	5.7 gün	22 saat	21 saat	26 saat	33 saat
TEK DOZ / MULTİPL DOZDA YARI ÖMÜR DEĞİŞİKLİĞİ	%300	%50	%200	----	----
Protein bağlanma (%)	95	77	95	>97	88
Plazma karalılık durumu (günler)	14-28	10	4-14	10-14	7-10
Aktif metabolitler	Norfloksetin	-	-	Desmetil - sertralin	Desmetil-sitolapram
CYP 450	2D6 - 2C19	1A2-2C19-3A4	2D6	2D6(hafif) 3A4	Başlangıçta 2C19 daha sonra 2D6(hafif)
Doz(mg/gün)	(20-80)	(50-200)	(20-60)	(50-200)	(20-60)

Tablo-: SSRI Grubundan Başlıca İlaçların Farmakokinetik Farklılıkları

Parametreler	Fluoksetin	Fluvoksamin	Paroksetin	Sertralin	Sitalopram
ETKİLEŞTİĞİ İLAÇLAR	Desipramin↑ Karbamazepin↑ Diazepam↑ Haloperidol↑ TSA'lar↑ Fenitoin↑	Antipirin↑ Propranolol↑ TSA'lar↑ Warfarin↑ Terfenadin↑ Ketokonazol↑ Astemizol (hismanal) ↑ Alprazolam↑ Diazepam↑ Teofilin↑ Klozapin↑ Metadon↑ Diltiazem↑ Etanol↑	Fenitoin↑ Simetidin↑ Haloperidol↑ TSA'lar↑ Warfarin↑	Diazepam↑ Warfarin↑ Simetidin↑	Diazepam↑

Tablo-: SSRI Grubundan Başlıca İlaçların Farmakokinetik Farklılıkları

Parametreler	Fluoksetin	Fluvoksamin	Paroksetin	Sertralin	Sitalopram
ETKİLEŞTİĞİ İLAÇLAR	Desipramin↑ Karbamazepin↑ Diazepam↑ Haloperidol↑ TSA'lar↑ Fenitoin↑	Antipirin↑ Propranolol↑ TSA'lar↑ Warfarin↑ Terfenadin↑ Ketokonazol↑ Astemizol (hismanal) ↑ Alprazolam↑ Diazepam↑ Teofilin↑ Klozapin↑ Metadon↑ Diltiazem↑ Etanol↑	Fenitoin↑ Simetidin↑ Haloperidol ↑ TSA'lar↑ Warfarin↑	Diazepam↑ Warfarin↑ Simetidin↑	Diazepam↑

Tablo-: SSRI Grubundan Başlıca İlaçların Farmakokinetik Farklılıkları

CYP Enzimi	Fluoksetin	Fluvoksamin	Paroksetin	Sertralin	Sitolapram
1 A 2	Nadiren	Belirgin	Nadiren	Nadiren	Nadiren
2 C 9	?	?	Önemsiz	Önemsiz	?
2C 19	Orta	Belirgin	?	Önemsiz	?
2D 6	Belirgin	Önemsiz	Belirgin	Hafif	Hafif
3A 3/4	Hafif	Hafif	Nadiren	Nadiren	?

Tablo-: SSRI Grubundan Başlıca İlaçların Yanetki Farklılıkları

FLUOKSETİN	FLUVOKSAMİN	PAROKSETİN	SERTRALİN	SİTALOPRAM
-sinirlilik	-Bulantı	Cinsel disfonksiyon	Cinsel disfonksiyon	-Bulantı
-Ajitasyon	-Uykuluk	Sık idrar	-Tremor	Asteni/yorgunluk
-Anksiyete	-kabızlık	Asteni/yorgunluk	-Ağız kuruluğu	-Baş dönmesi
-Solunum şikayetler	-Anoreksi	-Baş dönmesi	-Karın ağrısı, diyare	-Baş ağrısı
-Baş ağrısı	-Dispepsi	-Terleme	-Gecikmiş veya Anejakülasyon	-Cinsel fonksiyon bozukluğu
-Cinsel fonksiyon bozukluğu	-Uyku bzoukluğu	-Midriyazis	-Akatizi	
-Azalmış glukoz konsantrasyonu	-Cinsel disfonksiyon	-Kabızlık	-Distoni	
	-Baş ağrısı	-Somnolans	-Midriyazis	

SSRI KESİLME SENDROMU

■ 1 Somatik belirtiler: 2-Psikolojik belirtiler :

- vertigo,
- başdönmesi,
- ataksi,
- bulantı,
- kusma,
- yorgunluk,
- letarji,
- miyalji,
- pareteziler,
- tremor,
- insomni,
- migrene benzer ağrılar
- yanında

- anksiyete,
- ajitasyon,
- irritabilite,
- overaktivite,
- depersonalizasyon,
- dikkat eksikliği,
- mizaç çökkünlüğü,
- konfüzyon,
- bellek bozuklukları,
- canlı rüyalar görülebilir.
- *Kısa yarı ömürlü paroksetin, sertralin fluvoksamin ve sitalopram'da ve yine proteine bağlı olmayan venlafaksin ve paroksetinde bu etkiler daha çabuk başlar. Eğer bu ilaçlar kesilecekse, aniden kesilmemelidir*

Anksiyete Sempozyumu, 2002



2. NEFAZODON

Trazodon'a kimyasal yapısı ile benzer. Uyku ve cinsel fonksiyonları SSRI'lerden daha az etkiler.

Yarı ömrü 2-4 saat (günde iki kere alma zorunluluğu vardır). Aktif metaboliti hidroksinefazodon. 4-5 günde serum kararlılığına ulaşır.

Orta derecede alfa1 reseptörlerini antagonize ettiğinden ortostatik hipotansiyona yol açar.

Kardiyovasküler %5.1 hipotansiyon postural hipotansiyon, bradikardi: MI geçiren, dehidrate ve hipovolemik hastalarla antihipertansif ilaç alanlara verilmemeli.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ :

MAOI leri

Benzodiazepinler

Haloperidol

Propanolol

3.VENLAFAKSİN

- Serotonin + NE reuptake inhibitörü- zayıf dopamin reuptake inhibitörü. **CYP 2D6** üzerinden metabolize olur. Aktif metaboliti **o-desmetil venlafaksin**.
- İmipramin ve fluoksetinden etkili bulunmuştur. İki hafta içinde etkisi başlamaktadır. Ciddi depresif hastalarda hızlı etkisi nedeniyle tercih edilmelidir (Dextroamfetaminin antidepresan etkisi 1 hafta içinde ; EKT'nin 1 saat içinde başlar).
- Diğer antidepresanlara cevap vermeyen hastalarda da etkilidir. **GAB için de FDA onayı almıştır**. OKB, panik , kronik ağrı noröpatik ağrı ve yetişkinlerdeki dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda yararlı olabileceğine ilişkin bulgular vardır.

VENLAFAKSİN'İN YAN ETKİLERİ:

	%
■ Bulantı	37
■ Somnolans	23
■ Ağız kuruluğu	22
■ Başdönmesi	19
■ Sinirlilik	13
■ Kabızlık	15
■ Asteni	12
■ Anormal ejakulasyon veya orgazm	12
■	
■ Günde 300mg ve daha yüksek dozlarda kanbasıncı 7.2 mmHg artırdığı bildirilmiştir.	
■ CYP 3A4 üzerinden metabolize olan ilaçlarla etkileşir. Cimetidin ve MAOI'leri ile birlikte verilmemelidir.	

4.BUPROPION

- **Bupropion-SR (200 ve 400 mg/gün (ort: 366 +/- 68 mg/gün) 'la yapılan 18 SAB olan hastanın katıldığı, 12 haftalık , açık ve fleksibl dozlu bir çalışmada, (CGI-I) and the Brief Social Phobia Rating Scale (BSPS) ölçekleri kullanılmış ve Bupropiron-SR SAB tedavisinde etkili bulunmuştur.**
- Emmanuel NP, Brawman-Mintzer O, Morton WA, Book SW, Johnson MR, Lorberbaum JP, Ballenger JC, Lydiard RB. Bupropion-SR in treatment of social phobia. *Depress Anxiety* 2000;12(2):111-3

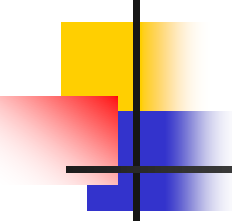
5. MAOI'leri

- *Fenelzin* SAB'da SSRI'ler kadar etkili olduğu bulunurken, (*RIMA*) reverzibl MAO-A inhibitörü, *brofaromin* keza SAB'da SSRI'ler kadar etkili olduğu; halbuki *moclobemid'in* daha az etkili olduğu bildirilmiştir.
- *Blanco C, Antia SX, Liebowitz MR.* Pharmacotherapy of social anxiety disorder. Biol Psychiatry 2002 Jan 1;51(1):109-120
- Başka bir çalışmada ise MAOI'lerinin , SAB tedavisinde SSRI'ler kadar etkili olmadığı bildirilmiştir.
- van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ. The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials. 19: Int Clin Psychopharmacol 2000 Aug;15 Suppl 2:S15-23



MAOI'leri:

- SAB'lu 74 hastaya **fenelzin**, atenolol ve plasebo, fenelzin atenolol ve plaseboya üstün bulunurken; atenolol ve plasebo'nun birbirlerine üstünlüğü saptanmamıştır (Liebowitz et al. 1992).
- **Alprazolam**, **fenelzin** ve plasebo SAB'lu 45 SAB'lu hastaya randomize 23 hafta süreyle verilmiş ve alprazolam veya fenelzin verilen gruplarda the clinician-rated Work and Social Disability Scale ile daha iyi sonuçlar alınmıştır. (Uhde et al. 1991).
- **Moclobemide**, bir reverzibl MAOI, hemen hemen fenelzin'e eşdeğer ve plasebo'dan daha üstün bir etkinlik göstermiştir. (Versiani et al. 1992)

- 
- **II.BENZODİAZEPİN GRUBU İLAÇLAR**
 - GABA A reseptörü üzerinden etkilidirler. Ayrıca iki tip Benzodiazepin reseptörü bulunmaktadır.
 - BZ1 reseptörleri-uyku ile ilgilidir.
 - BZ2 reseptörleri, biliş, bellekle , motor kontrolla ilgilidirler.
 - Yan Etkiler :
 - Sedasyon
 - Akatizi
 - Amnezi
 - Hiporefleksi
 - Bağımlılık !
 - Kısa ömürlüler daha çabuk bağımlık yapar (triazolam gibi)



BENZODİAZEPİNLER:

- Yüksek potensli BZS, özellikle **alprazolam** (CRF üzerinden de etkilidir) ve **klonazepam**, SAB belirtilerini yatıştırdığı bildirilmiştir. Ancak bağımlılık riski yüzünden çok dikkatli kullanılmaları gerekir!
- (Lydiard et al. 1988; Reiter et al. 1990).
- (Davidson et al. 1991).



■ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

■ *(BZD Kan düzeyini artıranlar)*

- Cimetidin Nefazodon
- Disulfram Fluvaksamin
- İsoniazid Östrojen
- Fenitoin
- Digoxin
- Klozapin
- Karbamazepin ise BZD kan düzeyini düşürür.

■ III. BUSPIRON

- Azasprinone grubu bir ilaçtır. 5-HT1A üzerinden etkilidir. Daha az olarak da 5-HT2A ve D2 reseptörlerini de etkiler. Etkisi 2-3 hafta sonraa başlar. 15-30 mg/gün kullanılır.
- Yaygın anksiyete bozukluğunda faydalıdır. Sedasyon, bağımlılık, performans düşüklüğü ve çekilme belirtileri yapmaz.
- Haloperidol ve MAOI'leri ile etkilidir. MAOI'leri kullanılıyorsa (2) hafta ara verilmelidir.



BUSPİRON:

- Kontrolsüz bir çalışmada: **bupiron** 60 mg/gün, dozuna kadar çıkılmış ve SAB belirtileri üzerine etkili bulunmuştur.(Liebowitz et al. 1991). Buna karşın, kontrollü bir çalışmada bupiron'un ekspojuer terapiye katkısı olmadığı da bildirilmiştir.(Clark and Agras 1991).

■

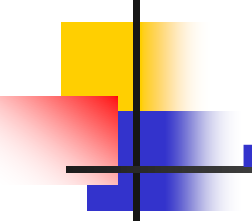
IV. Antikonvulzanlar:

- Birer GABA analogu olan antikonvulzanlardan **gabapentin** ve **pregabalin** çift-kör plasebo kontrollu çalışmalarda SAB üzerine etkili bulunmuşlardır.
- Diğer yandan açık ve az sayıda denekle yapılan bir çalışmada da **valproik asid** de SAB üzerine etkili bulunmuştur.
- Jefferson JW.
Benzodiazepines and anticonvulsants for social phobia (social anxiety disorder). J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 1:50-3



V.BETA BLOKERLER:

- **Pindolol**'la ilgili 15 mg/gün dozunda pindolol ve çift-kör placebo 4 hafta süreyle paroksetin tedavisine eklenmiş. Sonuçta pindololün SAB tedavisinde etkili olmadığı anlaşılmıştır.
- Stein MB, Sareen J, Hami S, Chao J. Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Psychiatry* 2001 Oct;158(10):1725-7

- 
- **Beta-Blokerlerle** SAB tedavisinden değişik sonuçlar alınmıştır. Bu ilaçlar genellikle performans kaygısı, (Liebowitz et al.1991).
 - **Propranolol** için aktiviteden bir saat önce 10-40 mg alınması sempatik sistemin aktivasyonu sonucu oluşan belirtileri (terleme, titreme, çarpıntı v.b. azalttığı dolayısıyla korku ve kaygı düzeyini düşürdüğü iddia edilmiştir. (Liebowitz et al.1992)
 - Propranolol'a karşın **atenolol**'ün SAB belirtileri üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (Liebowitz et al.1992).
 - Propranolol ve plasebo kullanılarak yapılan küçük ama kontrollü bir çalışmada ise, propranolol'ün de SAB belirtileri üzerine etkili olmadığı savunulmuştur (Falloon et al. 1981).



TEDAVİ SÜRESİ:

Paroksetin verilen 86 SAB olan hasta **32 ay** süreyle takip edilmiştir.

Sonuçta 1/3'den fazla hastada semptomların hala devam ettiği görülmüştür.

- Allgulander C, Nilsson B. A prospective study of 86 new patients with social anxiety disorder. Acta Psychiatr Scand 2001 Jun;103(6):447-52

■ İLAÇ ETKİLEŞMELERİ:



CYP1A

- **Fluvoksamin** bu enzimin güçlü bir inhibitörüdür ve fluvoksamin bu özelliği ile diğer SSRI'lerinden farklılık göstermektedir(7,18). **Asetaminofen, fenasetin, kafein ve teofilin'in** metabolizmasında rol oynar.
- **Haloperidol ve klozapin** gibi antipsikotikler fluvoksamin ile birlikte kullanıldığında bu antipsikotiklerin serum konsantrasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir(7,18).
- **Sigara kullanımı, kömürde pişmiş gıdalar ve lahana yenmesi** bu enzimi induksiyona uğratmaktadır(7,18).





- İLAÇ ETKİLEŞMELERİ:

- CYP 2C9

- ~~Fluvoksamin, sitalopram(oxidation = 2C19), fluoksetin.~~

- fenitoin, diazepam ve moklobomid'in metabolizmasında rol oynar.

- SSRI'leri ile birlikte diazepam veya fenitoin kullanıldığında diazepam ve fenitoin düzeylerinde artış görülebilmektedir(7,18).

- Warfarin de 2C9 tarafından metabolize edilmektedir. SSRI'leri ile birlikte warfarin kullanıldığında protrombin zamanının uzayabileceği ve kanamalara yol açabileceğinden hasta dikkatle izlenmelidir(7,18).

■ İLAÇ ETKİLEŞMELERİ:

■ CYP 2C19

- İmipramin, klomipramin ve amitriptilin bu enzim yoluyla demetilize olmaktadır. Fluvoksamin, fluoksetin, sitalopram, fenitoin, moklobemid ve diazepam bu enzim tarafından metabolize edilmektedir.
- Fluvoksamin ve fluoksetin TSA'ların ve diazepamın kan düzeylerini artırır(7,18).

■ CYP 2D6

- Psikiyatrik ilaçları en yakından ilgilendiren izoenzimdir.
- CYP 2D6 enzimi, haloperidol için de önemlidir. Zayıf CYP 2D6 metabolize edenlerle güçlü CYP 2D6 metabolize edenler karşılaştırıldığında, zayıf metabolize edenlerde haloperidol ve onun indirgenmiş aktif metabolitinin plazma düzeyleri (YAN ETKİLER DE) çok fazla (1- 6 kat) bulunmuştur.
- Sarı ve siyah ırkta beyaz ırka göre zayıf metabolize ediciler daha fazla bulunmuştur.
- Bu enzimle metabolize olan ilaçlarla, bu CYP 2D6 enzimini inhibe eden ilaç birlikte verildiğinde kolay metabolize eden kişiler, zayıf metabolize ediciye dönüşmektedir. Kolay metabolize edicilikten zayıf metabolize ediciye dönüşüm inhibitör ajanın enzim üzerine olan etkisi, inhibitörün dozu ve tedavinin süresiyle bağlantılıdır

CYP 2D6

- Amitriptilin, klomipramin, desimipramin ve imipramin
- Fluvoksamin ihmal edilebilir düzeyde, sitolapram hafif düzeyde ve **diğer tüm SSRI'leri Fluoksetin, paroksetin, N-desmetil-sitalopram CYP 2D6'nın güçlü inhibitörleridir.**
- Diğer antidepresanlar: Maprotilin, venlafaksin, nefazon'un Mc ppp metaboliti, ve trazodon.
- Kinidin ise CYP 2D6'nın en güçlü inhibitörüdür..
- Antipsikotikler : haloperidol, perfenazin, risperidon, zuclopenthixol, thioridazine.
- Beta- Blokerler : Labotelol, alprenolol, bufarolol, penbutolol, metoprolol, prapranolol,
- Opiatlar : Kodein, methadone, dextrometorfan, oksikodon, hidrokodon, etilmorfin. Kodeinin morfine dönüşümü CYP 2D6 ile bağlantılıdır. 2D6 inhibe edildiğinde kodeinin analjezik etkinliği kaybolmaktadır.).

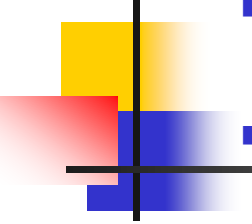




- CYP 3A4

- Karbamazepin, alprazolam, midazolam triazolam ve

- bazı antidepresanlar (bupropion, amitriptilin (keza 2C9, 2C19), imipramin (keza 1A2), klomipramin, , nefazodon- (keza bir inhibitördür), fluvoksamin, sertralin, trazodon, fluoksetin - (keza bir inhibitördür), O-desmetil venlafaksin)'in ve sedatif-hipnotiklerden zolpidem, alprazolam, klonazepam, diazepam, midazolam,
- triazolam, bromazepam, diazepam (keza 2C19), desmetildiazepam (fakat temel olarak 2C19) metabolizmasını CYP 3A4, sağlamaktadır.

- 
- **CYP 3A4(devam)**
 - **Ketakonazol** ile bu enzimin inhibe olması terfenadin düzeyini çok arttırmakta ve yüksek düzeyde metabolize olmamış terfenadin QT uzaması ve ventriküler aritmilere yol açabilmektedir.
 - **Fluoksetin, terfenadin** birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.
 - **Simetidin ve greyfurt suyu** bu enzimi güçlü olarak inhibe etmektedir.
 - **Nefazodon ve fluvoksamin bu enzimi belirgin inhibe ederler.**
 - **Nefazodon ve fluvoksamin** , terfenadin,astemizol, sisapridle kullanılmamalıdır.
 - Yine **nefazodon**, alprazolam, klonezapam, ve triazolam gibi benzodiazapinlerin kan düzeylerini 3-6 kez artırır.

Tablo :Tipik İlaç- İlaç Etkileşimlerine Örnekler

Tip	Görünüm	Etkilenen İlaç	Neden olan ilaç	CYP Enzimi
Atılımın engellenmesi sonucu ilaç kan düzeyinde artma	Doza bağlı beklenen yan etkilerde artma	Karbamazepin Dextrometorfan Fenitoin Prapranolol Teofilin TSA'lar Warfarin	Eritromisin Paroksetin Fluoksetin Simetidin Fluvoksamin Fluoksetin Fluvoksamin Fluvoksamin	3A 3/ 4 2D6 2C9/ 10 1A2, 3A 3 / 4 1A2 2D6 1A2, 3A 3/ 4 1A2
İlaç kan düzeyinde azalma	Etki kaybı	Disopyramid Oral kontraseptifler Teofilin Propranolol Kinidin Teofilin Warfarin	Fenitoin Karbamazepin Fenitoin Rifampisin Fenobarbital Fenitoin Secobarbital	3A 3/ 4 3A 3/ 4 1A2 3A 3/ 4 3A 3/ 4 1A2 1A2
Bir aktif metabolitin sentezinin engellenmesi	Etki kaybı	Kodein	Paroksetin	2D6
TOKSİK ETKİLEŞİM	BEKLENMEYEN ENTOKSİKASYON	Asetamizol Terfenadin	Ketokanazol	3A 3/ 4



ÖZETLE:

İlaç- ilaç etkileşmesi açısından:
Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ,
nefazodon ciddi ilaç etkileşimlerine
sahiptirler. **Sertralin ve sitalopram**
kısmen güvenli ve **venlafaksin** ise daha
güvenli bir antidepresandır.

ÖZGÜL FOBİ: DIŞÇI KORKUSU:

- Profobol, 18 dışçı korkusu olan hastaya verilmiş ve çok faydalı bulunmuştur.

Girdler NM, Rynn D, Lyne JP, Wilson KE. A prospective randomised controlled study of patient-controlled propofol sedation in phobic dental patients. Anaesthesia 2000 Apr;55(4):327-33



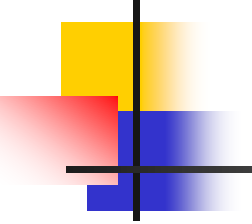
Klostrrofobi:

- MR çekiminde intranasal midazolam faydalıdır.
- Hollenhorst J, Munte S, Friedrich L, Heine J, Leuwer M, Becker H, Piepenbrock S.
Using intranasal midazolam spray to prevent claustrophobia induced by MR imaging. Am J Roentgenol 2001 Apr;176(4):865-8



Psikolojik X Farmakolojik Tedavi?

- Toplam 108 SAB tedavi yazısının meta-analizinde, 11 tedavi yöntemi (wait-list control, plasebo, benzodiazepinler (BDZs), (SSRIs), MAOIs, attention placebo, ekspozur (EXP), kognitif yeniden yapılandırma (CR), EXP + CR, sosyal beceri eğitimi ve gevşeme) karşılaştırılmıştır.
- *Sonuçta uzun süreli ilaç tedavilerine davranışçı terapilerin eklenmesinin prognozu daha iyi yönde etkilediği sonucuna varılmıştır.*
- Fedoroff IC, Taylor S. Psychological and pharmacological treatments of social phobia a meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2001 Jun;21(3):311-24

- 
- **Bilişsel-Davranışçı Terapi (cognitive-behavior therapy=CBT)** SAB tedavisinde farmakolojik tedaviye ek olarak uygulanabilecek en iyi terapidir.
 - SAB'da ilaç tedavisine ek olarak uygulanabilecek terapi türleri aşağıdadır:
 - Sistemik duyarsızlaştırma (systematic desensitization),
 - Sosyal Beceri Eğitimi (social skills training),
 - İmajinal Yüzme (imaginal flooding),
 - Gevşeme Eğitimi (applied relaxation training),
 - Tedrici Maruz Bırakma (graduated exposure),
 - Kaygı İdaresi (anxiety management),
 - (Liebowitz et al.1985), (Heimberg and Barlow 1991).