

Akut Manide Psikofarmakolojik Tedavi Yaklaşımları

M. Erkan ÖZCAN*

ÖZET

Akut maninin tedavi edilmesi hasta, hastanın ailesi, tedaviyi üstlenmiş olan klinik ve toplum için acil bir tıbbi sorundur. Ancak akut atak tedavi edilirken gözönünde tutulması gereken ikinci önemli konu sürdürüm tedavisinin de gerekli olacaktır. Bu durumda lityumun birinci seçenek ilaç olma özelliği sürmektedir. Akut dönemdeki antimanik etkililikleri bilinen valproat ve karbamazepin, lityum ile birlikte duygudurum düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. Öteden beri manik atak tedavisinin klinik uygulamada vazgeçilmez ilaçları olan klasik antipsikotiklerle birlikte piyasaya ardarda çıkan atipik ya da yeni antipsikotiklerin kullanımı da giderek artmaktadır. Bunlara ek olarak birçok yeni bileşik, özellikle antikonvülzan özellikte, antimanik olarak kullanılmaya adaylardır.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, mani, akut tedavi, duygudurumun düzenlenmesi, psikofarmakoloji.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2000;3:5-13

SUMMARY

Psychopharmacological Treatment of Acute Mania

Treatment during an acute manic episode is essential not only for that period but also it bears so much importance for the sake of the patient, the family, the clinic involved with the treatment and even the society. The second issue is the necessity of maintenance treatment that is compulsory to follow the acute episode. Lithium is still the drug of choice. Other so-called mood stabilizers valproate and carbamazepine are also efficacious.

Traditional antipsychotics are commonly used and atypical antipsychotics have also attracted great interest. Some novel anticonvulsants and other compounds are under investigation for this indication.

Key Words: Bipolar disorder, mania, acute treatment, mood stabilisation, psychopharmacology.

GİRİŞ

Manik, mikst ya da depresif ataklarla seyreden, genellikle hastaneye yatırılmayı gerektiren, ağır, kronik bir hastalık olan bipolar I bozukluğun yaygınlığı %1, mani ile başlama oranı ise %50'nin üzerindedir (Goodwin ve Jamison 1990). Bozukluk sıklıkla erken yaşlarda başladığı halde genellikle yanlış tanı konmakta ve hastalar davranım bozukluğu, şizofreni ya da başka tanılarla izlenmektedirler (Ryan ve Puig-Antich 1986). Tedavi edilmeyenlerde özkıyım ile ölüm oranı %15 civarındadır (Coppen ve ark. 1990). Her ne kadar manik atak kendisini sınırlayan bir özellikte olsa da, gerçeği değerlendirememesi, hiperaktivite ve hiperseksüalite gibi bulgular hastayı zor durumda bırakabilir. Atak sonrasında da işlevsellikte azalma, iş kaybı, boşanma gibi istenmeyen sonuçlar (Altman ve ark. 1989) ve büyük olasılıkla yineleme ile karşılaşılacağı için manik atağın çabuk ve etkin bir biçimde tedavi edilmesi ve sürdürüm tedavisinin planlanması zorunludur.

İlk olarak Cade'nin 1949 yılında yayınladığı makalesi ile lityumun akut manide (orijinal olarak psikotik eksitasyonda) etkili olduğu bildirilmiştir. Cade az sayı-

* Yrd. Doç. Dr. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, MALATYA

da hastadaki gözlemlerine dayanarak bu ilacın mani ve depresyonun hem akut hem de sürdürüm dönemlerinde kullanılabileceğini ileri sürmüştür. Sonraki yıllarda, antidepresan etkili birçok ilacın bulunmasıyla lityumun depresyon tedavisindeki önemi azalmıştır. Ancak akut maninin tedavisinde, aradan geçen 50 yıla karşın, birinci seçenek ilaç halen lityumdur. Bunu izleyen 50 yılda nöroleptikler başta olmak üzere benzodiazepinler, antikonvülzanlar, kalsiyum kanal blokerleri gibi, çeşitli gruplardan ilaçlar ve yaygın olarak da Elektro Konvulzif Terapi (EKT) maninin akut ve sürdürüm dönemlerinin tedavisinde kullanılmıştır (Licht 1998). Hatta son zamanlarda hızlı transkranyal manyetik stimülasyon (rTMS) bile akut maninin tedavisinde denenmektedir (Soares ve Gershon 1999). Ancak bu makalede akut mani tedavisinde öteden beri kullanılmakta olan ilaçlar ile son yıllarda kullanılmasına başlanan yeni ilaçlar gözden geçirilmiş, mani tedavisinde önemli yeri olabilecek diğer tedavi yaklaşımlarına değinilmemiştir.

DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİLERİ

Duygudurumun düzenlenmesi hastanın taşkın ya da çökkün duygulanımının olağana çevrilmesi ve böyle korunması anlamında kullanılmaktadır. Klinik uygulamada çökkün duygulanım genellikle antidepresan ilaçlar, taşkın duygulanım ise duygudurum düzenleyicisi olarak tanımlanan ilaçlar ile düzeltilmektedir. Bir ilaca duygudurum düzenleyicisi denilebilmesi için antimanik ve antidepresan etkinlik göstermesi ve ayrıca profilaktik etki de yaparak atakların sayı ve/veya sıklığını azaltması gerekmektedir (Potter ve Özcan 1999). Antimanik olarak da adlandırılan duygudurum düzenleyicileri arasında birçok özelliği nedeniyle lityum bu ilaç grubunun tek örneği gibi görünmektedir. Ancak valproat ve karbamazepin de çoğunlukla duygudurum düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır. Bunlardan başka gabapentin, lamotrijin ve topiramet başta olmak üzere birçok antikonvülzan ilaç, duygudurum düzenleyicisi olarak adlandırılmayı beklemektedirler. Ancak, duygudurum düzenleyicisi ilaçların akut manideki etkinliğini belirlemek, bu hastalarla plasebo çalışmalarının zorluğu nedeniyle genel olarak önemli bir sorun oluşturmaktadır (Bowden ve ark. 1994). Geçtiğimiz yıl Pittsburgh'da düzenlenen 3. Uluslararası Bipolar Bozukluk Kongresi'nde eski ve yeni bileşiklerle ilgili birçok çalışma sunulmuştur. Bu makalenin sınırları içerisinde, mümkün olduğunca bu çalışmalara da atıfta bulunulmuştur (Soares ve Gershon 1999).

Lityum

İlk olarak 1800'lü yılların ortalarında gut hastalığının tedavisi için kullanılırken, lityumun bugün oldukça iyi bilinen tremor, poliüri ve sindirim sistemine ait yan etkileri o dönemlerde de gözlenmiştir. Daha sonraları her derde deva gibi düşünülen lityumun, düşük sodyum diyeti uygulanan, renal işlevleri bozuk ve diüretik de almakta olan kardiyak hastalarda tuz eşdeğeri olarak lityum klorür şeklinde ve yüksek dozlarda kullanılması ile ölümler oluşmuş ve bu ölümlerin bildirilmesi, Cade'nin 1949 tarihli orijinal makalesi ile aynı zamana denk düşmüştür. Bu 'kötü rastlantı' lityumun psikiyatrideki kullanımını yaklaşık olarak 20 yıl daha geciktirmiştir (El-Mallakh 1996). Daha sonraları, lityumun en korkulan yan etkisi olarak renal yetmezlik gösterilmiş, ancak sistematik olarak toplanmış veriler uzun süreli lityum kullanımının bile bu duruma yol açmadığını kanıtlamış (Schou 1997) ve lityumun güvenli bir biçimde kullanımını günümüze dek devam etmiştir.

Günümüzde, bipolar bozuklukta lityumun asıl kullanım alanı manik atakların akut, sürdürüm ve profilaksi dönemleridir. Bununla birlikte, ilk atağı depresyon olan bipolar hastalarda lityum ve imipraminin birlikte kullanımının yalnız kullanımlarına göre daha iyi, yalnız kullanıldıklarında ise eşit etkili olduklarının bulunmuş olması lityumun en azından bipolar hastalarda antidepresan etkisi de olduğunu göstermektedir (Shapiro ve ark. 1989). Bu nedenlerle, mikst ataklar ve ağır manide yetersiz kalsa da, bugün lityumun en iyi duygudurum düzenleyicisi olduğu kabul edilmektedir (Licht 1998). Lityumun antimanik etkinliğinin göstergelerini diğer ilaçlar ile karşılaştıran çalışmaların sayısı azdır. Lityuma zayıf yanıtın göstergeleri arasında mikst ya da depresif-manik atak, hızlı döngülülük, diğer psikiyatrik ya da tıbbi hastalıklarla komplike mani, ağır ya da psikotik özellikleri olan mani ve depresyon sonrası ortaya çıkan mani bulunmaktadır (Swann ve ark. 1997).

Ellibeş yaşın üzerindeki 59 hastanın geriye-dönük olarak incelendiği bir çalışmada lityum, valproat ile karşılaştırılmış, terapötik serum düzeyleri sağlanabildiğinde iki ilaca verilen yanıtların, her iki grupta hastalığın başlama yaşı ve birlikte antipsikotik veya benzodiazepin kullanımının benzer olduğu, ama genel olarak lityumun daha etkin bulunduğu ve tedavinin 5. gününde iyileşme gösterenlerin sayısının valproat alanlara göre lityum alanlarda daha çok olduğu; klasik manili hastalarda tedavinin 5. gününde ve

taburculuk esnasında lityumun üstün, mikst manili hastalarda ise her iki değerlendirme gününde de iki ilacın benzer olduğu bulunmuştur (Chen ve ark. 1999).

Standart tedavi şeması uygulandığında, lityumun antimanik etkisi iki hafta sonra ortaya çıkar. Bu durum genellikle lityumun zayıf tarafı olarak gösterilir, ancak Moscovich ve arkadaşları (1992) hastaların çoğunda 'hızlı lityumizasyon' ile bir haftada düzelme olduğunu ve hastalarının ilacı iyi tolere ettiğini bildirmişlerdir.

Valproat

İlk olarak valproik asidin amidi olan valpromidin bipolar bozuklukta etkili olabileceği öne sürüldükten sonra (Lambert ve ark. 1966) 20 yıllık gözlem sonuçlarına dayanarak bipolar bozukluğun psikiyatrik bozukluklar içerisinde valpromide en iyi yanıt veren bozukluk olduğu bildirilmiştir (Lambert 1984). Aynı dönemde valproatın plasebodan daha iyi olmadığı (Emrich ve ark. 1984) ve valproat ile plasebo arasında anlamlı farklılık olmadığı (Brennan ve ark. 1984) bulguları yayınlanmıştır. Bu yayınların ardından valproatı plasebo ya da lityum ile karşılaştıran ve plasebodan iyi, lityum ile aynı etkinlikte bulan, divalproex (sodyum valproat ve valproik asidin 1:1 molar oranda oligomerik karışımı) ile daha az yan etki bildiren göreceli olarak büyük ölçekli çalışmalar yapılmış (Pope ve ark. 1991, Freeman ve ark. 1992, Bowden ve ark. 1994, Zarate ve ark. 1999), tedavi öncesi depresyon skorları yüksek olan hastaların valproata daha iyi yanıt verdikleri de bulunmuştur. Valproat ile lityumu plasebo kontrollü olarak karşılaştıran en büyük ölçekli çalışmada, Swann ve arkadaşları (1997) da hastaneye yatırarak tedavi ettikleri akut manili 179 hastada lityum, divalproex sodyum ve plaseboyu karşılaştırmışlardır. İki ilacın akut manideki genel etkinliğinin benzer olduğunu, depresif semptomlu manik hastalarda divalproexin, klasik manide ise lityumun daha etkili olduğunu bulmuşlar ve yazarlar lityum ve divalproexin klinik ve biyolojik olarak farklı hasta gruplarında daha yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bowden ve arkadaşları (1994) ise akut klasik manide divalproex ve lityumun eşit etkili, hızlı döngülü manide ise divalproexin diğer hastalarda olduğu kadar etkili olduğunu ve divalproex ile tedavi edilen hastalarda SADS-C (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version) manik sendrom alt-ölçeğine göre 5. günde plasebodan üstün iyileşme olduğunu bulmuşlardır.

Klinik alttiplerine göre ayrılmamış akut manili hastalarla yapılan bir ön çalışmada lityum, karbamazepin ve valproatın etkinliği aynı bulunmuştur (Özcan ve ark. 1999). Emilien ve arkadaşlarının (1996) yaptığı meta-analizde lityum ve valproatın etkinliği aynı, valproatın kabul edilebilirliği ise daha iyi bulunmuştur.

Keck ve arkadaşları (1996) mikst ve hızlı döngülü manide ve genel olarak tüm manik ataklarda divalproexin, klasik manide ise lityumun zaman ve tedavi maliyeti açısından daha etkin bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu makaleye yanıt olarak gönderdikleri mektupta, Baker ve arkadaşları (1997) lityum yüklenmesi (lityumizasyon) ile bu farklılığın lityumun lehine dönebileceğine dikkat çekmişlerdir. Karşılaştırmalı çalışmalarda valproatın yükleme dozunun da karbamazepine göre hızlı antimanik etkinlik gösterdiği bildirilmektedir (Keck ve ark. 1998).

Ancak valproatın duygudurum düzenleyicisi olduğunun kabul edilebilmesi için bipolar depresyonlarda da etkin olduğunu gösteren çalışmalara gereksinim vardır. Çünkü depresif özellikler taşıyan manik ataklar ve hızlı döngülü hastalarda valproatın etkin, hatta üstün olduğunu öne süren yayınlara karşın, akut anti-depresan etkisi hem kontrollü çalışılmamıştır, hem de yaygın olarak kabul görmemektedir (Vahip 1999).

Karbamazepin

Çift-kör, plasebo-kontrollü olarak yapılan ve karbamazepinin tek olarak kullanıldığı çalışmalarda etkinliği gösterilmiş, lityum ile karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde bu iki ilacın akut antimanik etkinliğinin de farklı olmadığı anlaşılmıştır (Emilien ve ark. 1996). Her ne kadar, hızlı döngülü ya da disforik olma özelliklerinin karbamazepine iyi yanıt verileceğinin öngöstergesi olduğu bildirilmişse de (Post ve ark. 1987) bu hastaların esasen lityuma yanıt vermeyen hastalar oldukları (Schou 1999) ve bu klinik alttiplerde lityum ile karbamazepini birebir karşılaştıran çalışmalar olmadığı bildirilmektedir (Mitchell 1999). Karbamazepinin antimanik etkinliğinin lityuma göre zayıf olduğu ve karbamazepine direnç gelişebildiği de bildirilmiştir (APA 1994).

DİĞERLERİ

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri lityum, karbamazepin ve valproatın ardından gelen dördüncü seçenek antimanik ilaç gibi görülmekte ve hatta profilaktik et-

kisinden de söz edilmekteyse de, verapamil başta olmak üzere bu gruptaki ilaçların etkinliği halen tartışılmaktadır (Walton ve ark. 1996). Bu konuda en çok önerilen ilaçlardan verapamilin akut manide etkili olduğu bildirilmiş olmakla birlikte (Dubovsky ve ark. 1982) plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda (Janicak ve ark. 1998) verapamilin akut maniyi tedavi etmede plasebodan üstün olmadığı hatta manik hastaların verapamil ile kötüleştiği (Arkonaç ve ark. 1991) bulunmuştur. Yine de lityuma dirençli hastalarda ve yan etkiler ya da gebelik nedeniyle diğer ilaçları kullanamayan hastalarda verapamil bir alternatif olarak gösterilmektedir (Dubovsky ve Buzan 1997).

Gabapentin

Gabapentin duygudurum düzenleyici ve olası antidepresan etkileri olduğu ileri sürülen bir antikonvülsandır (Andrews ve Fischer 1994). Lityum, valproat ya da karbamazepine dirençli 28 manili hastaya gabapentinin tek başına ya da ek ilaç olarak verilmesiyle hastaların 18'inde (%64) iyi yanıt olduğu (Schaffer ve Schaffer 1997); bipolar-I bozukluğu olan 10, bipolar-II bozukluğu olan 5, toplam 15 depresif olguyu içeren bir hasta serisinde ortalama 1050 ± 640 mg dozundaki gabapentinin 8 hastada antidepresan etki oluşturduğu bildirilmiştir (Young ve ark. 1997). Ancak, akut mani tedavisinde lityum ve gabapentin kombinasyonu lityum ve plasebo kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve lityuma gabapentin eklenmesinin plasebo eklenmesine nazaran daha fazla iyileşme sağlamadığı (Soares ve Gershon 1999) hatta karbamazepin ve lamotrijin verilmekte olan bir epilepsi hastasında gabapentin eklenmesiyle hipomanik belirtiler gözlemlendiği bildirilmiştir (Short ve Cooke 1995).

Lamotrijin

Olgu sunumlarında hızlı döngülü ve tedaviye dirençli iki olguda lamotrijinin atakların ortaya çıkmasını ve sıklığını azalttığı (Soares ve Gershon 1999), lityum, fluoksetin ve karbamazepine dirençli hızlı döngülü bir olgunun lamotrijin ile düzeldiği (Calabrese ve ark. 1996) hızlı döngülü 5 bipolar hastada lamotrijin eklenmesiyle ya da tek kullanılmasıyla duygudurum düzenleyici ve antidepresan etkinlik oluşturduğu bildirilmiştir (Fatemi ve ark. 1997).

Bir duygudurum düzenleyicisine eklenerek kullanıldığı 60, tek başına kullanıldığı 15 olmak üzere toplam 75 tedaviye dirençli hastadan oluşan çok merkezli bir çalışmada (Calabrese ve ark. 1999a) depresyonlu hastalarda Hamilton depresyon derece-

lendirme ölçeğinde (HDRS), manik hastalarda da Y-MRS (Young mania rating scale) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşmeler oluşturmuştur. Ancak, bu çalışmanın çok merkezli olması, belli bir hasta grubunun alınmış olması, hastaların çoğunluğunda zaten etkili olduğu bilinen bir ilacın kullanılmış olması sonuçları tartışılır kılmaktadır. Hastaların dördünde lamotrijinin tedaviye eklenmesiyle manide alevlenme, dördünde ise hastaneye yatış gerektiren manik kayma gözlenmiş olması ilginçtir. Dahası bu çalışmada tek başına lamotrijin tedavisi almış olan 8 hastadan üçü ya tedaviye hiç yanıt vermemiş ya da durumlarında kötüleşme gözlenmiştir. Brezilya'daki bir çalışmada dördü hızlı döngülü, ikisi dirençli bipolar depresyon tanısı almış 6 hastaya lamotrijin verilmiş; bu hastaların ikisinde belirgin iyileşme, ikisinde orta derecede iyileşme, ikisinde tedaviye yanıtızlık gözlenirken, yanıtız bir hastada ilacın başlanmasından 10 gün sonra manik atak ortaya çıkmış; lityumun etkisiz kaldığı ya da yan etkileri nedeniyle kesildiği manik, hipomanik ya da mikst manili 16 hastadan 8'ine lamotrijin, 8'ine plasebo verilen bir başka çalışmada lamotrijin ile plasebo arasında farklılık bulunmamıştır (Soares ve Gershon 1999). Lamotrijin, eldeki verilerin azlığı nedeniyle en azından şimdilik, maninin akut ya da profilaktik tedavisinde ve mikst manide önerilmemekte (Mitchell 1999) bipolar depresyon tedavisinde ise monoterapisi ile etkin olduğu ileri sürülmektedir (Calabrese ve ark. 1999b).

Topiramate

Manik ya da hipomanik olan 20 hastada topiramate tedavisi ile CGI-BP (Clinical Global Impressions-Bipolar Disorders) ölçümlerine göre ilk bir ayın sonunda hastaların %35'inde çok ya da çok fazla iyileşme; kullanmakta oldukları tek ya da kombine duygudurum düzenleyicilerine, antipsikotiklere ya da benzodiazepinlere yanıt vermeyen ve tedavilerine topiramate eklenen 14'ü bipolar bozukluk (11 manik, 3 mikst atak, hastaların 5'i hızlı döngülü) 2'si bipolar tipte şizoaffektif bozukluk olan 16 hastanın %56'sında 6 haftanın sonunda başlangıçtaki Y-MRS skorlarında %50 oranında azalma; benzer bir çalışmada tedaviye dirençli ve hızlı döngülü 19 kadın hastanın almakta olduğu lityum ya da divalproekse topiramate eklenmesiyle 16 haftalık çalışmayı tamamlayan 15 hastadan 8'inde ötimi, ortaya çıkmıştır (Soares ve Gershon 1999). Hızlı döngülü 44 hastanın da dahil olduğu 58 tedaviye dirençli hastanın almakta oldukları tedavilerine ortalama 200 mg/gün dozunda topi-

ramat eklenmesiyle hastaların %62'sinde belirgin ya da orta derecede iyileşme görüldüğü, iyileşmenin çoğunlukla ilk 72 saatte gözlemlendiği; ağır manili 11 hastaya topiramatin tek verilmesiyle Y-MRS skorlarına göre 3 hastada %50, iki hastada %25-48 iyileşme olduğu da bildirilmiştir (Soares ve Gershon 1999).

Fenitoin

Çift-kör, plasebo kontrollü 5 haftalık bir çalışmada mani ya da şizoaffektif manili hastaların almakta oldukları haloperidole fenitoin ya da plasebo eklenmesiyle üçüncü haftadan başlayarak fenitoin ile plasebodan daha fazla iyileşme sağlandığı bildirilmektedir (Soares ve Gershon 1999).

Tiagabin

Tiagabin açık bir çalışmada manili iki hastaya tek başına, 6 hastaya da almakta oldukları tedavilerine eklenerek verilmiştir. İki haftalık tedavinin sonunda BRMAS (Bech-Rafaelson Mania Rating Scale) skoru 28.9'dan sadece 27'ye indiği için, yazarlar tiagabinin antimanik etkisi olduğundan söz edilemeyeceğini bildirmişlerse de başka bir çalışmada dirençli bipolar bozukluğu olan iki hastanın tedavilerine tiagabin eklenmesiyle iyileştikleri bulunmuştur (Soares ve Gershon 1999).

Maksiletin

Bu bileşik ile yapılmış olan tek açık çalışmaya lityum, karbamazepin ve valproata dirençli olan ya da yan etkileri nedeniyle bu ilaçları kullanamayan hızlı döngülü 20 hasta alınmıştır. Altı haftanın sonunda 13 hasta çalışmayı tamamlamış, 200-1200 mg/gün dozundaki maksiletin ile 6 hastada tam yanıt, 2 hastada ise kısmi yanıt gözlenmiştir (Soares ve Gershon 1999).

Tamoksifen

Antiestrojen etkili sentetik bir nonsteroid olan tamoksifen meme kanserinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Jordan 1994). Tamoksifen aynı zamanda kan-beyin bariyerini de geçebilen güçlü bir protein kinaz C (PKC) inhibitörüdür (Couldwell ve ark. 1993). Uzun süre tamoksifen alan meme kanserli hastalarda depresyon ortaya çıktığı bildirilmiştir (Cathcart ve ark. 1993). Her ne kadar depresyon oluşturma potansiyeli olması, antimanik özellikler taşıyacağı anlamına gelmese de, lityum ve valproatın PKC α ve ϵ izozim düzeylerini seçici olarak azaltmalarından da hareketle (Manji ve ark. 1995), akut manili 7 hastaya 80

mg/gün dozunda tamoksifen veren Bebchuk ve arkadaşları (2000), hastaların beşinde Y-MRS skorunda %50'den fazla azalma bulmuş ve tamoksifenin anti-manik özellikler taşıdığını öne sürmüşlerdir. Bu çok yeni bulgunun daha büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanmasına gereksinim vardır ancak tamoksifen etki mekanizmasından dolayı umut verici görünmektedir.

Donepezil

Kolinesteraz inhibitörü olan donepezilin tedaviye dirençli hastalarda duygudurumu düzenleyici özellikler gösterebileceği bildirilmektedir (Burt ve ark. 1999).

Primidon

Prospektif, açık bir çalışmada 26 dirençli bipolar bozukluk hastasına primidon ek tedavi olarak verilmiş ve hastaların %50'sinde tam ya da kısmi yanıt gözlenmiştir (Soares ve Gershon 1999).

Omega 3 Yağ Asitleri

Omega 3 yağ asitlerinin de duygudurumu düzenleyici özellikler gösterdiği bildirilmiştir (Stoll ve ark. 1999). Kuramsal olarak, balık yağında bulunan bu yağ asitlerinin lityum ve valproata benzer biçimde nöronal uyarıyı iletme yollarını baskılayabileceği ileri sürülmektedir (Mitchell 1999).

Kombinasyon tedavileri

Duygudurum düzenleyicisi ilaçların birbirleriyle ya da antipsikotiklerle kombine kullanımı çok önerilmemekle beraber, zorunlu durumlarda ilaç etkileşimlerini en aza indirmek için eklenecek ilaç düşük dozla başlanıp yavaş artırılmalı, lityumun kombine kullanıldığı durumlarda seçilecek ikinci ilaç valproat olmalıdır (Freeman ve Stoll 1998, Oral 1999).

ANTİPSİKOTİKLER

Manik ataklar esnasında psikotik semptomların sıklıkla görülebileceği bilinmektedir (Goodwin ve Jamison 1990). Klasik antipsikotiklerin akut psikotik manide ek ilaç olarak etkileri açıkça tanımlanmıştır (Keck ve ark. 1998). Buna karşın antipsikotiklerin akut maninin tedavisinde tek olarak kullanılması en azından Amerika Birleşik Devletleri'nde doğru bulunmamaktadır (APA 1994). Oysa, Avrupa ülkelerindeki klinik uygulamalarda antipsikotiklerin sıklıkla birinci seçenek olarak kullanıldığı ve nöroleptiklerin özellikle ağır manide güçlü antimanik etki gösterdiği, ancak kullanımlarının akut dönemle sınırlı olması gerektiği bildirilmektedir (Licht 1998). Nöroleptik dozunun düşük tutulması ve biperiden eşliğinde kullanılması

koşulu ile, en azından halen kullanılmakta olan duygudurum düzenleyicisi ilaçlar ile nöroleptik kombinasyonlarından akut mani tedavisinde kaçınılması gerektiği ve bu tedavi yaklaşımının psikotik özellikleri olan manik ataklarda ya da ekzitasyonu duygudurum düzenleyicileri ile kontrol altına alınmayan hastalarda uygulanması düşünülebilir.

Klasik Antipsikotikler

Antimanik etkinliği olduğuna inanılan klasik antipsikotikler içerisinde en çok haloperidol ve yatıştırıcı etkisi nedeniyle de klorpromazin tercih edilmiştir. Olasılıkla antipsikotiğin etkisinin hızlı başlamasına bağlı olarak klorpromazin ve diğer nöroleptiklerin lityumdan daha etkin bulunmuş olmasına karşın (Post ve ark. 1980), Janicak ve arkadaşları (1988) lityumun etkinliğini (%89 iyileşme) antipsikotiklerden (%54 iyileşme) yüksek bulmuş; antipsikotiklerle karbamazepin ya da valproatın karşılaştırılmasında ise (Grossi ve ark. 1984) etkinlikler benzer düzeylerde bulunmuştur. Tek olarak kullanılmalari da klinik pratikte yaygın olan klasik antipsikotiklerin, özellikle uzun süreli kullanıldıklarında şizofrenili hastalara göre manili hastalarda daha sık olarak hareket bozukluğu ve diğer nörolojik yan etkileri oluşturma (Nasrallah ve ark. 1988) ve bazı hastalarda depresif atağı başlatma (White ve ark. 1993) riskleri söz konusudur.

Yeni Antipsikotikler

Daha önce klasik antipsikotiklerin mani tedavisinde sık kullanılmış olması ve halen yukarıda tanımlanmaya çalıştığımız "ideal duygudurum düzenleyicisi" ilacı arama çalışmalarının başarısızlığı nedenleri ile bu boşluk yeni antipsikotikler tarafından doldurulacaktır. Klasik antipsikotikler ile yeni antipsikotiklerin bipolar bozukluktaki etkinliğinin geriye dönük olarak karşılaştırılmasında (Soares ve Gershon 1999) klozapin kullanan hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu, klozapinin psikotik belirtileri olmayan hastalarda da manik ya da mikst affektif belirtileri ve hızlı döngülülüğü azalttığı bildirilmiştir (Zarate ve ark. 1995). Akut mani tedavisinde olanzapin ile plaseboyu karşılaştıran çift-kör bir çalışmada (n=139) olanzapin alan hastalarda (%48.6) plasebo alan hastalara (%24.2) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla iyileşme olduğu (Tohen ve ark. 1999), başka bir kontrollü çalışmada hızlı döngülü bipolar I bozukluğu olan hastalara olanzapin ya da plasebonun üç hafta süre ile uygulanması ile olanzapinin

plasebodan daha üstün olduğu; diğer bir çalışmada da psikotik özellikli bipolar bozukluk hastalarında da etkili olduğu ve plasebodan üstün antimanik etkinlik gösterdiği, bilişsel işlevselliği iyileştirdiği ve hostiliteyi azalttığı bulunmuştur (Soares ve Gershon 1999). Önümüzdeki yıllarda olanzapin ve quetiapin başta olmak üzere sertindol, ziprasidon gibi birçok yeni antipsikotiğin mani tedavisinde yaygın olarak kullanılacağını öngörebiliriz (Keck ve ark. 1998). Ancak yeni ya da atipik antipsikotik olarak da tanımlanan bu ilaçların daha az ekstrapiramidal yan etkileri olduğu halde klasik antipsikotiklerin gösterdiğinden daha yüksek etkinlik göstermeleri beklenmemektedir (Bowden 1999).

YATIŞTIRICI-EK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Akut dönemde tedavinin kesilmesi sık olarak karşılaşılan bir sorundur. Nitekim, etkinlik olmaması ya da yan etkiler nedeniyle ilk 21 günde tedavinin kesilmesi oranları plaseboda %64, lityumda %61 ve divalproexite %48 olarak bulunmuştur. Bu dönemde ajitasyon, iritabilite, huzursuzluk, insomnia ve saldırganlık için ilk 5 günde 4 g/gün dozunda kloral hidrat veya 2 mg/gün dozunda lorazepam verilmesi, 6-10. günler arasında bu dozların yarıya indirilmesi önerilmektedir (Bowden ve ark. 1994).

KAN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Duygudurum düzenleyicisi ilaçların etkili olabilmesi için belirli bir kan düzeyine erişmesi gerekmektedir. Kan düzeyi ölçümü bazan ilacın kullanımını kısıtlayan bir özellik gibi görülse bile, ilaç dozunun ayarlanması, etkinlik ve yan etkilerin izlenmesi ve yorumlanmasında gerekliliği, ayrıca hastanın tedaviye ne ölçüde uyduğunun denetlenmesi açısından da yararlı bir işlem olarak görülmelidir. Lityumun 0.8-1.3 mmol/L, valproatın 65-90 µg/ml (Chen ve ark. 1999) ve 45-100 µg/ml (Bowden ve ark. 1996) düzeyleri arasında antimanik etkinlik oluşturduğu bildirilmektedir. Karbamazepin ise 4-15 µg/ml kan düzeyi ile etkilidir (Yazıcı 1997).

İKİNCİL (SEKONDER) MANİ

Başka amaçlarla kullanılan ilaçların etkisiyle ya da fiziksel hastalıkların, travmaların sonucunda oluşan manik tablolar genellikle ikincil olarak adlandırılmaktadır. İlaç etkisiyle ortaya çıkmış olan manik tablonun tedavisinde, mümkünse neden olan ilaç ile tedaviye son verilmesi, bu mümkün olmadığı takdirde klorpromazin veya haloperidol gibi bir antipsikotiğin tedavie

eklenmesi önerilmektedir. Bazı durumlarda lityum da kullanılabilir (Peet ve Peters 1995). İlaç dışı nedenlerle ortaya çıkmış sekonder mani olgularında da benzer tedavi yaklaşımları, kafa travmaları ya da organik beyin sendromu nedeniyle görülen tablolarda karbamazepin başta olmak üzere lityum, valproat, klonazepam ve haloperidol yararlı olabilir (Turecki ve ark. 1993).

SONUÇ

Halen kullanılmakta olan ilaçların değişik hasta gruplarında etkili olması, maninin biyolojik heterojenitesi (Swann ve ark. 1992) düşüncesini desteklemektedir. Maninin akut ve profilaktik tedavisinde etkili olduğu

biyokimyasal olarak ortaya konulmuş olan iki ilaç lityum ve valproattır (Manji ve ark. 1999). Yeni kullanılmaya başlanan duygudurum düzenleyicisi adaylarının çoğunlukla sadece depresyonda etkili olmaları, hatta bazı olgularda manik atak ortaya çıkartmaları; etkinliklerini bildiren yayınların çoğunlukla ya olgu sunumları olması ya da önceki tedavilere ekleme çalışmaları olması bu ilaçları klinik uygulamalara sokmak için erken olduğunu düşündürmektedir. Ancak önümüzdeki yıllarda bipolar bozukluğun tedavisinde güvenle kullanacağımız ilaçların sayısının şimdi elimizde bulunanlarla sınırlı kalmayacağını umut edebiliriz.

KAYNAKLAR

- Altman EG, Janicak PG, Davis JM (1989) Mania: clinical manifestations and assessment. *Modern Perspectives in the Psychiatry of the Affective Disorders*, JG Howells (Ed), New York, Brunner/Mazel Inc, s.292-302.
- Andrews CO, Fischer JH (1994) Gabapentin: a new agent for the management of epilepsy. *Ann Pharmacother*, 28:1188-1196.
- American Psychiatric Association (1994) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 12(Suppl):1-36.
- Arkoñaç O, Kantarcı E, Eradamlar N ve ark. (1991) Verapamil vs lithium in acute manics (abstract). *Biol Psychiatry*, 29:376.
- Baker CB, Woods SW, Sernyak MJ (1997) Cost-effectiveness of divalproex versus lithium. *J Clin Psychiatry*, 58(8):363-364.
- Bebchuk JM, Arfken CL, Dolan-Manji S ve ark. (2000) A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. Letter to the editor. *Arch Gen Psychiatry*, 57(1):95-97.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC ve ark. (1994) Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA*, 271:918-924.
- Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P (1996) Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry*, 153:765-770.
- Bowden CL (1999) The use of mood stabilizers in the treatment of psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 5):3-4.
- Brennan MJW, Sandyk R, Borsook D (1984) Use of sodium valproate in the management of affective disorders: basic and clinical aspects. *Anticonvulsants in Affective Disorders*, HM Emrich, T Okuma, AA Mueller (Ed), Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV.
- Burt T, Sachs GS, Demopulos C (1999) Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 45:959-964.
- Cade JFJ (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*, 36:349-352.
- Calabrese JR, Fatemi SH, Woysville MJ (1996) Antidepressant effects of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder (letter). *Am J Psychiatry*, 1236.
- Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL ve ark. (1999a) Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 156:1019-1023.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS ve ark. (1999b) A double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry*, 60:79-88.
- Cathcart CK, Jones SE, Pumroy CS ve ark. (1993) Clinical recognition and management of depression in node negative breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treatment*, 27:277-281.
- Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA ve ark. (1999) Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J Clin Psychiatry*, 60:181-186.
- Couldwell WT, Weiss MH, DeGiorgio CM ve ark. (1993) Clinical and radiographic response in a minority of patients with recurrent malignant gliomas treated with high-dose tamoxifen. *Neurosurgery*, 32:485-489.
- Dubovsky SL, Franks RD, Lifschitz M ve ark. (1982) Effectiveness of verapamil in the treatment of a manic patient. *Am J Psychiatry*, 139:502-504.
- Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J ve ark. (1990) Long-term lithium and mortality. *Lancet*, 335:1347.
- Dubovsky SL, Buzan RD (1997) Novel alternatives and supplements to lithium and anticonvulsants for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*, 58:224-242.
- El-Mallakh RS (1996) Prethymoleptic uses of lithium in the United States. *Louisville Med*, 56:461-463.
- Emilien G, Maloteaux JM, Seghers A ve ark. (1996) Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 6:245-252.

- Emrich HM, Dose M, von Zerssen D (1984) Action of sodium-valproate and of oxcarbamazepine in patients with affective disorders. *Anticonvulsants in Affective Disorders*, HM Emrich, T Okuma, AA Mueller (Ed), Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV.
- Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P ve ark. (1992) A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*, 149:108-111.
- Freeman MP, Stoll AL (1998) Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry*, 155(1):12-21.
- Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR ve ark. (1997) Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 58:522-527.
- Goodwin FK, Jamison KR (1990) *Manic-depressive illness*. New York, Oxford University Press.
- Grossi E, Sacchetti E, Vita A (1984) Carbamazepine vs chlorpromazine in mania: a double-blind trial. *Anticonvulsants in Affective Disorders*, HM Emrich, T Okuma, AA Mueller (Ed), Amsterdam, The Netherlands, Excerpta Medica, s.177-187.
- Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma R (1988) A comparison of thiothixene with chlorpromazine in the treatment of mania. *J Clin Psychopharmacol*, 8:33-37.
- Janicak PG, Sharma RP, Pandey G ve ark. (1998) Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 155:972-973.
- Jordan VC (1994) A current view of tamoxifen for the treatment of breast cancer. *Br J Pharmacol*, 110:507-517.
- Keck PE, Nabulsi AA, Taylor JL ve ark. (1996) A pharmacoeconomic model of divalproex vs lithium in the acute and prophylactic treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 57:213-222.
- Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM (1998) Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, (Suppl 6): 74-81.
- Lambert PA (1984) Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamine). *Anticonvulsants in Affective Disorders*, HM Emrich, T Okuma, AA Muller (Ed), Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV.
- Lambert PA, Cavaz G, Borselli S ve ark. (1966) Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-épileptique: ler depamide. *Annals of Medical Psychology*, 1:707-710.
- Licht RW (1998) Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*, 97: 387-397.
- Manji HK, Potter WZ, Lenox RH (1995) Signal transduction pathways: molecular targets for lithium's actions. *Arch Gen Psychiatry*, 52:531-543.
- Manji HK, McNamara R, Chen G ve ark. (1999) Signalling pathways in the brain: cellular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Aust N Z J Psychiatry*, 33 (Suppl 1):65-83.
- Mitchell PB (1999) The place of anticonvulsants and other putative mood stabilisers in the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 33(Suppl 1):99-107.
- Moscovich DG, Shapira B, Lerer B (1992) Rapid lithiumization in acute manic patients. *Human Psychopharmacol*, 7:343-345.
- Nasrallah HA, Churchill CM, Hamdan-Allan GA (1988) Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 145:1455-1456.
- Oral T (1999) Duygudurum düzenleyicileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9(1):14-20.
- Özcan Y, Özcan ME, Boztepe AV ve ark. (1999) Akut manide lityum, karbamazepin ve sodyum valproatın klinik etkinliğinin karşılaştırılması: bir ön çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9:203-207.
- Peet M, Peters S (1995) Drug-induced mania. *Drug Safety*, 12(2):146-153.
- Pope HG Jr, Mc Elroy SL, Keck PE ve ark. (1991) Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 48:62-68.
- Post RM, Jimerson DC, Bunney WE Jr (1980) Dopamine and mania: behavioral and biochemical effects of the dopamine receptor blocker pimozide. *Psychopharmacol*, 67:297-305.
- Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP ve ark. (1987) Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res*, 21:71-83.
- Potter WZ, Özcan ME (1999) Methodological considerations for the development of new treatments for bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 33(Suppl 1):78-92.
- Ryan N, Puig-Antich J (1986) *Affective illness in adolescence*. APA Annual Review, Halls RE, Frances AJ (Ed), Washington, DC, American Psychiatric Press, 5:420-450.
- Schaffer CB, Schaffer LC (1997) Gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 154:291-292.
- Schou M (1997) Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 54:9-13.
- Schou M (1999) *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33 (Suppl 1):1-3.
- Shapiro DR, Quitkin FM, Fleiss JL (1989) Response to maintenance therapy in bipolar illness: effect of index episode. *Arch Gen Psychiatry*, 46:401-405.
- Short C, Cooke L (1995) Hypomania induced by gabapentin. *Br J Psychiatry*, 166:679-680.
- Soares JC, Gershon S (1999) *Abstract Book. Third International Conference on Bipolar Disorder*, Pittsburgh PA, s.17-19.
- Stoll AL, Severus WE, Freeman MP ve ark. (1999) Omega 3 fatty acids in bipolar disorder- A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 56:407-412.
- Swann AC, Stokes PE; Casper R ve ark. (1992) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania. *Acta Psychiatr Scand*, 85:270-274.
- Swann AC, Bowden CL, Morris D ve ark. (1997) Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry*, 54:37-42.
- Tohen M, Sanger TM, McElroy SL ve ark. (1999) Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*, 156(5):702-709.

Turecki G, Mari JJ, Del Porto JA (1993) Bipolar disorder following a left basal ganglia stroke. Br J Psychiatry, 163:690-701.

Vahip S (1999) Araştırmalardan klinik uygulamaya bipolar depresyon tedavisi. Klinik Psikiyatri Bülteni, 9(4):213-221.

Yazıcı O (1997) İkiçüklü Duygudurum Bozuklukları ve Diğer Duygudurum Bozuklukları. Psikiyatri Temel Kitabı, C Güleç, E Köroğlu (Ed), 1. Baskı, Cilt 1, Ankara, s.429-448.

Young LT, Robb JC, Patelis-Siotis I ve ark. (1997) Acute treatment of bipolar depression with gabapentin. Biol Psychiatry, 42:851-853.

Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ (1995) Clozapine in severe mood disorders. J Clin Psychiatry, 56:411-417.

Walton SA, Berk M, Brook S (1996) Superiority of lithium over verapamil in mania: a randomized, controlled, single-blind trial. J Clin Psychiatry, 57:543-546.

White E, Cheung T, Silverstone T (1993) Depot antipsychotics in bipolar affective disorder. Int Clin Psychopharmacol, 8:119-122.

Zarate CA, Tohen M, Narendran R ve ark. (1999) The adverse effect profile of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. J Clin Psychiatry, 60:232-236.

BAHAR SEMPOZYUMLARI - IV

26-30 Nisan 2000

Kiri - Kemer - ANTALYA

Ba vuru:

Bilimsel konular i in: Do . Dr. M. Emin NDER

Tel: 0312 427 64 67

Organizasyon:

Flap Tur, Tel: 0312 442 07 00

T R K Y E P S K Y A T R I D E R N E —