

# İki Uçlu Bozuklukta Psikofarmakolojik Tedavinin Gerekçeleri, Genel Tedavi İlkeleri ve Uygulama Biçimleri

Erdal Işık<sup>1</sup>

**ÖZET:**  
İki uçlu bozuklukta psikofarmakolojik tedavinin gerekçeleri, genel tedavi ilkeleri ve uygulama biçimleri

Bu makalede iki uçlu bozukluğun tedavisinde sadece atakların değil, nökslerin de önlenmesinin, amaçlanmasının önemine işaret edilmektedir. Böylece hastalığın gitgide şiddetlenmesinin ve de kalıcı bilişsel bozuklukların ortaya çıkışının engellenebileceği vurgulanmaktadır. Daha sonraki bölümde ise psikofarmakolojik tedavinin ilkeleri ele alınmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** iki uçlu bozukluk, psikofarmakolojik tedavi

**Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S23-S25**

**ABSTRACT:**  
Essentials of psychopharmacology in treatment of bipolar disorder

In this article, not only the importance of treatment of bipolar episodes but also aiming to prevent the relapses is discussed. Thus, it emphasises the prevention of exacerbation of disorder in time and permanent cognitive defects. In the latter part, the principles of pharmacologic treatment is addressed.

**Key words:** bipolar disorder, psychopharmacological treatment

**Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S23-S25**

<sup>1</sup>Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Erdal Işık, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Ankara-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: drerdalisik.com@gmail.com

## GİRİŞ

Bilindiği gibi iki uçlu bozukluk, şu özellikleri taşıyan bir duyulanım bozukluğudur.

- Genellikle 18-20'li yaşlar gibi erken yaşta başlar. (Küçük bir grup hastada ise 50'li yaşlarda başlar).
- Tekrarlayan manik, depresif ya da karma ataklarla seyreden ve yaşam boyu süregelen bir hastalıktır. Ancak nökslerin görülme biçim ve sıklığı kişiden kişiye değişiklikler gösterir.
- Erkeklerde ilk atak daha çok manik olup, daha sık manik atak geçirirlerken, kadınlarda ise gerek ilk, gerekse sonraki dönemlerin çoğu depresiftir.
- İlk ataklarla yaşam olayları arasında %50 oranında ilişki izlenebilirken, daha sonra nörodejenerasyonun devreye girmesiyle önemli stresör olayları olmaksızın da nöksler izlenir (kindling fenomeni).
- Hastalar ortalama 18 ayda bir (12 ay- 2,2 yıl) yeni bir atak geçirirler.
- İndeks hecmesi mani olanda yeni manik atak daha erken ortaya çıkarken, indeks hecmesi karma mani olanda yeni depresif atak daha erken ortaya çıkmaktadır.
- Hastanın yaşı ilerledikçe nöksler arası süreler de kısalmış ve daha sık nöks izlenir.
- Genellikle; her nöks dönemi bir öncekinden daha şiddetli seyreder, daha uzun sürer ve tedaviye daha direnç gösterir.
- Yinelemelerin olası sonuçları şunlardır; Nöksler tedavi ve iyileşme düzeyi ile prognozu olumsuz etkiler. Nöks sayısı arttıkça, işlevsellikteki yıkım da artar.
- İndeks dönemi mani olanda, yeni manik hecmenin daha erken çıktığı,

- İndeks hecmesi karma mani olanda yeni depresif atağın daha erken zamanda çıktığı öne sürülmektedir.
- Düzeltme dönemin kalma olasılığı hastalık sürecinde geçen zamanla ters orantılı olarak azalır.
- Hastaların %70'i düzenli koruyucu tedaviye rağmen tekrar yeni bir atak geçirir.
- Hastalarda %35 oranında ve gittikçe artan şekilde bilişsel bozukluklar izlenir (1). Bilişsel bozukluklar hastanın yaşamını olumsuz etkileyebilecek düzeyde olabilmektedir. Örneğin; yönetsel işlevler ve sözel öğrenme başta olmak üzere; sözel bellek, işler bellek, dikkatin devamlılığı, tepki inhibisyonu ve psikomotor hızda azalma, sağduyuda, karar verme yetisinde ve uygulayıcı işlevlerdeki bozulma gibi durumlar izlenebilmektedir (2).
- Tedavi ile bilişsel düzeyde izlenen iyileşme, semptomatik iyileşmeden daha azdır.
- İki uçlu (I) bozukluğu olan hastaların tüm yaşamlarının %32'i depresyonda, %9'u hipomanide, %6'sı ise karma/siklik dönemde geçmektedir (3).
- İki uçlu (II) bozukluğu olan ise hastaların yaşamlarının %50'si depresyonda, %1'i hipomanide, %2'si ise karma/siklik dönemde geçmektedir (3).
- Hastalık genel olarak olumsuz seyretmektedir. İş verimi düşüklüğü ya da işsizlik, sık intihar girişimleri, eşinden ayrılma, depresif ve disforik durumların yaşamın kalitesini bozması, tıbbi hastalıkların yüksek oranda birlikteliği, madde ve alkol kullanım oranının yüksek olması vb. gibi durumlar bu kötü gidişte izlenen olumsuzluklardır (2). Tüm bu nedenlerle psikiyatrideki temel hastalıklardan biri olup, tedavisi de aynı oranda önem kazanır. Hastalığın tedavisinde şu noktalar dikkate alınmalıdır;

- Manik ve depresif dönemler, belirtiler tamamen ortadan kalacak şekilde tedavi edilmelidir. Çünkü rezidüel belirtilerin kalması, yeni nükslerin habercisidir.
- Manik ya da depresif belirtilerin yanı sıra bilişsel belirtilerle de mücadele edilmelidir.
- Tedavide temel amaç hastalık ataklarının tedavisi yanında, yeni atakların önlenmesi olmalıdır. Bu hastalığın zaman içinde kişinin yaşamında yapabileceği olası yıkımların önlenmesinde yararlı olacaktır. İki uçlu bozukluğun tedavisi, birbiri içine geçmiş üç ana bölümde özetlenebilir;  
**Manik dönemlerin tedavisi;** Klasik ya da yeni nesil antipsikotikler ile duygu durumu düzenleyici ilaçlar birlikte kullanılır. İlaçlarla kontrol edilemeyen olgularda elektro konvülfiz tedavi (EKT) uygulanabilir (2,4-8).
- Klasik antipsikotik ilaçlar olarak; Haloperidol (5-20mg/gün), klorpromazin (200-800mg/gün), pimozid (4-8mg/gün) vb. ilaçlar kullanılabilir.
- Yeni nesil antipsikotik ilaçlar olarak; olanzapin (10-20mg/gün), risperidon (2-6mg/gün), aripiprazol (15-30mg/gün), ketiapin (600-1200mg/gün), ziprasidon (80-160mg/gün), paliperidon (3-12mg/gün), asenapin (10-20mg/gün), klozapin (100-450mg/gün) kullanılabilir (2,9-12).
- Duygu durumu düzenleyiciler olarak; valproat (serum düzeyi 75-100µg/ml), lityum (Serum düzeyi; 80-1,3 mEq/L) kullanılabilir ya da karbamazepin (serum düzeyi; 4-15µg/ml) kullanılabilir (gerekirse birden fazla duyugudurum düzenleyici ilaç, olası yan etkiler göz önüne alınarak birlikte verilebilir) (13-16).
- Tedaviye yanıtı olmayan olgularda gerektiğinde fenitoin (300-400mg/g), tamoksifen (40-80mg/g) eklenebilir. İlaçlarla kontrol altına alınamayan olgularda EKT uygulanır (17).  
**Depresif dönemlerin tedavisi;** Manik dönemlere oranla daha zordur. Antidepresan ilaçlara yanıtın düşük düzeyde olması ve de antidepresan ilaçların maniyeye kayma riskini arttırmaları nedeniyle, son zamanlarda bazı yeni nesil antipsikotik ilaçlar depresif dönemlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Duygu durumu düzenleyiciler bu dönemde de kullanılmaya devam edilmeli, ilaçlara yanıtı olmayan ve intihar riski olan ağır olgularda EKT'de kullanılmalıdır. Depresif dönemlerin tedavisi konusunda TMS uygulamalarından da söz edilmektedir. Yine bu dönemdeki hastalarda bilişsel-davranışçı tedaviler de uygulanan ilaç tedavilerine eklenebilir (2,10,18,19).
- Antidepresan ilaçların kullanımı; İki uçlu (I) ve hızlı döngülü olgularda zor durumda kalmadıkça tercih edilmemelidirler. Gerektiğinde SSRI'lar (Essitalopram 10-20mg/gün gibi), SNRI'lar (Venlafaksin 75-225mg/gün gibi), bupropion (150-300 mg/gün gibi) antidepresanlar, lityum, valproat, karbamazepin gibi duygu durumu düzenleyici ilaçlarla birlikte ve olası maniyeye kayma riski nedeniyle yakın izlemle kullanılabilir.
- Yeni nesil antipsikotik ilaçların kullanımı; Antidepresan amaçlı olarak ketiapin (genel olarak 300mg/gün ya da gerektiğinde 600 mg/gün) kullanılabilir.
- Yeni nesil antipsikotiklerin antidepresanlarla kombinasyonu olan ilaçların kullanımı. örneğin; Olanzapin +Fluoksetin kombinasyonunu değişik doz oranlarında içeren preparatlar

kullanılabilir.

- Duyugudurum düzenleyici ilaçların kullanımı; depresif nükslerin önlenmesi amacıyla lamotrijin (200-400mg/gün) diğer duyugudurum düzenleyicilerle birlikte (örneğin; lityum, valproat , karbamazepin) kullanılabilir (20).
- Tedaviye yanıtı olmayan olgularda tedaviye Riluzol (100-200 mg/gün), omega-3 yağ asidi (EPA) 1-4 gram/gün ya da gündüz inhibisyonu ve uyku kalitesini azaltarak işlevselliği artırmak amacıyla modafinil (100-200mg/gün) eklenebilir. Bilişsel tedaviler yapılabilir (21). İlaçlara yanıtı olmayan olgularda EKT yapılabilir.  
**Karma dönemlerin tedavisi:** Genel tedavi yaklaşımı valproat (serum düzeyi 75-100µg/ml) gibi bir duyugudurum düzenleyici ilaca (ikinci seçenek karbamazepine, son seçenek ise lityuma) ketiapin, olanzapin, risperidon ya da aripiprazol vb. gibi yeni nesil antipsikotiklerin eklenmesidir. Depresif belirtiler yoğunsa ya da çok gerekirse valproata ya da valproat+yeni nesil antipsikotik ilaç kombinasyonuna SSRI, Bupropion vb. antidepresanlar eklenebilir.  
**Koruyucu ve sürdürüm dönemi tedavileri;** Yeni nükslerin önlenmesine yönelik tedavi yaklaşımları olup, bu amaçla ilaç tedavisi, bilişsel tedaviler ve psiko-eğitim uygulanabilir (2,22).

#### İki uçlu (I) bozukluğun manik dönemlerinin koruyucu tedavisi

Lityum ya da valproat (gerekirse karbamazepin) monoterapi verilir. Lityum ya da valproata ya da karbamazepine yeni nesil antipsikotikler eklenebilir (örneğin; ketiapin, aripiprazol). Gerekirse lityum + valproat birlikte kullanılabilir.

#### İki uçlu (I) bozukluğun depresif dönemlerin koruyucu tedavisi

Lityum ve valproat tek başlarına, ya da Lamotrijin + Lityum ya da lamotrijin + valproat birlikte kullanılır. Lamotrijine yeni nesil antipsikotikler eklenebilir (örn; aripiprazol, ketiapin, olanzapin, ziprasidon vb.). Ya da lamotrijin + Lityum + yeni nesil antipsikotikler birlikte kullanılır (23-25).

#### İki uçlu (II) bozukluğun koruyucu tedavisi

Lityum (monoterapi) kullanılabilir, Valproat (monoterapi) verilebilir. Karbamazepin (monoterapi) verilebilir. Gerekirse bu ilaçlara yeni nesil antipsikotikler (örn; ketiapin vb.) eklenebilir ya da olanzapin + fluoksetin kombinasyonu kullanılabilir.

#### Karma dönemlerin koruyucu tedavisi

Bu konuda Valproat tek başına (serum düzeyi 75-100µg/ml) ya da yeni nesil antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanılır. Diğer seçenekler valproat + lityum birlikte kullanımı ya da diğer sonraki seçenekler olarak karbamazepinin ya da lityumun yeni nesil antipsikotiklerle birlikte kullanımıdır (26).

**Kaynaklar:**

1. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:1106-11.
2. Işık E (2012) İki uçlu bozukluğun tedavisi. Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılıkta depresif ve iki uçlu bozukluklar. Işık E (editör). Işık U, Işık Taner Y (yrd. Editörler) Basımda.
3. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ ve ark. Prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:261-9.
4. Goldberg JF (2002) APA 155 Treating Bipolar Disorder. Annual Meeting, Philadelphia.
5. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM ve ark. WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:81-109.
6. Sachs GS. (2002) Advances in the treatment of mania. New development in the treatment of bipolar disorder. APA 155th annual meeting, 19, Philadelphia.
7. Hirshfield R, Clayton PJ, Cohen ve ark. (2000) Practice Guideline for the treatment of patient with bipolar disorder. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium Washington DC:497-563.
8. Vieta E, Gasto C, Colom F ve ark. Role of Risperidon in bipolar II: An open 6-month study. *Journal Affect Disord* 2001;67:213-9
9. Chwieduk CM, Scott LJ Asenapine: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *CNS Drugs*. 2011;1:25:251-67.
10. Scott J. Cognitive therapy as an adjunct to medication in bipolar disorder. *Br J Psychiatry, Suppl*. 2001;41:164-8.
11. DeLeon OA. Antiepileptic drugs for the acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*.2001;9:209-12.
12. Shi L, Juarez R, Hackworth J ve ark. Open-label olanzapine treatment in bipolar I disorder: clinical and work functional outcomes. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22:961-6.
13. Alvarez G, Marsh W, Camacho IA ve ark. Effeetiveness and tolerability of carbamazepine vs. oxcarbazepine as mood stabilizers. *Clin Res Reg Alfairs*. 2003;20:365-72.
14. Brambilla P, BaraJe F, Soares JC. Perspectives on the use of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4:421-46.
15. Gonzalez JM, Thompson PM, Moore TA. Review of the safety, efficacy, and side effect profile of asenapine in the treatment of bipolar I disorder. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:333-41.
16. Kishimoto A. A Treatment Of Affective Disorder With Carbamazepine: Prophylactic Synergisim Of Lithium And Carbamazepine Combination. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1992;16:483-93.
17. Loo C, Katalinic N, Mitchell PB ve ark. Physical treatments for bipolar disorder: A review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Aff Disord*. 2011;132:1-3.
18. Young AH, McElroy SL, Bauer M ve ark. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I) *J Clin Psychiatry*. 2010;71:150-62.
19. Stahl SM (2008) Depression and Bipolar Disorder: Stahl's Essential Psychopharmacology, 3rd edition. Cambridge University Press. New York USA.
20. Calabrese JR, Bowden CL ve ark. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003;64:1013-24.
21. Basco MR ve Rush AJ (1995). Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder. In: Cognitive Behavioral Treatment Of Manic Depressive Disorders. Guilford, New York.
22. McElroy LS, Harrison G, Pope JR, Keck P. (2000) Valproate. In: Sadock B, Sadock V (Eds) Comprehensive Textbook Of Psychiatry Lipincott William Wilkins. USA. 2289-99.
23. Goldsmith DR, Wagstaff Al, Ibbotson T ve ark. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs*, 2003;63:2029-50.
24. Jefferson JM, Greist JH. (2000) Lithium, In: Sadock B, Sadock V (Eds). Comprehensive Textbook Of Psychiatry Lipincott William Wilkins. USA. 2377-90.
25. McElroy SL, Keck PE. Clinical Pharmacodynamics And Pharmacokinetics Of Antimanic And Mood-Stabilizing Medications. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:3-11.
26. Freeman MP, StollAL. Mood stabilizer combinations: A rewiev of safety and efficiacy. *Am J Psychiatry*. 1998:155:12-9.