

BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUKTA GÜNCEL TEDAVİLER

Dr. Numan KONUK,* Dr. Neşe KOCABAŞOĞLU*

ÖZET

Oldukça yaygın olarak bulunan bipolar affektif bozuklukta tedavi yaklaşımları da bir o kadar çeşitlidir. Biz bu yazıda özellikle kullanıma yeni giren antiepileptik ilaçlar, atipik antipsikotiklerin avantaj ve dezavantajlarından bahsederek bipolar affektif bozuklukta tedavi yaklaşımlarını gözden geçirdik. Ayrıca yine bu hastalığı tedaviye destekleyici olarak kullanılan natürel tedavilerden (Omega 3 yağ asitleri) bahsedildi. Tedavide kararımızı etkileyecek klinik ipuçları ve takip edilecek tedavi algoritmelerinden bahsedildi. Kalsiyum kanal blokerleri, tamoksifen, tiroid hormon preparatları, triptofan vb. bazı psikofarmakolojik yaklaşımların yanısıra transkranyal manyetik stimülasyon ve ışık tedavileri gibi fiziksel tedaviler bu yazının konusu dışındadır.

Anahtar kelimeler: Bipolar affektif bozukluk, tedavi yaklaşımları ve psikofarmakoloji.

SUMMARY

There are various approaches to treatment bipolar affective disorder that is very common in the population. In this article, we review psychopharmacological treatment approaches including never antiepileptic drugs and novel antipsychotics. Advantages and disadvantages of which are also placed in a perspective. Natural treatments such as omega-3-fatty acids considered to be adjunctive to classical treatments are also reviewed. Clinical clues and therapeutic algorithms that may affect clinical treatment decision are put in the light. Neither such pharmacological treatments as calcium channel blocker, tamoksifen, thyroid hormones preparations, triptophan etc. nor physical therapies such as transcranial magnetic stimulation and light therapy are included in this review paper.

Key Words: Bipolar affective disorder, treatment approaches and psychopharmacology.

GİRİŞ

"Bipolar affektif bozukluklar oldukça yaygın olarak bulunan, kötü sonuçlar doğurabilen fakat tedavi edilebilir bir hastalıktır." şeklinde kurulacak bir cümle hepimizin günlük pratiğinde sıkça rastladığı bu hastalığın doğasını kısaca açıklayabilir. % 1'e yakın prevalansıyla ülkemizde pek çok insanı etkilemekte, ağır morbidite ve hatta mortalite ile seyretmektedir. Bipolar bozukluklar konusunda klinik psikiyatri alanındaki en sık karşılaşılan problemlerden biride pek çok ilaç arasından hangisinin seçileceği konusudur ki, bu ilaçların pek azı için randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Yine mevcut farklı ilaçlar arasında birebir karşılaştırmalı sonuçlar da azdır. Mevcut çalışmaların sonuçları birbirleri ile tutarsızdır. İlaç değiştirmek, diğer kademedeki bir ilaca geçmek konusu yaygın bir uygulama olmakla beraber bu konuda

ki kılavuz bilgileri farklı farklıdır (Post RM ve ark, 1999). Psikiyatrinin pek çok konusunda olduğu gibi, bu konuyla çok yoğun biçimde uğraşan psikiyatrlar bile her seçimin belirli avantaj yada dezavantajlarından bahsederken spekülasyon yapmanın ötesine gidememektedirler (Dubovsky, 1999). Biz de bu yazımızda bipolar affektif bozukluk tedavisi konusundaki güncel görüşleri değerlendirip en yeni tedavi stratejileri, kullanıma giren yeni ilaçlar, bunun yanında henüz pratik işlerlik kazanmamış bu kez hakikaten spekülatif değerleri olan tedavi arayışlarını da gündeme getireceğiz.

Bu yazıda şu konulara değinilmektedir;

1. Mood stabilizatörleri
2. Tedavide kararımızı etkileyecek kilit noktalar, klinik ipuçları nelerdir?
3. Bipolar affektif bozukluk da algoritm kullanımı
4. Antidepresanlar
5. EKT

(*) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

6. Konvansiyonel ve atipik antipsikotiklerin kullanımında avantaj ve dezavantajlar
7. Omega 3 yağ asitleri ve diğer natural tedavilerin dirençli vakalarda kullanımı
8. Tabii ki her hastalıkta olduğu gibi bipolar afektif bozuklukta da rehabilitasyonun önemi.

MOOD STABİLİZATÖRLER

Lityum, valproik asit ve karbamazepin bipolar afektif bozuklukta tedavi için ilk basamak ilaçlar olma ve etkinlikleri konusunda herkesin hem fikir olması nedeni ile hala aynı konumda bulunmaktadır. Gabapentin, lomotrijin ve topiramet gibi henüz FDA'dan onay almamış antikonvülzan ilaçlar sıklıkla destekleyici tedavide kullanılmak üzere klinik etkinlikleri anekdotal olarak bildirilmektedir. Bu ilaçlardan lityum hariç diğerlerinin özellikle antiepileptik gruptan hangisinin seçileceği konusundaki soruyla tüm klinisyenler yüzyüze gelmektedir (Post ve ark, 1998).

Son yayınlar ışığında bu seçim konusunu rahatlatacak ve kolaylaştıracak ilaç seçiminin iskeletini oluşturan ana başlıklar, belli bazı klinik faktörler şunlardır:

1. Her ilacın etkinliği ve etkinin başlangıç süresi
2. İlaçlara cevabın tahminine yarayan klinik ipuçlarının varlığı
3. İlacın güvenliği ve tolere edilebilirliği
4. İlaçların farmakokinetik özellikleri ve kombine ilaç kullanımındaki özellikleri (Ketter ve ark., 1999)
5. Hastalarda birlikte başka bir psikiyatrik hastalık veya tıbbi hastalık bulunup bulunmaması.

Bu durumlardan komorbid psikiyatrik durum özellikle önemlidir. Çünkü bipolar bozuklukların, panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ya da madde kullanımı gibi diğer psikiyatrik rahatsızlıkların olmadan görülmesi oldukça nadir bir durumdur (Regier ve ark. 1990). Dolayısıyla örneğin panik bozukluğun komorbiditesinde gabapentin gibi iki hastalığa da iyi geldiği bilinen, her iki hastalıkta da semptomları yatıştıran bir tek ilacın seçimi her iki hastalık için ayrı ayrı ilaçlar verilmesine tercih edilir bir yoldur.

Lityuma cevap

Bipolar bozuklukların tedavisinde en fazla çalışılmış ilaç lityum olduğunu söylemek hiç şaşırtıcı de-

ğildir. Mevcut pek çok derleme, gözden geçirme yazılarında lityum tedavisine cevabın kestirilmesi için uygun prediktörler var gibi gözükmektedir (Walden 1999, Coryell ve ark. 1998). Hızlı döngülü bipolar bozuklukta lityum tedavisine cevap verme oranı sadece % 30'lar civarındadır. Yine şu özellikleri olan hastaların lityuma cevabı iyi değildir;

1. Hızlı döngülü seyir ve önceki hecmelerinde daha fazla manik hecmesi olanlar.
2. Disforik mani hecmeleri.
3. Engellenemeyen döngü.
4. Psikotik belirtilerin varlığı.
5. Heçmelerin sırası (depresyonun maniden önce geldiği vakalar) (Walden, 1999)
6. Lityuma başlangıçta iyi cevap alınamaması.
7. Ailede bipolar bozukluk hikayesinin olmaması.
8. Alkol ve madde kullanımı hikayesi.
9. Organik menşeli mani.

Bunların aksi durumlarda ise, yani hızlı döngülü olmayan, manik heçme sırasında depresif yada psikotik semptomlar göstermeyen, madde, alkol kullanmayan, ailesinde bipolar bozukluk hikayesi bulunan, (Dungan ve ark, 1998) nispeten manik heçme sayısı daha az olanlar hastalar ise lityuma % 70 oranında iyi cevap verirler. Bu hastalar lityuma en iyi cevabı hastalığın erken döneminde olduğu dikkati çekmektedir (Franchini, 1999), (Keltner, 1991). Valproat için ise daha önceki affektif epizodların sayısı ile tedaviye cevap arasında lityumdakine benzer bir ilişki kurulmamaktadır.

Antipsikotiklere alternatifler

Maninin psikotik özelliklerinin tedavisinde sıklıkla antipsikotik kullanılmasına rağmen (Tohen, 1999) sadece mood stabilizatörlerinin tek başına kullanımı da aynı etkiyi göstermektedir. Dolayısıyla bu tip durumlarda rutin antipsikotik kullanımı gerekmemektedir. Bazı klinisyenler valproatın mani ile ilişkili psikotik özelliklerin azaltılmasında haloperidol kadar etkili olduğunu öne sürmektedirler (Keck, 1998). Valproat yüklemesinde güvenliğin araştırıldığı bir çift kör çalışmada;

1. Hızlı bir şekilde yükleme yapılan (yani iki günde 30 mg/kg'a daha sonra 20 mg/kg'a düşülmek kaydıyla)
2. Yükleme yapılmaksızın valproat ile yavaş yavaş doz titrasyonu ile

3. Ve son olarak lityumla yükleme yapılmış hasta gruplarında santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde meydana gelen yan etkilerinin araştırılmış ve üç durum arasında herhangi bir fark tespit edilmemiş (Dunn, 1998).

Lomotrijin tedaviye dirençli bipolar bozukluklarda ilave tedavi olarak kullanılan, kilo artışı yapmayan bir antiepileptik ilaçtır. Bipolar bozukluklar arasında özellikle hızlı döngülü tipinde etkin olduğu bildirilmektedir. Lomotrijinin en fazla bipolar depresyonda etkinliği gözlenmiş olup antimanik ve antihipomanik olarak etki ettiği şu ana kadar net olarak ortaya konmuş özelliğidir (Walden, 1998, Botts, 1999). Gabapentin beyinde GABA'ya benzer etkileri olan bir molekül olarak geliştirilmiştir. Şu anda GABA'nın bu ajan tarafından etkilenen primer nörotransmitter olduğuna inanılmaktadır. Gabapentin epilepsi tedavisi için geliştirilmesine rağmen epilepsideki etki mekanizması bilinmemektedir. Daha sonra yapılan araştırmalarda bipolar bozuklukta alternatif bir tedavi etkinliği olmasının yanında sosyal fobi ve panik bozuklukta anksiyolitik özellikleri nedeniyle gerçekten önemli bir etkinliğe sahip olduğunu da göstermiştir (Botts, 1999).

Gabapentin, iyi bir farmakokinetiğe sahip kolay tolere edilebilen, bilinen hiçbir ilaç etkileşimi olmayan bir ilaçtır. Mükemmel denilebilecek yan etki profilinin azlığına ek olarak herhangi bir ilaç kan veya serum düzeyi izlenmesinin gerekmemesi önemli bir avantajdır. En sık rastlanan sedasyon yan etkisinden sabah dozu kullanımından kaçınılarak kurtulunabilir. Dezavantajı lomotrijinin aksine orta derecede kilo artışı ve miligram başına düşük ilaç etkinliğidir ki bu çok sayıda tablet almayı zorunlu kılar (Keck, 1998).

Monoterapi olarak gabapentin ve lomotrijin kullanımını hakkında yapılan çalışmalardan biriken veriler gözden geçirildiğinde şu çalışmaya benzer sonuçlar ortaya konulmaktadır (Keck PE, 1999). 38 kişilik tedaviye oldukça dirençli bipolar bozukluklu hastada yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada 6 hafta sonunda tedavileri sadece gabapentin veya sadece lomotrijine geçilmek suretiyle alınan sonuçlar gabapentin ve plaseboya göre lomotrijin lehine daha iyi gitmiştir. Bu çalışmada gabapentinin plaseboya eş fakat lomotrijinden daha az etkin çıkması bipolar depresyondaki etkinliğinin daha fazla olması nedeniyle olabilir. Konuyla ilgilenenler lomotrijinin opti-

mal dozunun bilinmemesine dikkat çekmekte sonuçları yorumlarken ve hastalara tedavi seçeneği olarak sunulurken rash veya Steven-Johnson Sendromu riskinden kaçınmak için dikkat edilmesi gerekliliğine işaret etmektedirler (Post, 1998, Ferrier IN, 1998).

Topiramate: Yine bir antiepileptik olan topiramate hakkındaki bilgilerimiz klinik olarak anektodal kullanıma bağlı bilgilerdir. Lomotrijinde olduğu gibi topiramate voltaj kapılı sodyum kanalını bloke ettiği ve glutamat reseptörlerini antagonize ettiğine inanılmaktadır. Bazıları topiramate anorektik özelliklerinden de bu mekanizmayı sorumlu tutmaktadır. Kilo kaybettirme (Gordon, 1999) açısından topiramate hem obes bireylerde hem de psikotrop kullanımı ile indüklenen kilo artışı durumlarında etkili olduğu gösterilmiştir (Marcotte, 1998). Ortalama doz 200-400 mg/gündür. Buna rağmen 1000 mg/gün dozuna kadar çıkıldığı çalışmalar da vardır. Böbrek taşı olanlarda topiramate kontrendikedir. Önde gelen yan etkileri sedasyon ve nörokognitif defisitlerdir (Martin ve ark, 1999). Sedasyondan kurtulmak için akşam dozu uygulaması tavsiye edilmektedir.

Lityum konusunda hatırlatılması gereken son bir nokta lityumun relapsların önlenmesinde karbamazepine üstün olduğudur. Tüm bu bilgiler sonucunda, bipolar bozuklukta tedavi seçeneklerinin daha fazla oluşu nedeniyle daha iyi bir geleceğin bizi beklediği, hastanın seyri hakkında bilgi sahibi isek tedavinin çok daha iyi olacağı, bu tedavi seçenekleri konusunda daha fazla bilgi birikimine gereksinimiz olduğu ortaya çıkmaktadır.

Bipolar depresyon

Depresyonun doğasının bipolar özellikli olduğunu anlama hususunda bu konu ile uğraşan psikiyatrların bile karar verme noktasında doğru ve birbirini tutan cevapları yoktur. Bu karışıklık içinde bazı psikiyatrlar şu önerilerde bulunmaktadır (Osser, 1993). Herhangi birisinde depresyon teşhisi konurken dikkatli bir anamnez almak, mümkünse aile bireylerinden de bilgi almak gerekir. Bu hastalığın bipolar mı unipolar mı olduğu konusunda hekime yol gösterici olacaktır. Hastaların pek çoğu manik epizod esnasında iken değil, depresif dönemlerinde iken tedavi arayışına girerler. Ayrıca intihar davranışının da depresif dönemde görülme ihtimali manik döneme göre daha fazladır. Dolayısıyla depresif dönem bu açıdan önemle ele alınmalıdır (Yatham ve ark 1997).

Yine bu durumu ayırdetmeye yarayan bir diğer kriter hastalık süresidir. Pür mani şeklinde seyreden hastaların % 50'si 20 hafta içinde tekrarlar ve % 100'ü 40 hafta içinde yeni bir atak geçirir. Fakat bipolar depresyon veya mikst form depresyon ve mani yaşayan hastalar seyir özelliği olarak belirgin bir kronisite gösterir. Veriler göstermektedir ki bu hastaların % 50'si 40 hafta sonra tekrarlar, fakat hastaların % 45'i bir yıl sonra hala hastadır. Buradan şu sonucu çıkarabiliriz bipolar depresyon kronik bir hastalıktır. Ve sıklıkla polifarmasi ile olmak üzere uzun süreli tedaviye ihtiyaç göstermektedirler (Solomon, 1996).

Bipolar depresyonun nasıl tedavi edileceği hakkında kesin bir yaklaşım olmamakla beraber klinisyenler için pekçok mantıklı seçenek vardır (Nurnberg, 1999). Bipolar hastalardan ilaç kullanmamış depresif hastalar genellikle mood stabilizatörlerine 3-4 hafta içinde iyi cevap verirler. Bunun aksine mood stabilizatörü veya antidepresan almalarına rağmen belirgin olarak kötüleşen hastalar kötü prognoz göstermeye adaydırlar.

Bu bilgiler ışığında niye bazı hastalarda bazı tedaviler daha etkili olmaktadır sorusu akla gelmektedir. Bipolar depresyonda lityumun etkinliği bilinmektedir. Benzer şekilde antikonvülsanlar içinde lityum kadar olmasa bile iyi sonuçlar alınmaktadır. Antidepresanların bipolar depresyondaki etkinliğine eş olarak antikonvülsanlar unipolar depresyonda iş görür. Diğer bir seçenek standart antidepresan kullanımınıdır. Fakat bu durumda da % 30 ila 70 arasında maninin indüklenmesi ihtimalinden bahsedilmektedir. Bu konuyla ilgili yapılmış detaylı bir çalışmada lityum antikonvülsan kullanan hastalarda bupropion ve desipraminin maniye kaydırma ihtimalleri çift kör olarak çalışılmış. 8. haftada desipramin alan hastaların % 30'unda switch varken bupropionda bu hiç olamamış 1 yıl içinde ise desipramin alanların % 50'si switch gösterirken bupropionda ise % 11 oranında olmuştur.

Bipolar depresyonda antidepresanların düşük doz kullanımının özellikle hızlı döngülü olanlarda depresyonu düzelttiği ancak döngü sıklığını arttırdığını gösteren bir başka çalışma Althustler tarafından yapılmıştır. Buna göre tedavilerine düşük doz antidepresan eklenen hastaların % 35'i maniye kaymış % 26'sının ise döngüleri hızlanmıştır (Depresif epizodların artması). Döngü hızlanmasının en güçlü prediktörü daha önceden antidepresan kullanımı anamnezi alınmasıdır.

Antidepresan kullanımı üzerine görüşler

Genel olarak mood bozuklukları tedavi edilirken antidepresan dozu azaltılmaya karar verildiğinde tabii seyirde epizodun normale dönmesini hemen sonrasında azaltılması akıllıca bir yoldur. Unipolar depresyon sözkonusu olduğunda antidepresanların azaltılması 6-12 ayı bulmaktadır. Monofazik veya bifazik bipolar hastalarda azaltma hastaların iyileşmesinden 6 ile 12 hafta sonrasında yapılmalıdır. Hızlı döngülülerde ve iatrojenik manide antidepresanlar 6-12 gün içinde azaltılarak kesilmelidir. Antidepresan kullanımı sözkonusu olduğunda şu özellikler gözönünde bulundurulmalıdır.

- a. İyi bir yan etki profili
 - b. Etkinlik derecesi. Özellikle hastalarda kontrendikasyonun bulunmaması. Doz aşımında güvenlik konusu (dolayısıyla trisiklik antidepresanlardan uzak dur).
- Ayrıca şu konular bipolar depresyonun tedavisinde önemli birbiri ile ilişkili konulardır.
- a. Hastanın bipolar depresyonunun tedaviye uygunluğunu değerlendir. Hastanın bipolar mı unipolar mı olduğuna karar ver.
 - b. Mood stabilizatörü kullanımının uygun olup olmadığına karar ver.
 - c. Psikososyal müdahalelerin önemini belirle.
 - d. Standart antidepresan yada standart olmayan lomotrijin gibi ilaçların kullanıp kullanılmayacağını belirle.
 - e. Takip sıklığını belirle (Net bir standart rehber olmamakla beraber minimum haftada bir kez görüşme tavsiye olunur).

Bipolar bozuklukta antipsikotikler

Bipolar bozuklukla şizofreni arasında ne benzerlik var denirse, bipolar bozuklukta antipsikotik ilaçların etkin oluşudur diyebiliriz. Bu özellikle hastalarda ekstrem mani semptomları mood, düşünce, konuşma ve davranış elemanlarında belirgin hale gelir. Benzer şekilde bipolar hastalığın depresif fazında önde gelen semptomlar psikotik özellikler olabilir. Bu yüzden hepimiz zaman zaman bu hastalarda antipsikotik ilaçlar da kullanırız veya mevcut tedavilerine ek olarak antipsikotik ekleriz. Depo nöroleptikler uyumu iyi olmayan hastalarda seçilebilir. Yeni (atipik) antipsikotiklerden de bipolar bozukluğun tedavisinde yeni gelişme olarak bahsetmek gerekir (Ghaemi, 1999). Bipolar bozuklukta % 60'ı başta hezeyanlar olmak üzere psikotik semptom hikayesi bu-

lunur. Bir hastanın psikotik özellik gösteren bipolar bozukluk mu yoksa şizoaffektif bozukluğun bipolar alt tipi mi olduğunu söylemek her zaman kolay olmayabilir. Mood bozukluklarının tedavisinde antipsikotikler tek başına diğer ilaçları destekleyici (Ghamedi, 1999) güçlendirici olarak veya tedaviye direnç durumlarında kullanılabilir. Bu anlatılan ilaçlar artık hepimizin yakından tanıdığı ülkemizde de kullanılan klozapine, risperidon ve olanzapindir. Sadece lityum ya da sadece konvansiyonel nöroleptik kullanımlarının karşılaştırmaların yapıldığı çalışmaların meta analizinde bipolar bozukluk tedavisinde % 89 lityuma cevabına karşılık % 54'ü nöroleptiklere iyi cevap vermektedir. Elbette bu sonuç lityumun antipsikotiklere üstünlüğünü göstermekle birlikte lityumu tolere edemeyen veya kompliansı iyi olmayan hastalarda % 54 gibi oldukça iyi sayılabilecek bir sonuç alma durumunun olduğu antipsikotik kullanımında bir seçenek olduğunu göstermektedir (Keck, 1998).

Uygun doz Stratejileri

Antipsikotik kullanımı sözkonusu olduğunda önemli konulardan biri de manide hangi dozların kullanılması gerektiği konusudur. Bir grup lityum alan manik hastalara, ayrıca ya 100 mg/gün klorpromazin ya da 5 mg/gün tiotiksen eklenmiştir. Çalışma iki hafta sürmüş, antipsikotik dozları giderek artırılmış etkinlik ve yan etkiler değerlendirilmiş. 14. gün sonunda ortalama klorpromazin dozu 486 mg/gün, tiotiksen dozu 36.2 mg/gün olarak bulunmuş. Her iki grupta da mani skorları azalmış. Mani için daha önce yapılan başka çalışmalarda 750 mg/gün klorpromazin dozları göz önüne alındığında bu çalışma ilginç bir kıyaslama imkanı vermektedir. Daha önce sanılanın aksine daha düşük doz antipsikotik kullanımına rağmen kıyaslanabilir bir başarı elde edilebileceği gözlenmiş. Atipik antipsikotiklerle bu güne kadar klozapin ve risperidonla ilgili etkinlik çalışmaları yapılmıştır. Klozapin, risperidon ve olanzapinin hepsi akut manide tedavide etkili bulunmuştur (Zarate ve ark, 1998). Klozapinin ayrıca idame tedavisinde de etkin olduğunu bildiren yazılar vardır.

Her ne kadar akut manide olanzapin iyi geliyorsa da (Zarate ve ark 1995) paradoksik olarak hipomanik tablolar ortaya çıkarttığını; mood kalkındırıcı etkilerini biz de gözlemledik. Bipolar bozukluk tedavisinde guideline kullanımının netleştirilmesi için sadece sayılı çalışma vardır (Bauer M, 1999). 0.8 ila 1.5 meq/l lityum veya 50-125 microgram/l valproatla or-

ta ve hafif vakalarda tedaviye başlangıç yapılabilir (Frances, 1998). Anksiyetesi de olan veya belirgin cevapsızlığı olan hastalara benzodiazepin (lorazepam 1-2 mg) eklenmesi önerilmektedir. Hiçbir ilerleme görülmezse depresif fazda antidepresanların azaltılarak kesilmesi ikinci aşamadır. TSH'sı yüksek hastalara tiroid preparatları ile destek verilebilir. Hasta eğer orta -ağır arası semptom sergiliyorsa lityum ve valproata ilaveten yeni kuşak antipsikotikler eklenebilir. Eğer cevap yetersiz kalırsa veya hasta psikotik semptomlar sergiliyorsa veya şizoaffektif hastalığın alt tipi ise konvansiyonel nöroleptik kullanımına ek olarak lityum veya valproat önerilmektedir. Hala tedaviye yetersiz cevap veya tedavinin tolere edilememesi ya da hızlı döngülülük durumlarında tedaviye valproatla başlanması ve/veya benzodiazepin eklenmesi (örneğin yüksek doz klonazepam) ve/veya antipsikotik eklenmesi uygun olur. Bu seçenekler başarısız olursa tedaviye lityum veya valproata ilaveten karbamazepin, klozapin veya EKT eklenmesi önerilmektedir (Bauer, 1999). Hastanın hem kendi hemde çevresi için tehlikeli olması farmakolojik tedavinin kontrendike olduğu durumların bulunması, geçmişinde EKT'ye iyi cevap vermiş olması durumlarında EKT ilk adım olabilir.

Tedaviye dirençli bipolar bozuklukta yeni tedavi stratejileri

Bipolar bozukluğun uzun süreli tedavisinde mood stabilizatörü kullanımının hedefi kilo alımı, kognitif becerilerde azalma, sedasyon, tremor ve poliüriden uzak bir şekilde, mani ve depresyon profilaksisi sağlamaktır. Maalesef elimizdeki ilaçlar bu özellikleri karşılamıyor o yüzden yeni arayışlar hep sürmeli. Yine bu sebepten dolayı monofarmasi pekçok bipolar hasta da kural olmak şöyle dursun nadiren yapılabilen bir şeydir.

Mood stabilizatörleri bipolar bozuklukta tedavi etkinliklerini, protein kinaz C, kalsiyum kanalı ve inositol seviyesinde sinyal transdüksiyonunu azaltma yahut bloklama yoluyla göstermektedir (Manji, 1999). Bu sinyal iletimi hem bipolar bozuklukta hem epilepside mesul tutulan "kindling" mekanizmasından sorumlu olabilir. Antikonvülsan mood stabilizatörleri ile tedavi sonrası kindlingin azalması bipolar bozukluk tedavisinde mood stabilizatörlerinin niye etkili olduğunu açıklayabilir. Çeşitli stres yapan olaylar ya da alkol madde kullanımı hayatın erken dönemlerinde bipolar bozukluğu tetikleyebilir. Yıllar

sonra ise kindling otonom hale gelebilir yani gösterilebilir bir neden olmaksızın ortaya çıkabilir.

Pekçok hastada durumlarının düzelmesi için birden fazla ajan kullanmak zorunda kalışı araştırmacıları bu sinyal tramdüksiyonunu benzer etkilerle etkileyen yeni ilaç arayışlarına itmiştir. Akut ve uzun vadeli etkilerde iyileşme antidepresan ve antipsikotik maruziyetini azaltma BDZ kullanımını azaltma ve ilaç dozlarını düşük tutmayı amaçlayan bu araştırmalar için maalesef az sayıda kontrollü çalışmalarla desteklenmiş etkinlik ve güvenilirlik çalışması vardır. Araştırmalar genellikle klinik deneyimlerden gelen anektodal bildirimlerdir.

Omega-3-yağ asitleri

Önceleri Stoll ve arkadaşları kolin kullanımı destekleyici olarak araştırmalarına konu edinmişler ve kolinin hızlı döngülü hastalarda etkin olduğunu bildirmişlerdir (Stoll ve ark, 1999). Bu tedavinin sakıncaları kolinin etkili olabilmesi için lityumla beraber alınma gerekliliği, yüksek dozlarda diare ve yine yüksek dozlarda ortaya çıkan kalıcı olabilen fishy body yan etkisidir. İnositol ile de benzer çalışmalar yapılmış fakat maniye indüklediği ve yüksek doz alınması gerekliliği spekülasyonlarından dolayı izleyen araştırmalar bu tedavi seçeneği için sürdürülmemiştir (Stoll ve ark, 1999). Bundan sonra Stoll ve ark. tedaviye dirençli bipolar bozuklukta omega 3 yağ asitlerinin kullanımını araştırmaya başlamış (DHA ve EPA9 yağ asitleri balıkta bulunur). Bu yağ asitlerinin kullanımına ait hipotezler bu balıkları yüksek oranda tüketen memleketlerde depresyonun daha az sıklıkta görülmesinden ortaya çıkmıştır. Benzer şekilde Amerika Birleşik Devletleri'nde balık tüketiminin artmasıyla paralel olarak depresyon başlangıç yaşının düşmesinin korelasyon göstermesi bir başka mantık temeli oluşturmuş. Stoll ve ark. omega 3 yağ asitlerinin bipolar bozuklukta etkilerini gözlemek için ayaktan takip ettikleri bipolar hastalarla 4 ay süren plasebo kontrollü çift kör çalışma yapmışlar. Bütün denekler geçmişlerinde bir manik atak veya hipomanik dönemden geçmişti. Genel olarak tedaviye oldukça dirençli ve yarısı da hızlı döngülü bipolar hastalardı. Bu hastalara randomize olarak 9.6 gr/gün balık yağı kaynaklı omega 3 yağ asiti veya plasebo zeytin yağı verilmiş ve devam etmekte olan diğer tedavileri hiç değiştirilmemiş. Bu çalışmada sadece 8 hasta monoterapi altında imiş. Temel ölçüm aracı olarak rekürrens ve SCID'e göre cevapsızlık olarak tespit

edilmiş. Çalışma sonunda ölçümler yapılmış. Sonuçların analizi belirgin olarak omega 3 yağ asiti alan grubun belirgin biçimde daha uzun remisyon süresi olduğunu göstermiş. Plasebo kullanan grup 2 ay içinde relaps göstermiş. Ayrıca omega 3 yağ asitlerinin tolere edilmesinde belirgin olarak daha iyi imiş.

Omega 3 yağ asiti balık ve keten tohumu yağında bulunur, iyi tolere edilmesi ve mood bozuklukları yanında genel sağlık konularında da faydaları tespit edilmiştir. Bir dönemde kalp hastalarında iyi gelişti (Von S, 1999) ile gündemde olan omega 3 yağ asitinin teorik zararları arasında kanama riski ve gastrointestinal sıkıntılar bulunur (Stenson ve ark. 1992). Ayrıca orijinal elde edilmiş dışındaki üretilen omega 3 yağ asiti yeterince güçlü etki sağlamamaktadır. Bu sorunlara rağmen omega 3 yağ asitlerinin bipolar bozuklukta kullanımı yeni olup ilave tedaviler başlığı altında umut verici durmaktadır (Fugh Berman, 1999). Dr. Stoll'a göre doz ortalama 2-5 gram/gün iki defada verilmek üzeredir. Antikoagulan ve aspirin alanlarda özel ihtimamla takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Bauer MS, Callahan AM, Jampala C ve ark.: Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs. *J Clin Psychiatry*; 60(1): 9-21, 1999.
- Botts SR, Raskind J.: Gabapentin and lamotrigine in bipolar disorder. *Am J Health Syst Pharm* 1; 56(19): 1939-44, 1999.
- Coryell W, Turvey C, Endicott J ve ark.: Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord*; 50(2-3): 109-16, 1998.
- Dubovsky SL, Buzan RD: Novel alternatives and supplements to lithium and anticonvulsants for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*; 58(5): 224-42; quiz 243-4, 1997.
- Duggan C, Sham P, Minne C ve ark.: Family history as a predictor of poor long-term outcome in depression. *Br J Psychiatry* 1998 Dec; 173: 527-30.
- Dunn RT, Frye MS, Kimbrell TA ve ark.: The efficacy and use of anticonvulsants in mood disorders. *Clin Neuropharmacol*; 21(4): 215-35, 1998.
- Ferrier IN, Lamotrigine and gabapentin.: Alternative in the treatment of bipolar disorder. *Neuropsychobiology*; 38(3): 192-7, 1998.
- Frances AJ, Kahn DA, Carpenter D ve ark.: The Expert Consensus Guidelines for treating depression in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*; 59 Suppl 4: 73-9, 1998.
- Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M: Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(5): 227-30.
- Fugh-Berman A, Cot JM: Dietary supplements and natural

- products as psychotherapeutic agents. *Psychosom Med*; 71(5): 712-28, 1999.
- Ghaemi SN, Goodwin FK: Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacol*; 19(4): 354-61, 1999.
- Gordon A, Price LH: Mood stabilization and weight loss with topiramate. *Am J Psychiatry*; 156(6): 968-9, 1999.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM: Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 6: 74-81; discussion 82, 1998.
- Keltner NL, Folks DG: Alternatives to lithium in the treatment of bipolar disorder. *Perspect Psychiatr Care* 27(2): 36-7, 1991.
- Ketter TA, Frye MA, Cora-Locatelli G ve ark.: Metabolism and excretion of mood stabilizers and new anticonvulsants. *Cell Mol Neurobiol*; 19(4): 511-32, 1999.
- Licht RW: Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand Jun*; 97(67): 387-97, 1998.
- MA Frye ve ark.: Data presented at the 1998 Annual meeting of the American Psychiatric association, Toronto, Canada.
- Manji HK, Bebchuk JM, Moore GJ ve ark.: Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: therapeutic implications. *J Clin Psychiatry*; 60 Suppl 2: 27-39; discussion 40-1, 113-6, 1999.
- Manji HK, McNamara R, Chen G ve ark.: Signalling pathways in the brain: cellular transduction of mood stabilisation in the treatment of manic-depressive illness. *Aust N Z J Psychiatry*; 33 Suppl: S65-83, 1999.
- Marcotte D: Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord* 50(2-3): 245-51, 1999.
- Martin R, Kuzniecky R, Ho S ve ark.: Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 15; 52(2): 321-7, 1999.
- Multicenter study Atypical antipsychotics for treatment of depression in in schizophrenia and affective disorders. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *J Clin Psychiatry*; 59 Suppl 12: 41-5, 1998.
- Nurnberg HG, Thompson PM, Hensley PL: Antidepressant medication change in a clinical treatment setting: a comparison of the effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*; 60(9): 574-9, 1999.
- Osser DN A: systematic approach to the classification and pharmacotherapy of nonpsychotic major depression and dysthymia. *J Clin Psychopharmacol*; 13(2): 133-44, 1993.
- Post RM: Comparative pharmacology of bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophrenia res. Sep* 29: 39(2): 153-8; 1999.
- Post RM, Denicoff KD, Frye MA ve ark.: A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century. *Neuropsychobiology*; 38(3): 152-66, 1998.
- Post RM, Frye MA, Denicoff KD ve ark.: Beyond lithium in the treatment of bipolar illness. *Neuropsychopharmacology*; 19(3): 206-19, 1998.
- Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ ve ark.: Alternative approaches to refractory depression in bipolar illness. *Depress Anxiety*; 5(4): 175-89, 1997.
- Regier DA, Farmer ME, RAe DS ve ark.: Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiologic catchment area study (ECA). *JAMA*.264(19): 2511-8, 1990 Nov 21.
- Solomon DA, Keitner GI, Ryan Ce ve ark.: Polypharmacy in bipolar I disorder. *Psychopharmacol Bull*; 32(4): 579-87, 1996.
- Stenson WF, Cort D, Rodgers J ve ark.: Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 15; 116(8): 609-14, 1992.
- Stoll Al, Severus WE, Freeman MP ve ark.: Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*; 56(5): 407-12, 1999.
- Stoll Al: Novel treatment strategies for refractory bipolar disorder (19D). The American Psychiatric association 152nd annual meeting, Washington DC, 1999-12-27.
- Tohen M, Grundy S: Management of acute mania. *J Clin Psychiatry*; 60 Suppl 5: 31-4; discussion 35-6, 1999.
- Von Schacky C, Angerer P, Kotheny W ve ark.: The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 6; 130(7): 554-62, 1999.
- Walden J, Normann C, Langosch J, Grunze H: Predictors of response to phase prophylactics (mood stabilizers) in bipolar affective disorders. *Fortscher Neurol Psychiatr*; 67(2): 75-80, 1999.
- Walden J, Normann C, Langosch J ve ark.: Differential treatment of bipolar disorder with old and new antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology (ct)*; 38(3): 181-4, 1998.
- Yatham LN, Kusumakar V, Parikh SV ve ark.: Bipolar depression: treatment options. *Can J Psychiatry*; 42 Suppl 2: 87S-91S, 1997.
- Zarate CA Jr, Narendran R, Tohen M ve ark.: Clinical predictors of acute response with olanzapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry*; 59(1): 24-8, 1998.
- Zarate CA JR., Tohen M, Banov MD ve ark.: Is Clozapine a mood stabilizer? *Journal of clinical Psychiatry* 56(3): 108-12, Mar. 1995.