

Antipsikotiklerin Bipolar Bozuklukta Kullanımı

Cengiz Tuğlu

ÖZET:

Antipsikotiklerin bipolar bozuklukta kullanımı

Antipsikotikler bipolar bozuklukların hem akut dönemlerinde hem de sürdürüm tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yine de tipik antipsikotiklerin bipolar bozuklukta kullanımının bazı sınırlılıkları vardır. İkinci kuşak antipsikotiklerin neredeyse tümünün mani dönemlerinde etkinliği ise kanıtlanmıştır. Bu makalede özellikle ikinci kuşak olmak üzere antipsikotiklerin mani ve depresyon dönemlerinde kullanımı ve olası yararları literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Antipsikotikler, atipik antipsikotikler, bipolar bozukluk, mani, depresyon

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18(Suppl. 2):S50-S56

ABSTRACT:

Antipsychotics for the treatment of bipolar disorder

Antipsychotics are commonly used in bipolar disorders both for the treatment of acute episodes and of maintenance. However, the use of typical antipsychotics in bipolar episodes is associated with a number of limitations. Most of the second generation antipsychotics have been found effective in manic states. In this article, recent literature has been reviewed to show the potential use and benefits of the antipsychotics especially second generation ones in patients suffering from mania or depression.

Key words: Antipsychotics, atypical antipsychotics, bipolar disorder, mania, depression

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18(Suppl. 2):S50-S56

GİRİŞ ve TARİHÇE

Antipsikotik ilaçlar duygudurum bozukluğu olan hastalarda özellikle psikotik belirtilerin varlığında uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar yıllar içerisinde psikotik olmayan duygudurum bozukluklarında da sık kullanılmaya başlanmıştır. Antipsikotik kullanımı "Birinci kuşak" olarak isimlendireceğimiz tipik (klasik) antipsikotiklere, atipik olarak anılan "İkinci kuşak" ilaçların eklenmesi ile giderek daha yaygın ve o oranda karmaşık bir hal almıştır. Bu nedenle bipolar bozukluğu olan hastalarda antipsikotik ilaçların kullanımının gözden geçirilmesi yerinde olacaktır.

Bir antihistaminik olarak sentezlenen, sedatif ve antikolinergik etkileri nedeniyle anestezi öncesi hazırlıkta tıbbın kullanımına sunulan klorpromazinin asıl önemi antipsikotik ilaçlar çığırını açan bir ilaç olmasıdır (1). Fenotiyazin grubunun bir üyesi olan bu ilacın 1952 yılında kullanıma girmesini takiben alana

birçok ilaç katılmıştır. Benzer şekilde bazı rastlantısal etmenler 1959'da keşfedilen ve ikinci kuşak (atipik) antipsikotikler sınıfının ilk üyesi klozapinin de bulunmasında etkili olmuştur (2). Uzun yıllar boyunca antipsikotiklerin hayvanlar üzerinde katalepsi doğuran etkisi hem bu ilaçların nöroleptik olarak adlandırılmasına yol açmış hem de ilaçların gücü bu etki ile ilişkilendirilmiştir. Tüm bunlar belirgin antipsikotik etkinliği olan ancak ekstrapiramidal yan etkisi pek gözlenmeyen klozapini ve onu yıllar içerisinde takip eden ikinci kuşak ilaçları ilgi çekici bir konuma taşımıştır.

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde yaygın kullanılan bu ilaçları Birinci Kuşak (BK) antipsikotikler ve İkinci Kuşak (İK) antipsikotikler olarak ele almak yerinde olacaktır.

Antipsikotikler

Birinci kuşak antipsikotikler

Nöroleptik olarak anılan bu grubun iyi bilinen özelliği ekstrapiramidal sis-

Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD, Edirne-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Cengiz Tuğlu, Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Edirne-Türkiye

Telefon / Phone: +90-284-235-3881

Elektronik posta adresi / E-mail address:
cuglu@hotmail.com

tem (EPS) yan etkileridir. Hepsi dopamin tip 2 (D2) reseptör antagonisti olup, bu özellikleri EPS ve tardif diskinezi oluşturma eğilimlerini de açıklar. Prototip olarak haloperidolün gösterilebileceği yüksek potensli BK antipsikotikler oldukça özgül dopamin antagonisti etki gösterirken, prototipik olarak klorpromazinle temsil edilen düşük potensli BK antipsikotikler çokta özgül olmayarak muskarinik ve kolinerjik reseptörleri de etkilerler. Kolinerjik etkinliğin bazal gangliyadaki dopaminerjik etkinlikle ters orantılı oluşu düşük EPS olasılığını açıklayabilmektedir.

Pozitron emisyon tomografi çalışmaları psikotik belirtilerde iyileşmenin striatal D2 reseptörlerin % 65'lik blokajı ile başladığına işaret etmektedir. Ancak bu işgal % 80'e ulaştığında bu zaman EPS riski önemli düzeylere çıkmaktadır (3-5). Buradaki D2 "reseptör bağlama aralığının" darlığı şöyle bir örnekle daha iyi açıklanabilir. Haloperidol 2 mg ile %65'lik işgal gerçekteştirirken (iyileşmenin başlaması), %80'lik işgali (ciddi EPS) 3 mg ile gerçekteşirmektedir. İkinci kuşak antipsikotiklerin bir üyesi olan risperidon söz konusu olduğunda bu işgal aralığı için gereken ilaç miktarları sırasıyla 2 mg ile 8 mg ve üstüdür (3,4).

İkinci kuşak antipsikotikler

Bu başlık altında ele alınacak ilaçlar aripiprazol, ketiapin, klozapin, olanzapin, risperidon ve ziprasidonur. İK antipsikotikler tıpkı birinci kuşaktakiler gibi etkilerini D2 reseptör antagonizması üzerinden gösterirler. Ancak %80 düzeyinde D2 reseptör işgali ketiapin ve klozapin gibi ikinci kuşak üyelerinde tedavi edici dozlarda neredeyse hiç görülmemektedir (3,4). D2 reseptör bağlanma aralığı bu iki antipsikotik grubunu ayıran önemli bir fark olarak öne çıkıyor.

İkinci kuşak içinde tanımlanan D2 reseptör antagonizmasının bir diğer önemli istisnası ise aripiprazol'dur. Aripiprazol yüksek dopamin salımının olduğu durumlarda antagonist gibi işlev görürken, düşük dopamin düzeyleri izlenen durumlarda parsiyel agonist işlev üstlenir (6). Ayrıca İK antipsikotikler serotonin tip 2 (5-HT2) reseptör antagonisti etkiye de sahiptir. Bu özelliğin D2 reseptör antagonizmasının olduğu durumlarda EPS riskini azalttığı düşünölmektedir. Böylelikle Serotonin/Dopamin afinite oranı (ve bu oranın giderek büyümesi) bir antipsikotiğin tipik olduğundan çok atipik olduğuna işaret eden diğer bir önemli göstergedir (7). İK

antipsikotiklerin D2 reseptör antagonizması antimanik etkilerini açıklarken, 5-HT2 reseptör antagonizması ve diğer serotonerjik-noradrenerjik özellikler olası anti-depresan etkiyi açıklayabilir.

Bipolar bozuklukta antipsikotiklerin kullanımı

Bipolar bozukluk yüksek oranda mani ve depresyon dönemlerinin yinedeği ve tedavi süreçlerinde bu iki uçluluğun gözetilmesinin zorunlu olduğu bir bozukluktur. Günümüzde mani dönemi tedavisi geleneksel duygudurum dengeleyicileri olan lityum ve antikonvülsanlarla ve ayrıca BK ve İK antipsikotiklerle başarı ile yürütölmektedir. Bu ilaçlar tek başına (monoterapi) ya da diğer ilaçlarla birlikte (kombine) kullanılabilir (8). FDA (Food and Drug Administration) olanzapin, ketiapin ve risperidonun bipolar manide tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanımını onaylamıştır. Yine olanzapin ve aripiprazol hem akut dönemde hem de sürdürüm tedavisinde onaya sahiptir (9). Tedavisinde sıklıkla çeşitli güçlüklerin ortaya çıktığı bipolar depresyonda ise tek başına tedavi için FDA onayı alan antipsikotik ilaç ketiapindir (10,11). Ülkemizde olmasa da bipolar depresyonda onay almış olanzapin/fluoksetin bileşiği (OFB) de anımsanmalıdır.

İK antipsikotiklerle tedavi sırasında mani ve depresyon dönemlerinin indüksiyonu bir risk olarak tanımlanmıştır. Gözden geçirme makalelerinde Rachid ve ark. indüklenen mani veya hipomani dönemlerinin görüldüğu hasta sayılarını olanzapin ile (n=95), risperidon ile (n=6), ketiapin ile (n=5) ve ziprasidon ile (n=11) bildirmişlerdir (12). Bipolar bozuklukların tedavisinde karşımıza çıkan bir diğer güçlük ise uzun soluklu olan bu tedavide ortaya çıkan yan etkiler ve tedaviye uyum sorunlarıdır. Bu bakış açılarıyla antipsikotiklerin bipolar bozukluk endikasyon alanlarına katkısı gözden geçirilecektir.

MANİ DÖNEMİNDE ANTİPSİKOTİKLER

Depresyon dönemi tedavisinden farklı olarak manik dönem tedavisinde antipsikotiklerin kullanımı neredeyse standart bir uygulamadır. BK antipsikotikler ve içlerinde özellikle klorpromazin akut manik dönemde belirtilerin kontrolünde lityuma göre çabuk etkili bulunmuştur (13). Perlis ve ark. meta-analiz çalışmalarında mani döneminde tek başına İK antipsikotiklerin (aripip-

razol, ketiapin, olanzapin, risperidon ve ziprasidon) kullanımını etkin olarak bildirmektedirler (14). Neredeyse İK antiipsikotiklerin tümünün antimanik olduğu kanıtlanmıştır. Tek başına ilaç uygulamasına göre daha sık karşımıza çıkan bir duygudurum dengeleyici ile birlikte genellikle bir İK antiipsikotiğin kullanılmasıdır. Bu ilaçların akut manide etkinliklerini destekleyen geniş çift kör, plasebo kontrollü birçok çalışma mevcuttur. İK antiipsikotikler klasik duygudurum dengeleyicileri gibi akut manide ilk seçilecek tedavi bileşenlerindedir. Seçim kararı hasta için uygun ilacın belirlenmesiyle ilgilidir.

Aripiprazol

Farmakolojik örüntüsü nedeniyle dikkat çekici bir ilaçtır. Orta dereceli olarak serotonin geri alımını inhibe eder, D2 ve serotonin reseptörleri üzerinde parsiyel agonist etkiye sahiptir. D2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanarak hiperdopaminerjik durumlarda işlevsel antagonist etki gösterirken hipodopaminerjik durumlarda agonist etkisi ortaya çıkar. Bu özellik düşük hiperprolaktinemi ve EPS yan etkisini açıklar (6). Aripiprazol tedavisi sırasında en sık rastlanan EPS bulgusu akatizidir (%10).

Sachs ve ark. mani dönemindeki hastalarda 3 haftalık, çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında, aripiprazol 4. günden itibaren başlayan ve plasebodan üstün bir etkinlik göstermiştir (15). İlk haftanın sonunda aripiprazole yanıt oranı %39 olarak bulunmuş ve somnolans en yaygın yan etki olarak bildirilmiştir. Uzun süreli (26 hafta) bir diğer çalışmada da manik dönem yinelenmesini önlemede plasebodan üstün bulunmuştur (16). Uygun hastalarda aripiprazol 10-15 mg/gün olarak başlanabilir ve gerektiğinde 30 mg/gün dozuna çıkılabilir. Hasta özelinde tolere edebilirlik ve bunu etkileyen klinik faktörler gözetilerek akut dönemde hızla 30 mg/güne yükseltilmesi alternatif bir yol olabilir.

Ketiapin

Dibenzodiazepin grubundan olup reseptör bağlanma örüntüsü klozapine benzer. D2 reseptörüne bağlandıktan sonra hızlı çözülebilme özelliğinden dolayı 800 mg/gün dozunda bile reseptör işgali %50 düzeyinde kalır (17). Bu düşük EPS yan etkisini açıklayabilir. Sedasyona yol açar, klozapin ve olanzapin kadar olmasa da kilo alımı vardır. FDA ilaç geliştirme döneminde yapılan deneysel çalışmalarda katarakt oluşumunu dik-

kate olarak aralıklı göz muayenesi önermektedir.

Tek başına veya duygudurum dengeleyicilerle birlikte bipolar bozuklukta kullanılmaktadır. Sachs ve ark. duygudurum dengeleyicilerle birlikte ketiapin kullanımını duygudurum dengeleyicilerle birlikte plasebo kullanımına göre çok daha etkili bulmuşlardır (18). Ketiapinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada manik belirtilerde semptomatik iyileşme ilk haftadan itibaren başlamış ve 3 haftalık takipte giderek artarak sürmüştür (19). Belirtilerdeki bu düzelmenin araştırmanın başındaki psikotik belirti düzeyinden bağımsız olduğu vurgulanmaktadır. Sık rastlanan yan etkiler somnolans, başağrısı ve ağız kuruluğu olarak bildirilmektedir.

Klozapin

1990 yılında yeniden kullanıma girmesiyle dirençli hastalarda önemli bir ilaç kazanılmış oldu. Dopaminerjik, serotonerjik, alfa-adrenerjik, histaminerjik ve muskarinerjik reseptörler üzerine antagonistik etkisi vardır. Birçok reseptör sistemini etkilemekle birlikte klozapin düşük EPS oranları ve tardif diskineziye yol açmaması ile dikkat çekicidir. Ancak %1 agranülozitoz, %2 konvülsiyon ve daha nadir miyokardit gibi yan etkilerinin varlığı dikkatli kullanımı zorunlu kılıyor. Bu yan etkilerden daha sık beklenmesi gereken kilo alımı ve metabolik etkilerdir (20).

McElroy ve ark. psikotik bulgusu olan ve olmayan bipolar hasta grubunun klozapine verdikleri yanıtı şizofreni ya da şizofreni gruplarından farklı bulmamışlardır (21). Çalışmalar karma ve disforik mani dönemlerindeki tedaviye dirençli hastaların klozapin tedavisine olumlu yanıt verdiğini bildirmektedir (22,23). Bir istenmeyen etki olarak ortaya çıkabilen epileptik atakların doza bağımlı oluşu doz azaltmayı ya da gereğinde amaca uygun olarak tedaviye bir duygudurum dengeleyici olan valproik asitin eklenmesini gerektirebilir.

Olanzapin

Olanzapin etkisi kanıtlanmış bir İK antiipsikotiktir. Dopaminerjik, serotonerjik, muskarinerjik ve histaminerjik birçok reseptörü antagonist olarak etkiler. EPS yan etkisi ve tardif dizkinezi riski düşüktür. BK antiipsikotikler ve risperidondan daha az hiperprolaktinemiye yol açar. Olanzapin tedavisi sırasında kilo alma ve metabolik sorunlar ortaya çıkmaktadır. Kolesterol, plazma lipidlerinde artış ve glukoz intoleransı gelişebilir. Kilo

alma iyi yanıt ile ilişkilendirilse de bu konu kesinleşmemiştir (24,25).

Lieberman ve Goodwin ilacın sadece psikotik yada psikotik olmayan mani dönemleri ile sınırlı bir etkililiğinin olmadığını, ayrıca etkinin hızlı döngülü ve karma dönemleri de kapsadığını vurgulamıştır (26). Mani tedavisinde plasebodan üstündür. Olanzapin akut mani döneminin tedavisinde tek başına yada lityum veya valproat ile birlikte etkin bir ilaçtır. Duygudurum dengeleyici ile beraber kullanımı duygudurum dengeleyicinin tek başına kullanıldığı durumlara göre çok daha iyi sonuç vermektedir (27,28). Önemli bir sorun alanı olan kilo alma olanzapin ile tedavide sık rastlanır ve bazen kardiyovasküler- metabolik sorunlara yol açar. Beden kitle indeksini artırır ve bu durum diğer ilaçlardan farklı olarak iyi klinik yanıtla ilişkilendirilmektedir (25). Olanzapin tedavisi sadece semptomatik düzelme ye yol açmayıp hastaların iş ve çalışma durumlarına da olumlu katkılar yapıyor görünmektedir (29).

Risperidon

Risperidonun dopaminerjik, serotonerjik, alfa-adrenerjik ve histaminerjik reseptörler üzerinden antagonist etkisi vardır. Hızlı doz titrasyonu ya da yüksek dozlar EPS ile ilişkilendirilmektedir. Orta derecede kilo alma ve metabolik riskler taşır. Prolaktin artışı ve cinsel yan etkiler önemlidir (30).

Akut manide tek başına veya duygudurum dengeleyicilerle birlikte kullanıldığında etkin bulunmuştur. Manik belirtileri azaltma ve tolere edilebilme bakımından plasebodan üstün bulunmuştur. Nguyen ve Guit-hrie, gözden geçirme makalelerinde tek başına risperidon tedavisinin manik belirtileri azalttığını vurgulamışlardır (31). Segal ve ark. risperidonu BK antipsikotik ve lityumla karşılaştırdıkları çalışmalarında antimanik etkinlik açısından fark bulamamışlar (32). Bir diğer çalışmada psikotik bulgu gözlemlenmeden hızlı döngülü gruplarda da yararlı bulunmuştur (33).

Ziprasidon

Dopaminerjik, serotonerjik, alfa-adrenerjik ve histaminerjik reseptörlere antagonistik etkisi yanı sıra serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu da gerçekleştirebilir. EPS ve kilo alımı ile ilgili yan etkileri kabul edilebilir düzeylerde. Diğer yandan hastaların %10'unda QTc' de uzamaya yol açabileceğinden dikkatli olunma-

lıdır (34). Yinede ağır dereceli ventriküler taşikardi olguları bildirilmemiştir.

Akut manide ziprasidonla tedavinin 2. gününden itibaren semptomatik iyileşmenin başladığı 3. hafta sonuna kadar bunun giderek arttığı bildirilmiştir (35). Yine bu çalışmada tedaviyi sürdürememe oranları plaseboya yakın bulunmuştur. Keck ve ark. bipolar 65 hastadan oluşan grupta yaptıkları bir diğer çalışmalarında (manik veya karma dönemde, psikotik özellik gözlemlenmemişlerdir) ziprasidonla belirtilerde hızlı bir azalma gözlemlenmişlerdir (36). Stahl ve ark. disforik manisi olan hasta grubunda ziprasidon tedavisini plaseboya karşı üstün olduğunu göstermişlerdir (37). En sık bildirilen yan etkiler somnolans, başağrısı ve insomni olmuştur.

DEPRESYON DÖNEMİNDE ANTİPSİKOTİKLER

Bipolar hastalar yaşamları boyunca mani dönemlerinden çok depresyon dönemleri ile mücadele etmektedirler. Bunda birazda bipolar depresyon dönemleri için bütünüyle etkin tedavilerin geliştirilememiş olması da rol oynar. BK antipsikotiklerin bu alandaki etkililiği neredeyse hiçbir sağlam desenli çalışma ile desteklenmemiştir. Dahası BK antipsikotiklerin bipolar depresyonun gidişini kötüleştirebileceği de ileri sürülmektedir. Ayrıca her ne kadar kanıta dayalı veriler desteklemese de (38) antidepresanların bipolar depresyonda kullanımını klinik olarak sık başvurulan uygulamalardandır. Öte yandan antidepresanlara eklenen İK antipsikotiklerin yararlı olabileceğine dikkat çekilmektedir (19). Yinede bipolar depresyon tedavisinde antipsikotikler lityum ve lamotrijinden sonra akla gelmektedir. Son zamanlarda lityumu bipolar depresyonda yeterli bulmayan araştırmaların varlığı ve lamotrijinin akut döneme zayıf etkisi akla geldiğinde antidepresanlardan farklı olarak anti-manik etkinliği de olan İK antipsikotiklerin bipolar depresyonda kullanımı ile ilgili giderek artan sayıda çalışma ile karşılaşılmaya başlanmıştır. Buradaki önemli sorulardan biri antipsikotiklerin antidepresanlara eklenecek ilaçlar mı olduğu yoksa onların yerini mi alacakları sorusudur? Bu sorunun henüz kolay bir yanıtı yoktur.

Aripiprazol

Aripiprazol ile ilgili antidepresif etkinlik bildiren çalışmalar vardır. Ancak tek başına kullanımla ilgili ran-

domize kontrollü çalışmalardan çok özellikle standart antidepresan (Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri - SSGI) tedaviye yanıt vermeyen hastalarda aripiprazol eklenmesinin yararını vurgulayan sınırlı çalışmalar mevcuttur (40,41). Bu çalışmaların bir kısmında hastaların tedaviye dirençli oluşları aripiprazol etkinliğinin yorumlanmasında bir diğer güçlük nedenidir.

Ketiapin

Ketiapin bipolar depresyonda etkin ve kabul edilebilir bir tolerans profiline sahiptir. Bipolar I ve II bozukluğu olan depresyon dönemindeki hastalarda çift kör iki farklı ketiapin dozunun verildiği çalışmada 1. haftadan itibaren başlayan ve 8. haftaya kadar süren antidepresan etkinlik saptanmıştır (10). Thase ve ark. çalışmalarında bipolar depresyonda tek başına ketiapin vererek hastalarda intihar eğiliminde önemli düzeyde azalma saptamışlardır (11). Ketiapin bipolar depresyonda kendine önemli bir yer açmaktadır.

Klozapin

Klozapin depresif belirtilerin ve intihar davranışının baskın olduğu şizofreni ve şizoafektif bozukluğu olan hasta grubunda etkin bulunmuştur (42). Ancak bipolar depresyonda etkinliğini gösteren bazı küçük ölçekli çalışmalar olsa da bu bakımdan yeterli kanıt elde edilememiştir (23).

Olanzapin

Genellikle depresyonda diğer ilaçlara eklenmesiyle ilgili çalışmalar dikkat çekmektedir. Psikotik özelliği olmayan hastalarda yapılan açık bir çalışmada depresyon döneminde tek başına olanzapin verilmesinin belirtilerde önemli düzeyde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (43). Bipolar depresyonlarda olanzapin/fluoksetin (OFB) ile yapılan tedaviler kısa ve uzun dönemli olarak başarılı bulunmakla birlikte tolere etme, kilo alma ve metabolik sorunlar açısından dikkatli olunmalıdır. Ülkemizde olmasa da bu bileşiğe hızlı başlayan antidepresif etki bakımından vurgu vardır. Tohen ve ark. geniş ölçekli çalışmalarında (n=833) bu bileşiği kullananlardaki iyileşmeyi tek başına olanzapin ve olanzapin/plasebo kullananlara göre daha iyi olarak bildirmektedir (44).

Risperidon

Vieta ve ark. bipolar II depresyon döneminde olan

ve duygudurum dengeleyici kullanmakta olan hastalara risperidon eklenmesinin başarılı sonuç verdiğini bildirmişlerdir (45). Bir başka bipolar depresyon çalışmasında hastaların kullandığı duygudurum dengeleyici ilaçta risperidon ve paroksetin ile paroksetin tek başına eklenmesinin sonuçları farklılaştırılmadığı saptanmıştır (46).

Ziprasidon

Randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Bununla birlikte farklı hasta gruplarından elde edilen deneyime göre ziprasidonun antidepresif etkinliğinin olabileceği bildirilmektedir (9). Bipolar karma ve mani dönemlerini içeren bir çalışmada ziprasidonun depresif içerikli belirtilerde de azalmaya yol açtığı vurgulanmıştır (47).

SÜRDÜRÜM TEDAVİSİNDE ANTİPSİKOTİKLER

Yinelemenin önlenmesinde birçok uygun görünen ilaç olmasına karşın FDA farklı gruptan lityum ve lamotrijini, antipsikotik gruptan ise olanzapin ve aripiprazolü onaylamıştır. BK antipsikotiklerin bipolar bozukluk idame tedavisinde etkinliği gösterilememiştir. Akut dönemde birçok klinik yarar sunmuş olsalar da BK antipsikotiklerin uzun dönemdeki rolü kısıtlıdır.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Antipsikotikler tipik olarak CYP 450 enzim sistemi ile 1A2, 2D6 ve 3A4 üzerinden metabolize edilirler. Bu enzim sistemlerini etkileyen ilaçlar serum antipsikotik düzeylerini etkileyebilirler. SSGI ilaçlar antipsikotik düzeylerini ve dolayısıyla yan etki riskini artırabilirler. Karbamazepin, fenitoin, rifampisin, v.b. gibi enzim indüksiyonu yapan ilaçlar ile sigara kullanımı antipsikotiklerin kan düzeylerini düşürebilirler. Farmakodinamik olarak etkileşim ise diğer sedatif etkileri olan ilaçlarla birlikte kullanım durumlarında belirginleşir. Benzer şekilde kilo alımına yol açan ilaçların bir arada kullanımı klinik olarak ortaya çıkan sonucu daha da ağırlaştırabilir (48). Agranülositoz sorunu (klozapin ile karbamazepin birlikte kullanılmamalı) ve QTc uzamasında da farmakodinamik etkileşimler dikkate alınmalıdır (49). Mümkünse tek ilaç kullanımı seçilmelidir. Ama bu durum neredeyse çok az olguda gerçekleşebilmekte hastalar sıklıkla çoklu ilaç kullanımına gereksinim duymaktadır.

SONUÇ

Depresyon, mani dönemleri ve sürdürüm tedavileri göz önüne alındığında BK olanlara göre IK antipsikotiklerin tercih edilmesi uygun ve gerekli görünmektedir. Daha iyi tolere edilebilmesi, antipsikotik etkinliğinin yanı sıra belirgin duygudurum dönemlerine yönelik dengeleyici etkilerinin varlığı bu tercihi haklı çkanyor. BK an-

tipsikotiklerin özellikle manik dönemlerin klinik olarak idare edilmesindeki önemli katkılarını belirtmek de yerinde olacaktır. Öte yandan IK olanların BK antipsikotiklere göre daha iyi tolere edilebilmesi yan etkilerden arınmış oldukları anlamına gelmemektedir. Hedefteki döneme uygun, hasta özelinde yan etkiler gözetilerek seçilecek IK antipsikotığın bir duygudurum dengeleyici ile birlikte kullanımı halen en iyi seçeneği oluşturmaktadır.

Kaynaklar:

- Lehmann HE, Ban TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997; 42:152-162
- Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Drug-Therapy - Clozapine - A Novel Antipsychotic Agent. *N Engl J Med* 1991; 324:746-754
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D-2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:286-293
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D-2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158:360-369
- Strakowski SM, Del Bello MP, Adler CM, Keck PE. Atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:751-760
- Goodnick PJ, Jerry JM. Aripiprazole: Profile on Efficacy and Safety. *Expert Opin Pharmacother* 2002;12:1773-1781
- Jarema M. Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20:23-29
- Savas HA, Yumru M, Kaya MC, Selek S. Atypical antipsychotics as "mood stabilizers": a retrospective chart review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1064-1067
- Bowden CL, Ketter TA, Sachs GS, Thase ME. Focus on bipolar disorder treatment. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1598-1609
- Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1351-1360
- Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:600-609
- Rachid F, Bertschy G, Bondolfi G, Aubry JM. Possible induction of mania or hypomania by atypical antipsychotics: An updated review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1537-1545
- Sernyak MJ, Woods SW. Chronic neuroleptic use in manic-depressive illness. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29:375-381
- Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RMA, Keck PE. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:509-516
- Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Impellizzeri C, Kaplita S, Rollin L, Iwamoto T. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J of Psychopharmacol* 2006; 20:536-546
- Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN, Sanchez R. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:626-637
- McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, Foster KD, Sorter MT, Friedman LM, Brown KL, Heubi JE. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: An open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:252-260
- Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, Sweitzer DE. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004; 6:213-223
- Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero M. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:599-606
- Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B. Update on the Clinical Efficacy and Side-Effects of Clozapine. *Schizophr Bull* 1991; 17:247-261
- Mcelroy SL, Dessain EC, Pope HG, Cole JO, Keck PE, Frankenburg FR, Aizley HG, O'Brien S. Clozapine in the Treatment of Psychotic Mood Disorders, Schizoaffective Disorder, and Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:411-414
- Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, Chang H, Zarate C, Posener J, Lee H, Dawson R, Richards C, Cole JO, Schatzberg AF. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157:982-986
- Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, Denicoff K, Dunn RT, Kimbrell TA, Cora-Locatelli G, Post RM. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998; 48:91-104
- Fulton B, Goa KL. Olanzapine - A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 1997; 53(2):281-298
- Hennen J, Perlis RH, Sachs G, Tohen M, Baldessarini RJ. Weight gain during treatment of bipolar I patients with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1679-1687

26. Lieberman DZ, Goodwin FK. Use of Olanzapine in the Treatment of Bipolar I Disorder. *Expert Rev Neurother* 2004;4:759-767
27. Jones RM, Thompson C, Bitter I. A systematic review of the efficacy and safety of second generation antipsychotics in the treatment of mania. *Eur Psychiatry* 2006; 21:1-9
28. McCormack PL, Wiseman LR. Spotlight in olanzapine in bipolar I disorder. *Cns Drugs* 2005; 19:553-555
29. Shi LZ, Juarez R, Hackworth J, Edgell ET, Haro JM, Vieta E, Tohen MF. Open-label olanzapine treatment in bipolar I disorder: clinical and work functional outcomes. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:961-966
30. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone - Clinical Safety and Efficacy in Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28:213-218
31. Nguyen LN, Guthrie SK. Risperidone Treatment of Bipolar Mania. *Ann Pharmacother* 2006;40:674-682
32. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: A double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21:176-180
33. Guille C, Sachs GS, Ghaemi SN. A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:638-642
34. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, Mclean S, Guanowsky V, Howard HR, Lowe JA, Heym J. Ziprasidone (Cp-88,059) - A New Antipsychotic with Combined Dopamine and Serotonin Receptor Antagonist Activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275:101-113
35. Keck PE, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: A three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:741-748
36. Keck PE, Potkin SG, Rappard F, Loebel A, Bartzar E. Efficacy and safety of ziprasidone in bipolar disorder: Short- & long-term data. *Int J of Neuropsychopharmacol* 2006; 9:S110
37. Stahl S, Lombardo I, Loebel A, Rappard F, Mandel F. Efficacy of ziprasidone in dysphoric mania: Pooled analysis of two double-blind studies. *Bipolar Disord* 2006; 8:36
38. 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, Rappaport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356:1711-1722
39. Ulusahin A. İkiüçlü bozuklukta aripiprazol. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008; 18:27-34
40. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1326-1330
41. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1216-1220
42. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:82-91
43. Mathews J, Garcia KS, Mintun MA, Sheline YI. Antidepressant efficacy of olanzapine as monotherapy in major depressive disorder, without psychosis: a pilot study. *Psychiatry Res* 2006; 146:149-155
44. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1079-1088
45. Vieta E, Gasto C, Colom F, Reinares M, Martinez-Aran A, Benabarre A, Akiskal HS. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord* 2001; 67:213-219
46. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1715-1719
47. Potkin SG, Keck PE, Jr., Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:301-310
48. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Jr., Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser RC, Keeter EL, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:62-69
49. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. Comparative efficacy and tolerability of drug treatments for bipolar disorder. *CNS Drugs* 2001; 15:701-718