

denenmeli, dirençli durumlarda, rezidüel belirtilerin kalması halinde güçlendirici ilaç kombinasyonları ve terapiler denenmeli,

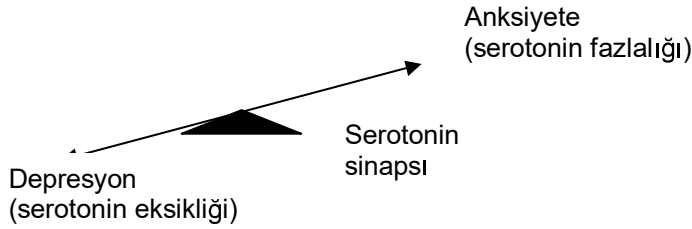
- Tedavinin ilk dönemlerinde anksiyete belirtilerinin antidepresan ilaçlarca uyarılabileceği akıldatılarak tedaviye düşük dozla başlanmalıdır,

- Kısmi yanıt ya da rezidüel belirtilerin görülmesi halinde yüksek doz ya da başka antidepresan kullanılabilir. Hangi ilaçların öncelikle seçileceği konusunda kesin bir görüş birliği yoktur.

Bu konu ile ilgili geçmişteki çalışmaların büyük kısmı trisiklik antidepresanlar (TSA) ile yapılmış olsa da, son yıllardaki çalışmaların büyük çoğunluğu selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile ilgilidir. TSA hem serotonin, hem de norepinefrin geri alımını inhibe eder. Serotonin iletimindeki dengesizliğin olasılıkla depresyon ve anksiyetede rol oynadığı bilinmektedir.

Aşırı serotoninin anksiyeteye, serotonin azlığının ise depresyona yol açtığı ileri sürülmektedir⁶ (Şekil 2). Serotonin dengesizliğini düzelteren bir ilaç olasılıkla bu iki durumu da tedavi edebilir. Özellikle SSRI'lar özgül reseptör alt tiplerini etkileyerek anksiyete bozuklukları ve depresyonda etkili olmaktadır.

Anksiyöz depresyondaki en iyi tedaviyi anlamak için literatürde, belirgin anksiyete belirtilerine sahip depresif hastalarda yapılmış çalışmalar göz önüne alındı. İncelediğimiz çalışmalarda anksiyete skoru çalışmadan çalışmaya değişiyordu. Çalışmalarda genelde Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) ve HAM-D anksiyete/somatizasyon maddeleri ölçü alınarak tedaviye yanıt değerlendirilmiştir. Temel alınacak anksiyete skoru ve ölçekler konusunda şu anda tam bir görüş birliğine varılmış değildir (Tablo 2).



Şekil 2. Anksiyete ve depresyonun serotonin düzeyi ile ilişkisi (Nutt⁶)

Anksiyöz depresyonda tedavi yaklaşımları ile ilgili olarak Nutt ve arkadaşları,⁶ SSRI'ların majör depresyonda TSA kadar etkin olduklarını, özellikle anksiyete belirtileri ön planda olanlarda daha yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Psikişik anksiyetesi yüksek olan hastalarda özkıyım riski arttığı için ilaçların yüksek doz güvenliği de önemlidir. Bu nedenle SSRI'lar daha güvenlidir. Fluoksetin, sitalopram, sertralin ve fluvoksaminin amipriptilin ve imipraminle karşılaştırmalı çalışmalarında aynı etkinlikte oldukları belirtilmiştir. Schatzberg²⁹ fluoksetinin ajite ve panik ataklı depresyonlarda etkin olduğunu belirtmiştir. Yazar fluoksetinin çoğu hasta için başlangıç dozu olan 20 mg/gün dozunda etkin olmasına rağmen, anksiyete belirtileri olan hastalarda doz titrasyonu gerektiğini belirtmiştir.

Fava ve arkadaşları³⁰ yüksek anksiyete (HAM-A anksiyete/somatizasyon faktörü>7) belirtilerine sahip 108 MDB hastasında yaptıkları çalışmada fluoksetin, sertralin ve paroksetini karşılaştırdılar. İlaç etkinliğini HAM-D ve HAM-D anksiyete/somatizasyon skorunu ölçerek değerlendirdiler. Bütün tedavilerde belirgin etkinlik görülmüş, istatistiksel olarak önemli fark gözlenmemiştir.

Yüksek anksiyete düzeyine sahip MDB'ta yeterli idame tedavisi uygulanmadığı takdirde relaps riski daha fazladır. Birçok çalışma fluoksetinin anksiyöz depresyonda etkinliğini göstermesine rağmen çok az çalışma idame tedavisi sonuçlarını değerlendirmiştir. Bu konuyla ilgili olarak Joliat ve arkadaşları³¹ 25 haftalık tedaviyle izledikleri ve HAM-D anksiyete/somatizasyon alt

Tablo 2. Anksiyöz depresyonda ilaç etkinliği ile ilgili yapılan bazı çalışmalar

Yazar	Yıl	Çalışma	N	Karşılaştırılan İlaçlar	Kullanılan Ölçekler	Sonuç
Joffe ve Bagby ²⁸	1993	randomize çift kör	174 MD	fluoksetin klomipramin	HAM-D, BDI, SADS	yüksek anksiyetede tedavi yanıtı yavaş
Tollefson ve ark. ³⁶	1995	randomize çift kör	3183 MD	fluoksetin, TCA, plasebo	HAM-D-21 A/S skoru	anksiyete tedavi yanıtını etkiler
Flicker ve Hakkarainen ³³	1998	çift kör plasebo kontrollü	2000 MD	sitalopram	HAM-D A skoru	sitalopram grubunda anksiyetede hızlı düşme
Fava ve ark. ³²	1998	randomize, çift kör ran.	284 MD	fluoksetin, sertralın, plasebo	HAM-D A/S skoru	iki grupta da ilaç etkinliği aynı
Fava ve ark. ³⁰	2000	randomize	108 MD	fluoksetin, sertralın, paroksetin	HAM-D A/S skoru	üç ilaç da aynı etkinlikte
Ninan ve Rush ¹⁴	2002	çok merkezli 12 hf.lık	681 kronik MD	nefazodon, CBT kombine	HAM-A, HAM-D IDS-SR-30	kr. depresyonda kombine, komorbid anksiyetede etkin
Joliat ve ark. ³¹	2004	randomize, çift kör 25 hf.lık izlem 2 grup	1. grup 298 MD 2. grup 501 MD	fluoksetin	HAM-A, HAM-D A/S skoru	yüksek anksiyetede erken relaps

SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, IDS-SR-30: Depresif Semptomatoloji Ölçeği (özbildirim), MD: Majör Depresyon, HAM-A A/S; M-A Anksiyete/Somatizasyon faktörü, BDI: Beck Depresyon Inventory

faktörüyle değerlendirdikleri çalışmada anksiyete skorları yüksek olan depresif hastaların akut tedaviden sonra yeterli süre antidepresan almalarında relaps riskinin daha fazla olduğunu

Fava ve arkadaşları³² 284 MDB hastasında HAM-D anksiyete/somatizasyon faktörünü baz alarak sertralın, fluoksetin ve paroksetinin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada anksiyete belirtileri yüksek olan ve olmayan gruplar arasında etkinlik farkı olmadığını göstermişlerdir. Flicker ve arkadaşları³³ 2000 hastada yaptığı çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada sitalopramın anksiyete belirtileri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkin olduğunu gösterdiler. Atmış beş yaş üstü 255 anksiyöz depresif hastada Fava ve arkadaşları³² mirtazapin ve paroksetinin etkinliğini karşılaştırıp, 1. ve 2. haftadaki değerlendirmede mirtazapinle tedavi

Anatolian Journal of Psychiatry 2005; 6:177-187

belirtmişlerdir. Ancak, yazarlar bu bulgunun kısmen akut tedaviden sonraki rezidüel belirtilerle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

edilen hastalarda daha fazla yanıt, 28. 42. 56. günlerdeki değerlendirmede anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Anksiyete skorlarındaki değişiklik ise yine her iki grupta da anlamlıydı. Fawcett ve arkadaşları³⁴ sekiz randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın meta-analizinde mirtazapinin anksiyöz depresyonda etkinliği araştırdı. Bu araştırmaların dördünde amitriptilin aktif kontrol olarak dahil edildi. İki ayrı analiz yapıldı: Başlangıçta yüksek anksiyete skoru olanlar (mirtazapin, n=161; plasebo, n=132) ve nonanksiyöz grup (mirtazapin, n=440; plasebo, n=351). Plasebo ile karşılaştırıldığında mirtazapin tedavisinin her iki grupta da ajitasyon ve

anksiyeteyi belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Silverstone ve arkadaşları³⁵ çift kör, plasebo kontrollü 12 haftalık çalışmada venlafaksin ve düzelme görüldü. Daha ilginç yanı venlafaksin tedavisinde HAM-D skorlarındaki azalma daha belirgindi. Bu çalışmada serotonerjik ve noradrenorjik geri inhibisyonun anksiyöz depresyonda daha etkili olabileceği öne sürülmüştür. Anksiyöz depresyon kavramı ve tedavi çalışmalarını gözden geçirdiği bir çalışmada¹³, yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre çift etkili olarak adlandırılan ilaçların SSRI'lara göre anksiyöz depresyonda daha büyük klinik kullanımının olduğu ileri sürülmüştür.

Tollefson ve arkadaşları³⁶ 3183 MD hastasında fluoksetin, TSA, plaseboyu karşılaştırarak anksiyete üzerindeki etkinliğini araştırdılar. Hastalarda anksiyete skorlarının (HAM-A anksiyete/somatizasyon faktörü>7 olanlar) tedaviyi etkilemediği gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda tedavi kararı verirken ilaç toleransının göz önüne alınması gerektiğini belirttiler. Yine benzer şekilde Joffe ve arkadaşları²⁸ 174 depresyon hastasında yüksek ve düşük anksiyete skorlarına göre fluoksetin ve desipraminin etkinliğini araştırdılar. Yüksek anksiyete skorlarına sahip olanların tedaviye daha yavaş yanıt verdikleri gözlemlendi. Ancak bu çalışmada sadece tedavi yanıtına göre hastaların anksiyöz ve anksiyöz olmayan şeklinde ayrılması gerektiği belirtilmiştir.

Bu araştırmalardan görüldüğü üzere, araştırmalarda kullanılan ölçekler ve anksiyete skoru konusunda değişik yaklaşımlar mevcuttur. Silverstone ve Studnitz,¹³ bu tür araştırmalar için HAM-D puanının en az 18, HAM-A skorunun en az 9 olması gerektiğini, tedavi değerlendirilmesinde tedavi sonrası skorun HAM-A, HAM-D için 7 ve daha az olması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu şekildeki standardizasyon gelecekte araştırmalar arasında daha iyi karşılaştırmalar yapılmasını sağlayabilecektir.

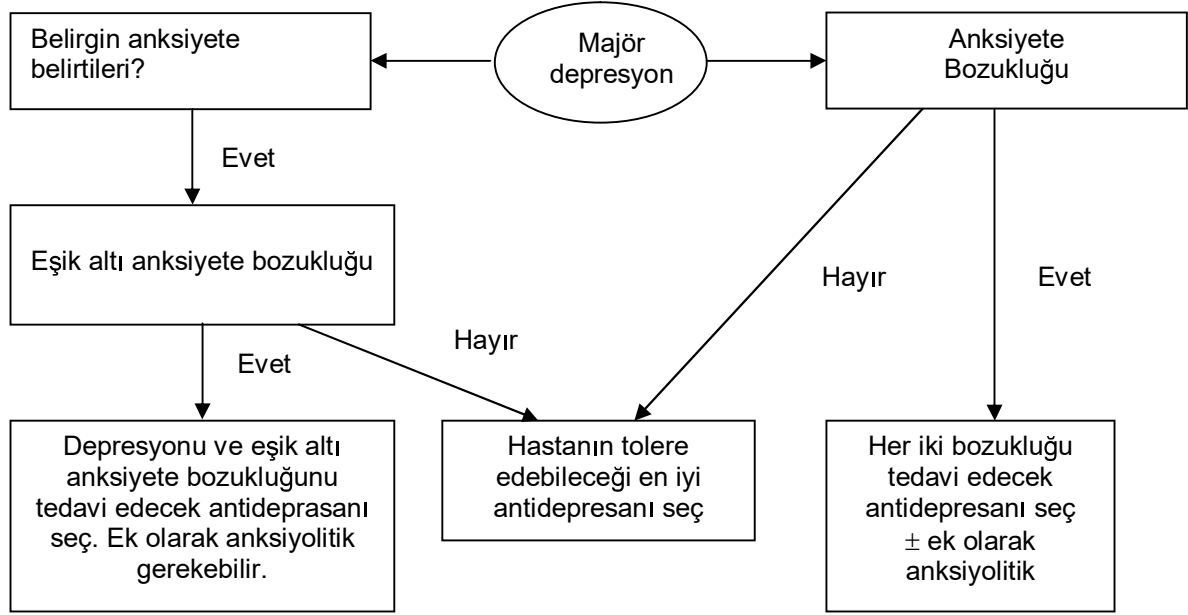
Anksiyöz depresyonda ilaçların güvenilirliği ve tolere edilebilirliği önemlidir. Özellikle psikişik anksiyeteyi artırdığı için erken özkıyım riski nedeniyle yüksek dozun güvenilirliği önemlidir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar anksiyöz depresyonda SSRI'ların tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Buna

fluoksetinin anksiyöz depresyonda etkinliğini araştırdılar. HAM-D skorlarında her iki ilaçla tedavi edilen hastalarda plaseboya göre belirgin rağmen bazı SSRI'ların ajitasyon, sinirlilik artışına neden oldukları bilinmektedir. Otuz dört bin hasta ile yapılan çalışmaların meta-analizinde fluvaksaminin diğer SSRI'larla karşılaştırıldığında sinirlilik, anksiyete ve ajitasyon artışı ile daha az ilişkili olduğu gözlenmiştir.¹³ Bu analizde diğerlerine göre bulantının daha fazla olduğu, fakat özkıyım oranının daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan görüldüğü gibi, depresyon ve anksiyetede serotonerjik sistem etkilendiği için SSRI'ların yeri belirgindir. Etkinlik ve güvenlik göz önüne alındığında SSRI'lar anksiyete belirtileri belirgin olan depresyonda gelecekte önemli rol oynayacaktır.

SONUÇ

Henüz tutarlı araştırmalarla tanımlanmamış olmasına rağmen, anksiyöz depresyon kavramı klinikte kullanılmaktadır. Günümüzdeki kanıtlara dayanıldığında, anksiyöz depresyon kavramı depresyon ölçütlerini taşıyan ve eşik altı anksiyete belirtilerini gösteren hastalar için kullanılmalıdır (hastalar panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, post travmatik stres bozukluğu ölçütlerini karşılamamalıdır). Anksiyete belirtilerinin ön planda olduğu hastalarda tedavi yanıtı daha düşük ve geç, özkıyım oranı daha yüksek, ailesel yüklülük daha fazladır. Buna rağmen, bu kavramla ilgili birtakım problemlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. İki, henüz bu durumu mikst anksiyete depresyon ve komorbid anksiyete ve depresyon bozukluğundan ayıran yeterli kanıt yoktur. İkincisi, bu kavram eşik altı depresif belirtilerin eşlik ettiği anksiyete bozukluğu vakalarını aydınlatamamaktadır. Üçüncüsü, HAM-D ve HAM-A ölçeklerinde kesme değerleri keyfi olarak belirlenmektedir, bu değerlerin özgül olarak duyarlılık ve özgüllüğü bu hastalarda kontrol edilmemiştir. Bu kısıtlayıcı durumlara karşın, bu kavramın klinikte kullanılabileceğini ve gelecekteki çalışmaları uyarabileceğini umuyoruz.

Tedavi açısından bakıldığında, bu yazıda yer alan çalışmalardan görülebileceği gibi, hepsi belli kısıtlılıklar içermektedir. Çalışmalar arasın-



Şekil 3. Anksiyöz depresyonda tedavi stratejisi (Lydiard ve Brawman-Mintzer¹)

da önemli farklar vardır. Tanı ölçütleri, metodoloji, ölçümler, kullanılan araçlar, sonuçların değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler, verilen antidepresan tipi ve dozu değişmektedir. Bazı çalışmalarda plasebo kullanılırken, bazılarında antidepresanlar kullanılmakta, çalışma süreleri değişmektedir. Bu hasta grubunda geniş bir antidepresan spektrumunun hem depresyonu, hem de anksiyeteyi tedavi ettiği saptanmıştır (Şekil 3). Anksiyöz depresyonlu hastalarda karşılaştırmalı çalışmalara bakıldığında, son

yıllardaki çalışmaların büyük kısmı SSRI ile yapılmış olup etkinlikleri ile ilgili olarak daha fazla veriye ulaşılmıştır. Bu görüşten daha farklı olarak Silverstone ve Studnitz¹³ çift etkili olan serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinin yalnız serotonin geri alım inhibitörlerinden daha fazla etkili olduğunu, buna rağmen, bu konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmektedir. Gelecekteki araştırmaların bu konunun aydınlatılmasında yararlı olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Lydiard RB, Brawman-Mintzer O. Anxious depression. J Clin Psychiatry 1998; 59(suppl.18):10-17.
2. BoulengerJP, Lavallee YJ. Mixed anxiety and depression: diagnostic issues. J Clin Psychiatry 1993; 54(Suppl.1):3-8.
3. Küey L, Aydemir Ö. Majör depresyon, anksiyete bozukluğu ve eşanlı durumlarda ayrışan ve örtüşen özellikler-1. Turk Psikiyatri Derg 1996; 7:257-265.
4. Fava GA, Kellner R. Prodromal symptoms in affective disorders. Am J Psychiatry 1991; 148:823-830.
5. Cloninger CR. Comorbidity of anxiety and depression. J Clin Psychopharmacol 1990; 10:43S-46S.
6. Nutt D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. J Clin Psychiatry 1997; 58(Suppl.8):11-16.
7. Clayton PJ. The comorbidity factor establishing the primary diagnosis in patients with mixed symptoms of anxiety and depression. J Clin Psychiatry 1990; 51(suppl.11):35-39.
8. Fawcett J. The detection and consequences of anxiety in clinical depression. J Clin Psychiatry 1997; 58(Suppl.8):35-40.
9. Liebowitz MR. Depression with anxiety and atypical depression. J Clin Psychiatry 1993; 54(Suppl.2):10-14.

10. Clayton PJ, Grove WM. Follow-up and family study of anxious depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1512-1517.
11. Kaya B, Ünal S. Karma anksiyete ve depresyon bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası* 2001; 5:80-88.
12. Hiller W, Zauding M, Bose M. The overlap between depression and anxiety on different levels of psychopathology. *J Affect Disord* 1989; 16:223-23.
13. Silverstone PH, Studnitz E. Defining anxious depression: going beyond comorbidity. *Can J Psychiatry* 2003; 48:675-680.
14. Ninan PT, Rush AJ. Symptomatic and syndromal anxiety in chronic forms of major depression: effect of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:434-441.
15. Clark DA, Beck AT, Beck JS. Symptom differences in major depression, dysthymia, panic disorder, and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:205-209.
16. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991; 103:316-336.
17. Sevinçok L. Yaygın anksiyete bozukluğunda tanı ve eştani sorunları. *Duygudurum Dizisi* 2001; 3:144-151.
18. Boulenger JP, Fournier M. Mixed anxiety and depression: from theory to practice. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl.8):27-34.
19. Zinbarg RE, Barlow DH, Liebowitz M, Street L, Broadhead E, Katon W ve ark. The DSM-IV field trial for mixed anxiety-depression. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1153-1162.
20. Fidaner H, Alkın T. Mikst anksiyete depresyon ve eştani durumlar. *Duygudurum Dizisi* 2001; 4:169-176.
21. Schatzberg AF, Samson JA, Rothschild AJ, Luciana MM, Bruno RF, Bond TC. Depression secondary to anxiety: findings from the McLean Hospital Research Facilities. *Psychiatr Clin North Am* 1990; 13:633-649.
22. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Suppl.30):17-30.
23. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunovac JL. Comorbidity was a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study. *Acta Psychiatr Scand* 1998; (Suppl.393):6-11.
24. Zajecka JM. The effects of nefazodone on comorbid anxiety symptoms associated with depression: experience in family practice and psychiatric outpatients settings. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl.2):10-14.
25. Taneli B, Taneli Y, Taneli T. Depresyon ve anksiyete bozukluklarının birlikte bulunmaları ve psikofarmakolojik tedavi yaklaşımı. *Psikiyatri Dünyası* 2001; 5:115-129.
26. Gibbons RD, Clark CD, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure. *J Psychiat Res* 1993; 27:259-273.
27. Boratav C, Koç A. Anksiyetenin eşlik ettiği depresyon olgularının hepsinde depresif bozukluk olmayabilir: Karşılaştırmalı bir izlem çalışması. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2003; 6:18-26.
28. Joffe RT, Bagby RM. Anxious and nonanxious depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1257-1258.
29. Schatzberg AF. Fluoxetine in the treatment of comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 3:2-12.
30. Fava M, Rosenbaum JF. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. *J Affect Disord* 2000; 59:119-126.
31. Joliat MJ, Schmidt ME, Fava M. Long-term treatment outcomes of depression with associated anxiety: efficacy of continuation treatment with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:373-378.
32. Fava M, Rosenbaum JF, Hoog S, Tepner R, Kopp J. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: safety and efficacy in anxious and non-anxious subgroups. *Biol Psychiatry* 1998; 43:1S-133S.
33. Flicker C, Hakkarainen H. Citalopram in anxious depression: anxiolytic effects and lack of activation. *Biol Psychiatry* 1998; 43:1S-133S.
34. Fawcett J, Barkin RL. A meta-analysis of 8 randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of patients with major depression. *J Affect Disord* 1998; 51:267-285.
35. Silverstone PH, Ravindran A. Efficacy and tolerability of once daily venlafaxine XR vs fluoxetine in depressed outpatients with concomitant anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:22-28.
36. Tollefson GD, Holman SL. Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *J Clin Psychiatry Monograph* 1995; 13:13-22.