

## İki Uçlu Bozukluk İdame Tedavisi

Aytekin Sır<sup>1</sup>, Mahmut Bulut<sup>2</sup>

### ÖZET:

#### İki uçlu bozukluk idame tedavisi

İki uçlu bozukluk (İUB) önemli yeti kaybına yol açan kronik, tekrarlayıcı bir duygudurum bozukluğudur. Yineleme riski nedeniyle tek manik atak sonrası idame tedavisi başlanmalıdır. İUB idame tedavisinin birincil amacı depresif/manik atakların sıklığını, şiddetini ve psikososyal sonuçlarını azaltma ve ataklar arasındaki psikososyal işlevselliği artırmaktır. İdame tedavi baskın olan duygudurum atağının tipine göre düzenlenmeli ve monoterapi tercih edilmelidir. Monoterapide duygudurum düzenleyicileri veya atipik antipsikotikler kullanılmaktadır. Lityum (Li) ve valproat manik atakları, lamotrijin ise depresif atakları önlemede daha etkilidir. Atipik antipsikotiklerden olanzapin, aripiprazol, ziprasidon, risperidon manik atakları önlemede üstün iken, ketiyapin hem depresif hem de manik atakların kontrol edilmesinde daha yararlı bulunmuştur. Monoterapinin yeterli olmadığı durumlarda Li veya valproat+lamotrijin, Li veya valproat+ketiyapin ve Li veya valproat+aripiprazol kombinasyonları kullanılabilir.

**Anahtar sözcükler:** iki uçlu bozukluk, idame tedavisi

**Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S11-S13**

<sup>1</sup>Prof. Dr., <sup>2</sup>Yrd. Doç. Dr., Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Aytekin Sır, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır-Türkiye

Telefon / Phone: +90-533-360-6988

Elektronik posta adresi / E-mail address: asir@dicle.eu.tr

## GİRİŞ

İki uçlu bozukluk (İUB) tekrarlayan duygudurum dönemleriyle seyreden kronik gidişli bir bozukluktur. Hayat boyu tek atak geçiren İUB hastası çok nadirdir. Tedavi edilmeyen İUB'ta iki yılda relaps oranı %50, beş yılda ise %70-90'dır (1-3). Geçirilen her atak yeni bir atak için riski artırır. Tekrarlayan her atakla beraber yeti yitimi daha da ağırlaşır ve psikososyal işlevsellik azalır (4). Bu nedenle İUB takibi mutlaka idame tedavi gerektirmektedir. İUB idame tedavisinin temel amacı gelecek duygudurum dönemlerini önlemektir (5). İUB'ta idame tedaviye geçmek için akut duygudurum atağını takiben 3-6 aylık klinik olarak stabil bir dönemin geçmesi gerekmektedir (6). Yapılan çalışmalar tedavi altındayken bile yinelemelerin yaşandığını göstermektedir (1,5). Bu nedenle idame tedavide bazı hedefler konulup bu hedeflere ulaşmaya çalışmak gerektirir. Bu hedefler atakları ve duygudurum dalgalanmalarını ortadan kaldırmak, atak sayısını azaltmak, atak şiddetini azaltmak, atak süresini azaltmak, ataklar arasında daha fazla duygudurum stabilizasyonu, intihar oranlarını azaltmak şeklinde sıralanabilir.

Özellikle ilk atak geçiren genç hastalarda uzun süreli tedaviyi kabullenmek sorun olabilmektedir. Bu olgularda kişi ile beraber aileye de hastalık hakkında bilgi vermek ve yapılandırılmış psikoterapi yapmak faydalı olabilir (7).

Hastanın tedaviye uyumunu arttırmak ve ilaçlara bağlı yan etkileri azaltmak için mümkünse monoterapi vermek gerekir. Kombinasyon tedavisi gerekiyorsa mümkün olan en az sayıda kombinasyon ajanı verilmelidir. Etkinliği, yan etkileri ve güvenir-

liği değerlendirilerek hastaya göre tedavi düzenlenmelidir.

İUB'ta duygudurum atağının tipine göre tedavi değişmektedir. Bu nedenle uzun dönemli izlemede manik hecme sayısı fazla olanlar "maniye meyilli İUB", depresif hecme sayısı fazla olanlar ise "depresyona meyilli İUB" olarak ifade edilmiş ve "baskın uç" ("predominant polarity") tanımlaması yapılmıştır (8). Bu tanımlamaya göre hangi duygudurum ucu diğerinin en az iki katı sıklıkta gözleniyorsa o uç "baskın uç" olarak kabul edilmektedir (8). Buna göre İUB hastalarının yaklaşık yarısında "baskın uç" tanımlanabilmektedir. Amerika ve Avrupa'da İUB hastalarının %50-60'ı depresyon baskın İUB, %40'ı ise mani baskın İUB'tur (9). Mani ve depresyon baskın uçlar arasında belirgin klinik farklılıklar mevcuttur. Madde kötüye kullanımı, kognitif bozulmalar, hastaneye yatış ve psikotik semptomlar mani baskın İUB'de (8); artmış intihar girişimi sayısı, melankolik özellikler ve mevsimsellik depresyon yatkın İUB'de daha fazla görülmektedir (11). Bu bilgiler ışığında klinik olarak hasta hangi baskın uçlu ise idame tedavi düzenlemesi de ona göre yapılmalıdır. Baskın uç tanımlaması "uç"larda hangi tedavinin daha etkili olduğu sorusunu akla getirmiştir.

Günümüzde İUB'ta birinci basamak idame tedavisi ajanları başta lityum olmak üzere lamotrijin, valproat, olanzapin, ketiapin, aripiprazol, ziprasidon ve risperidon (12). Fakat bu ajanların depresyon ve manik hecme tekrarlamasını önlemedeki etkileri farklıdır. Bunun için de "polarite indeksi" tanımlaması yapılmıştır (13).

Tedavi için gerekli hasta sayısı (Number Need to Treatment; TGHS) etki gücünü gösteren bir ölçüm olup; istenen olumlu

sonuca ulaşılabacak her bir hasta için, tedavi edilmesi gereken hasta sayısı olarak tanımlanmıştır(14). Depresif hecmeyi önlemek için TGHS'nın manik hecmeyi önlemek için TGHS'na oranı "polarite indeksi (PI)" olarak adlandırılmıştır(13). İUB tedavisinde kullanılan bir ajanın PI 1'in (bir) ne kadar üstündeyse manik hecmeyi önlemede o kadar etkili, birin ne kadar altındaysa depresif hecmeyi önlemede o kadar etkilidir.

İUB idame tedavisinde ilk basamak tedavide yer alan ajanlardan bazılarının PI şu şekildedir; Risperidon için 12.09, aripiprazol için 4.38, ziprasidon için 3.91, olanzapin için 2.98, lityum için 1.39, ketiyapin için 1.14 ve lamotrijin için 0.40'tır (13).

### İUB Idame Tedavisinde Duygudurum Düzenleyicileri

**Lityum:** Daha çok tipik İUB profiline uyan hastalarda etkilidir. Ailede İUB öyküsü olan, mani, depresyon, ötimi örüntüsü gösteren, orta yaşta başlayan ve dönemler arasında tam remisyona gösteren hastalarda Li tedavisi daha etkilidir (15). Atipik özellikler gösteren İUB hastaları Li önleyici tedavisine kötü yanıt verirler (16). Depresif hecmelerden çok manik hecmeleri önlemede etkilidir.

**Valproat:** İUB idame tedavisinde sık olarak kullanılmasına rağmen FDA onayı yoktur ve randomize plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Akut mani tedavisinde etkilidir. Bu nedenle mani baskın tip İUB idame tedavisinde önerilmektedir. Hızlı döngülü hastalarda Li ile eşit etkinliktedir (5).

**Lamotrijin:** Li'dan sonra İUB idame tedavisinde FDA onayı alan ikinci ajandır. Mani ataklarını önlemede Li'dan daha az etkili fakat depresyon ataklarını önlemede Li'dan daha etkilidir (5,13).

### İUB Idame Tedavisinde Atipik Antipsikotikler

**Olanzapin:** Atipik antipsikotikler arasında iki uçlu bozukluktaki etkinliği en çok araştırılmış olan ilaçtır. Depresif ve karma atakları önlemede de etkili olmakla birlikte manik atakları önlemede daha üstün bir ajandır (5,13).

**Aripiprazol:** İdame tedavide manik atakları önlemede etkilidir, fakat depresif atakları önlemede plaseboya üstünlük göstermemiştir (5,13).

**Ketiyapin:** Duygudurum ataklarını önlemede etkili bir ajandır. Diğer atipik antipsikotiklerden farklı olarak manik ve depresif atakları önlemedeki etkinliği hemen hemen eşittir (5,13).

**Ziprasidon:** Manik atakları önlemede etkilidir. Depresif atakları önlemede etkili değildir (5,13).

**Uzun etkili risperidon:** Manik atakları önlemede etkilidir. Depresif atakları önlemede etkili değildir (5,13).

### İUB Idame Tedavisinde Polifarmasi

Polifarmasi klinisyenler tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Gitlin ve arkadaşlarının (1995) yaptıkları doğal izlem çalışmasında hastaların önemli bir kısmı yeterli dozda lityum, karbamazepin ve valproat kullanmakta iken 5 yıllık mani ya da depresyon riski %73 olarak bulunmuştur (5,6). Atak görülmeyen hastaların önemli bir kısmında eşikaltı belirtiler olduğu saptanmıştır (1). İUB idame tedavisinde birinci basamakta yer alan lityum ve valproat tedavisi altında iken yeni atak geçirme riski ve henüz polarite indeksi 1 olan çok etkili bir ajanın olmayışı klinisyenlerin neden polifarmasiyi tercih ettiklerini açıklamaktadır (5,6). Monoterapinin etkili olmadığı durumlarda kombinasyon tedavilerine geçilmelidir.

İUB idame tedavisinde kullanılan bazı kombinasyon tedavilerinin PI'leri şu şekildedir; aripiprazol ile lityum/divalproex kombinasyonu için 3.33, olanzapin ile lityum/divalproex kombinasyonu için 0.55, ketiyapin ile lityum/divalproex kombinasyonu için 0.83(13) (bu cümle revize edilebilir).

### Diğer Tedaviler

**Karbamazepin:** Yapılan çalışmalarda lityuma üstünlük göstermemekle birlikte atipik özellikler gösteren, duygudurumla uyumsuz delüzyonları olan veya mikst özellik gösteren İUB hastalarında etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (5).

**Oksarbazepin:** Karbamazepin türevi bir antiepileptik olup lityuma üstünlük sağlayamamıştır (5).

**Klozapin:** İUB idame tedavisinde klozapin ile ilgili yapılmış randomize plasebo kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte tedaviye dirençli İUB'ta etkili olduğu bilinmektedir (5).

**Psikoterapiler:** Farmakoterapi ile beraber uygulandığında tedaviye uyum artmakta, relaps öncesi süre uzamakta, duygudurum hecmelerinde geçirilen gün sayısında azalmakta, sosyal işlevsellikte artış, hastaneye yatış sayısında ve süresinde azalma olmaktadır (5).

Sonuç olarak İUB'ta mutlaka idame tedavi verilmelidir. Mümkünse monoterapi uygulanmalıdır. Monoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda kombinasyon tedavilerine geçilmelidir.

### Önerilen Farmakoterapiler Şu Şekilde Özetlenebilir

Monoterapi olarak mani baskın tipte olanzapin veya lityum, depresyon baskın tipte lamotrijin, mani ve depresyon eşit tipte ketiyapin tercih edilebilir. Her üç klinik İUB tipinde Li veya valproat+lamotrijin, Li veya valproat+ ketiyapin ve Li veya valproat+aripiprazol kombinasyonları kullanılabilir (5).

**Kaynaklar:**

1. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*. 1995;152:1635-40.
2. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *The American journal of psychiatry*. 2006;163:217-24.
3. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *The Journal of nervous and mental disease*. 1993;181:238-45.
4. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *The American journal of psychiatry*. 1995;152:379-84.
5. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar disorders*. 2012;14:51-65.
6. Gitlin MJ, Abulseoud O, Frye MA. Improving the design of maintenance studies for bipolar disorder. *Current medical research and opinion*. 2010;26:1835-42.
7. Goodwin FK JK. Medication adherence. *Manic-Depressive Illness—Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. New York: Oxford University Press, Inc;2007. p. 849–68.
8. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2006;93:13-7.
9. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar disorders*. 2009;11:453-73.
10. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salameo M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disorders*. 2007;9:103-13.
11. Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychological medicine*. 2007;37:1595-9.
12. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar disorders*. 2009;11:225-55.
13. Popovic D, Reinares M, Goikolea JM, Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Vieta E. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2012;22:339-46.
14. Martinez-Aran A, Vieta E, Chengappa KN, Gershon S, Mullen J, Paulsson B. Reporting outcomes in clinical trials for bipolar disorder: a commentary and suggestions for change. *Bipolar disorders*. 2008;10:566-79.
15. Gershon S, Chengappa KN, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. *Bipolar disorders*. 2009;11 Suppl 2:34-44.
16. Pfennig A, Schlattmann P, Alda M, Grof P, Glenn T, Muller-Oerlinghausen B, et al. Influence of atypical features on the quality of prophylactic effectiveness of long-term lithium treatment in bipolar disorders. *Bipolar disorders*. 2010;12:390-6.