

İki Uçlu Bozukluk 1 ve İki Uçlu Bozukluk 2 Depresyon Tedavisi Arasındaki Farklar

Kemal Sayar¹

ÖZET:

İki uçlu bozukluk 1 ve iki uçlu bozukluk 2 depresyon tedavisi arasındaki farklar

İki uçlu bozukluk 1 ve 2 depresyonları, klinik açıdan farklılıklar gösterebilmektedir. İki uçlu bozukluk 2 ve iki uçlu bozukluk 1 depresyonların tedavisi arasındaki farklar ise tartışmalı bir alandır. Henüz iki uçlu bozukluk 2 depresyon tedavisi konusunda yeterince kanıt birikmemişse de ilk veriler her iki durumun tedavisinde farklar olması gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle antidepressan kullanımı konusunda dikkatli olmak gerekmektedir.

Ahtar sözcükler: iki uçlu bozukluk, depresyon, tedavi

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S37-S38

ABSTRACT:

Treatment differences between bipolar disorder I and II depression

The clinical phenomenology of bipolar 1 and 2 depressions may be different. Whether treatments of bipolar 1 and bipolar 2 depressions differ is a matter of dispute. There is yet not enough evidence regarding the treatment of bipolar 2 depression, however, emerging data show that there must be some difference in the treatment of these two conditions. One should be cautious especially with antidepressants.

Key words: bipolar disorder, depression, treatment

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S37-S38

¹Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Kemal Sayar, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul-Türkiye

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

GİRİŞ

İki uçlu bozuklukların kendi içinde de ayrılaştığı, iki uçlu bozukluk 2 hastalığın hipomani ve depresyonlarla seyrettiği bilinmektedir. Klinik anlamda da her iki durumun bazen örtüşen, bazen de farklılaşan belirti ve bulgular gösterdiğini biliyoruz. Özetlemek gerekirse, iki uçlu bozukluk 2 hastası sıklıkla kadın, daha az şiddetli ama daha sık ve kronik depresyonları var, hecmeler arası dönemleri daha kısa ve daha çok ek hastalık olarak anksiyete ve alkol kötüye kullanımı gösteriyor. İki uçlu bozukluk 1 hastasının ise daha ciddi ve uzamış depresyonları var, sıklıkla psikozla birlikte görülüyor ve hastaneye yatırılması gerekiyor. Başlangıç yaşı, ajitasyon, iritabilite ve hızlı döngü sıklığı açısından iki uçlu 1 ve 2 arasındaki farklar konusunda bir uzlaşma yok. İki uçlu bozukluk 2 kadın yüzdesi ve çökkün geçirilen zaman gibi durumlar açısından tek uçluya benzerken, hecme sayısı ve madde kötüye kullanımı bakımından iki uçlu bozukluk 1'i andırıyor. DSM IV hipomani için dört günlük bir eşik belirliyor ancak yakın zamanlı kimi çalışmalar 2 günün daha doğru bir eşik süresi olabileceğini bildiriyor (1). Bugün iki uçlu bozukluğun geniş bir yelpaze içinde ele alınabileceği, iki uçlu bozukluk 2 ve 1'in aynı yelpazenin farklı yerlerini tuttuğu, iki uçlu bozukluk yelpazenin en önemli bölümünü de iki uçlu bozukluk 2'nin işgal ettiği tartışılıyor (1). Epidemiyolojik bulgular, yaşam süresince yaygınlık oranlarının iki uçlu bozukluk 1 depresyon için, %0.6 ile %1.0 arasında, iki uçlu 2 depresyon için ise %0.4 ile %1.1 arasında olduğunu göstermektedir. İlaç etkinlik çalışmaları iki uçlu bozukluk 2 depresyon hastalarını, tüm yelpaze içerisinde alt popülasyon olarak alarak değerlendirmeye çalışmıştır. Sonuç olarak, yapılan

çalışmalar İki uçlu bozukluk 2 depresyon fenotipindeki farklı ilaç etkilerini tespit etmekte yeterli değildir. Bu nedenle, İki uçlu bozukluk 2 depresyon tedavisi için önerilen kanıta-dayalı öneriler sınırlı olmakta ve bu popülasyon için uygulanan tedavi, iki uçlu bozukluk depresyon 1 için kullanılan tedaviden alınmaktadır (2). İUB 1'e yönelik araştırmalardan elde edilen sonuçların, BD2'ye yansıtılması yerine, İUB 2'ye özgül tedavi önerilerinin ortaya konması gerekmektedir. Bunun için de her iki durumda ilaç tedavisine verilen yanıtlarda oluşan belirgin farkların üzerine gidilmelidir. O halde, eldeki verilerle, iki uçlu bozukluk 1 ve 2'nin depresyonları tedavi açısından farklılaşmalı mıdır?

Schwartz ve Thase randomize kontrollü çalışmaların meta-analitik gözden geçirmesini yaparak, iki uçlu bozukluk 2 depresyonu için en güçlü farmakolojik tedavinin ketiyapin olduğunu öne sürmüşlerdir (3). Uzun süre sürdürüm etkinliği üzerine henüz yeterli çalışma yoktur. İkinci sıra seçenekler monoterapi veya yardımcı olarak lityum, lamotrijin veya divalpoexi içerir. Bazı antidepressanların da dikkatli bir seçimle iki uçlu bozukluk 2 depresyonunda kullanılabileceği dile getirilmiştir (4). Ancak bu ajanların prognozu kötüleştirilebileceği de tartışılmaktadır. Lamotrijinin iki uçlu bozukluk 2 için yararlı bir sürdürüm tedavisi olacağı yönünde görüşler varsa da bir meta-analiz bu görüşün fazla iyimser olduğuna dikkat çekmektedir (4). İlaç tedavisinin yanı sıra yardımcı psikoterapi ve psikoeğitimin de İUB 2 hastalarının sağaltımına katkı sağladığı bilinmektedir.

İki uçlu bozukluk 1 ve 2 depresyonunun tedavisinde en önemli tartışma konusu antidepressan kullanımınıdır. Antidepressanlar manik kaymaya ve hızlı döngüye yol açabileceği gibi, iki uçlu bozukluk depresyonda etkinliklerine dair sorular mevcuttur. İki

uçlu-tek uçlu depresyon farkları iki uçlu bozukluk 2 grubu dışarıda bırakıldığında daha belirgin hale gelmektedir. İki uçlu bozukluk 1 çökkün hastaların daha fazla mizaç oynaklığı, psikotik özellikler, psikomotor retardasyon ve ek hastalık olarak madde bağımlılığı gösterdiği pek çok çalışma tarafından bildirilmektedir. Bunun aksine bu çalışmadaki tipik tek uçlu bozukluklu hasta daha fazla anksiyete, ajitasyon, insomni bedensel yakınmalar, anoreksia ve kilo kaybı sergilemektedir (1). Akiskal ve Benazzi atipik depresyon özellikleriyle iki uçlu bozukluk aile öyküsü arasında çok belirgin bir ilişki bulmuşlar ve yüksek sıklıkla yenileyen tek uçlu bozukluk ve iki uçlu bozukluk 2 durumlarının ayrı kategoriler olmaktan çok aynı yelpazede yer aldıklarını, atipik depresyonun tek uçlu ve iki uçlu 2 bozukluklar arasında bir köprüyü temsil ettiğini öne sürmüşlerdir (5,6). tek uçlu ve iki uçlu depresyonun tedavisinde ortak olarak kullanılan ajanlar olduğu gibi, tedavinin farklılaştığı durumlar da söz konusudur.

İki uçlu depresyon tedavisinde en önemli tartışma konusu antidepresan kullanımıdır. Antidepresanlar manik kaymaya ve hızlı döngüye yol açabileceği gibi, iki uçlu depresyon için yaygın olarak kullanılan antidepresanların bu grup hastada etkin olduğuna dair yeterli kanıt da yoktur (7). Paroxetine ve Bupropion'la yapılan çalışmalarda geleneksel mizaç düzenleyicilerine eklenen bu ajanların, mizaç düzenleyicilerine eklenen plaseboya göre ne manik kayma, ne de iyileşme artışına yol açmadığı gösterilmiştir (8). Antidepresan tedavisine bağlı manik kaymanın seçilen antidepresan tipine ve antidepresanın bir mizaç düzenleyicisi ile birlikte verilip verilmemesine bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (9). Trisiklik antidepresanlar (%1-11), SSRI'lar (%0-4), Bupropion (%3-7) ve Venlafaxin (%13-15) ile değişik kayma oranları belirtilmiştir (9). Ancak riskin antidepresanlar lityum veya antikonvülsanlara ilave olarak kullanıldığında, plasebodan farksız olduğu bulunmuştur (8). Özetlemek gerekirse iki uçlu depresyon tedavisinde antidepresan monoterapi verilmesi ilaca özgül bir manik kayma yaratabilir ancak kayma ihtimali bir mizaç düzenleyici ile ciddi bir biçimde azalır (9).

İki uçlu bozukluğun bugün ilk sıra ilacı olarak genel kabul gören lityum, akut çökkünlük içindeki iki uçlu hastalarda %68-100 (ortalama %68) oranlarda ciddi düzelmeye sağlamaktadır. Bu

tek uçlu hastalıktan antidepresan ilaçların sağladığına benzer ancak lityumun tek uçlu hastalıkta sağladığı %51'lik oranı aşan bir yüzedir (10). Aradaki fark lityumun iki uçlu hastalıkta daha doğru dozlarda (>.8 mM) kullanıldığı, daha yüksek dozlarda lityumun depresif bulguları tedavi etme ve önlemede daha yararlı olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (10). İki uçlu depresyonda etkinliği tartışılan ajanlardan birisi de Lamotrijindir. Lamotrojin, valproik asit ve karbamezapin gibi antikonvülsanlardan iki uçlu depresyonun temel belirtilerini tedavi etmesiyle ayrılır, geleneksel antidepresanlardan farklı olarak da çok daha az manik kaymaya yol açar (1). Texas Algoritması'nda (11) henüz lityum almamış hastalar için Lamotrijin birinci sırada önerilmiştir iki uçlu 1 hastaları için yanı sıra bir manik ajanla). Ciddi döküntü riskini azaltmak için gerekli olan yavaş titrasyon nedeniyle ilacın akut antidepresan etkisinin bazı klinik durumlarda yeterince hızlı sağlamadığını bildirilmektedir. Özetle, lamotrijinin akut iki uçlu depresyon tedavisindeki etkinliği müteavazi ölçülerde kalmaktadır. Plasebodan ayırt edemeyen çalışmalar olduğu gibi, plaseboya üstün bulunan çalışmalar da mevcuttur. Lamotrijinin özellikle sürdürüm tedavisinde depresyonun risklerini önlemekte kanıtlanmış etkinliği onu hem iki uçlu bozukluk 1 hem de iki uçlu bozukluk 2 depresyonda önemli bir seçenek kalmaktadır (9).

Antipsikotik ajanlar da iki uçlu depresyon tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Olanzapin tek başına veya olanzapin/ fluoxetine kombinasyonu (OFK) plaseboya üstün bulunmuştur. Hatta OFK olanzapin monoterapisine göre de üstündür (12). OFK, FDA'nın iki uçlu depresyon tedavisi için onayladığı ilk ajandır ve randomize kontrollü bir çalışmada lamotrijine üstünlüğü gösterilmiştir (9). Ketiyapin monoterapisinin de tek uçlu depresyondan farklı olarak iki uçlu bozukluk 1 ve 2 depresyonunda etkili olduğu belirtilmiştir. Özetle ketiyapinin ve olanzapin monoterapileri ve OFK, akut iki uçlu depresyonda etkinlikleri gösterilmiş ajanlardır. Aynı atipiklerin korumada de etkinlikleri gösterilmektedir. Olanzapinin maniye, ketiyapinin ise depresif nükse karşı koruyucu olabileceğine dair kanıtlar birikmektedir. Yardımcı olarak risperidonun da akut iki uçlu depresyon tedavisinde etkinliği bildirilmektedir (9).

Kaynaklar:

- Goodwin FK, Jamison KR Manic-Depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression. 2nd edition.. New York: Oxford University Press 2007.
- Malhi GS, Adams D. & Berk M. . Medicating mood with maintenance in mind: bipolar depression pharmacotherapy. Bipolar Disorders.2009;11: 55-76.
- Schwartz HA, Thase ME Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: current evidence. Journal of Clinical Psychiatry 2011;72: 356-66.
- Malhi GS, Bargh DM, Cashman E, Frye MA, Gitlin M. The clinical management of bipolar disorder complexity using a stratified model. Bipolar Disorders 2012;14:66-89.
- Akiskal HS, Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice : toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. J Clin Psychiatry 2005;66: 914-921.
- Akiskal HS, Benazzi F. The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent (major) depressive and bipolar II disorders: evidence that they lie on a dimensional spectrum. J Affect Disord 2006;92: 45-54.
- Pacchiarotti I, Valenti M, Colom F, Rosa AR, Nivoli AM, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressants monotherapy versus combination with an antimanic drug. J Affect Disord 2011: 129; 321-6.
- Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rappport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB & Thase, ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N. Engl. Journal of Med 2007; 356;1711-2.
- Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, Walter, G, Taylor A, Porter R, Mulder RT & Berk M . Clinical practice recommendations for bipolar disorder . Acta Psychiatr Scand 2009;11., 27-46.
- El-Mallakh RS, Karipoot A, Ghaemi SN . Antidepressants in bipolar depression. In El-Mallakh RS, Ghaemi SN(editor) Bipolar depression: a comprehensive guide. London: American Psychiatric Publishing.2006: 167-185).
- Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, Crismon ML, Ketter TA, Sachs GS, Swann AC. The texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66; 870-886.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J. Efficacy of olanzapine and olanzapine/ fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch. Gen. Psychiatry 2003.