

# Duygudurum Düzenleyicileri

Dr. E. Timuçin ORAL<sup>1</sup>

## ÖZET

### DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİLERİ

Duygudurum düzenleyici tanımı ile hem kesitsel iyileşme, hem de yinelemenin engellenmesi kastedilmektedir. Bu noktada temel sorunsal hastalığın iki kutbunun olmasıdır. Yani, uzunlamasına tedavinin yanı sıra bir de, hastalık evresine göre akut ya da önleyici tedavinin değişip değişmeyeceği eklenmektedir. Örneğin manik ya da depresif hecmenin tedavisi yanında önleyici tedavinin manik ve depresif hecmeleri de ayrı ayrı önleyip önleyememesinden söz edilebilir. Lityum, karbamazepin, valproat ve bunların çeşitli kombinasyonları antimanik veya tekrarlayan bazı hastalıkların vazgeçilmez tedavileridir. Yüksek potensli benzodiazepinlerin ve tipik nöroleptikler yanısıra son yıllarda bulunan dihidropiridin L-tipi kalsiyum kanal blokerleri, tiroid preparatları, lamotrijin ve gabapentin benzeri yeni antikonvulsif ilaçlar ile atipik nöroleptikler yeni duygudurum düzenleyicileri oluşturmaktadırlar. Burada "Duygudurum Düzenleyicileri" alanındaki yeniliklerin yanında iki uçlu bozukluğun depresyonunun önlenmesinde kullanımı tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Duygudurum düzenleyicisi ilaçlar, lityum, antikonvulzanlar, karbamazepin, valproat, lamotrijin, gabapentin.

**Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:1 (14-20), 1999**

## SUMMARY

### MOOD STABILIZERS

The term "mood stabilizer" defines the type of a drug, which can be used both in cross-sectional treatment and in prevention, and, main problematic is the polarity of the disorder besides the polarity in the treatment. Longitudinal treatment as well as the acute and preventive treatment of each episode separately (i.e. manic & depressive episodes) causes the confusion in the stabilizing process. Lithium, carbamazepine, valproate and the combination of any two or three is the "sine qua non" of antimanic treatment and prophylaxis. High potential benzodiazepines and classical neuroleptics with recent drugs such as, dihydropyridine I-type calcium channel blockers, thyroid compounds; novel anticonvulsants like lamotrigine and gabapentine, or atypical antipsychotics are the brand new mood stabilizers. Here, new developments in mood stabilizers field and, prevention of bipolar depressive episodes are discussed in this article.

**Key Words:** mood stabilizer drugs, lithium, carbamazepine, valproate, anticonvulsants lamotrigine, gabapentine.

**Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:1 (14-20), 1999**

İki uçlu duygudurum bozukluklarında da tıbbın tüm dallarında olduğu gibi, halen var olandan daha iyi ve etkin bir tedavi için uğraşlar sürmektedir. Söz konusu hastalık buradaki gibi tekrarlayıcı özelliklere sahip olduğunda ise tedavi sözüyle kastedilen, hem kesitsel iyileşme, hem de yinelemenin engellenmesidir. Bu alanda verilen herhangi bir ilacın etkinliği değerlendirilirken, yalnız duygudurum hecmelerini engellemesi ve bir hecmeden diğerine geçiş sebebi olmaması değil, subsendromal düzeyde de olsa bazı semptomlar hasta hastaneden çıktıktan sonra ve remisyondayken de sürebileceği için, bu belirtilerin kişinin sosyal yaşamını ne kadar etkilediğiyle de değerlendirilir. (1) Duygudurum bozukluklarına yönelik tedavinin eldeki verilere göre yüz yıllar önce başlamış olması (2) olasılığına karşın, lityum vb ilaçların "duygudurum düzenleyici"

adıyla psikiyatrik terminolojide yer alması ilk kez 80'li yıllarda gerçekleşti ve hemen benimsendi. Bu kadar hızlı kabullenilmesi belki de çok uzun yıllardır süren bir gereksinimin sonucuydu. Bu noktada temel sorunsal ise hastalığın manik ve depresif iki kutbunun olmasıdır. Yani, yukarıda söz edilen kesitsel ve uzunlamasına tedavi boyutuna bir de hastalık evresine göre akut ya da önleyici tedavinin değişip değişmeyeceği eklenecektir. Örneğin duygudurum düzenleyicileri yeni atakların ortaya çıkmasını engellerlerken, manik ve depresif hecme ayrımı yapıp yapmadıkları, tartışılması gereken başlıklardan birini oluşturmaktadır.

Lityum ya da diğer ilaçlarla profilaksi ne zamana kadar devam etmelidir sorusu da duygudurum düzenleyici uygulayan hekimlerin en çok karşılaştığı soru ve sorundur. Bir izleme çalışmasında lityum

<sup>1</sup> Psikiyatri Doçenti, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi-İstanbul-Türkiye.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Timuçin Oral, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi-İstanbul-Türkiye.

alan hastalarla almayanların prognozunda uzun vadede değişiklik olmadığı, bir başkasında da uzun vadede kötü seyir gösteren hastaların erken başlangıçlı, uzun hastalık süresine sahip ve çok sayıda hecme geçiren kişiler oldukları söylenmiştir (3). Duygudurum düzenleyiciler kimi zaman yalnız başlarına kullanılmakla yetinilmeyip çeşitli ilaç kombinasyonları da denenmiştir. Kuşkusuz, hızlı döngü, tedaviye direnç, karışık hecme, atipik seyir gibi pek çok klinik durum için hayat kurtarıcı olan bu kullanım şekli ilaç etkileşimlerine ilişkin sorunlar, artan toksisite olasılığı ve yan etki profilini de beraberinde getirmektedir. Karmaşık, tehlikelilik potansiyeli yüksek ve bir o kadar da yararlı olan bu tedavi biçimi için söz edilmesi gereken bir diğer engel de tedavi uyumunun bozulması olasılığıdır (4). Bunlar arasında en etkin ve güvenilir kombinasyonu antikonvülsifler ve lityumun birliktede kullanıldığı durumlar, özellikle de lityum valproat birlikteliği oluşturmaktadır. Son beş yıldır Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 5. Psikiyatri Biriminde yaptığımız klinik araştırma(5) ve tedavi uygulamaları da bu görüşü destekler niteliktedir. Lityum, karbamazepin, valproat ve bunların çeşitli kombinasyonları antimanik veya tekrarlayan bazı hastalıkların vazgeçilmez tedavileridir. Geçtiğimiz 20-30 yıl içinde yaygın kullanılan yüksek potensli benzodiazepinlerin ve tipik nöroleptikler yanı sıra son yıllarda bulunan dihidropiridin L-tipi kalsiyum kanal blokerleri, tiroid preparatları, lamotrijin ve gabapentin benzeri yeni antikonvülsif ilaçlar ile atipik nöroleptikler kullanılmaktadır (6).

Bu yazının konusunu genel olarak "Duygudurum Düzenleyiciler" ve bu alandaki yeniliklerin yanı sıra duygudurum düzenleyicilerin iki uçlu bozukluğun depresyonunun önlenmesindeki kullanımı ve etkinlikleri de oluşturacaktır.

### Lityum:

Duygudurumun düzenlenmesinden söz edildiğinde doğal olarak ilk akla gelen ilaç Lityum'dur. Daha önce konvülsif tedaviler dışında hemen hiçbir şeyin yapılmadığı bir alanda, beklenenden çok daha dramatik bir tedavi etkinliği elde edilmiş olması kuşkusuz lityumu bu alanda çok uzun bir süre räkipsiz kılmıştır. Lityum'un hastalığın iyilik dönemindeki kayda değer terapötik etkinliğinin, hastalığın patojenezinde yer alan biyokimyasal hedeflere yönelik etkinliği olduğu düşünülmektedir (7). Belki de onun en önemli yanı, ilk günden başlayarak, yukarıda sayılan tüm eksenlerde etkinliğini tartışmasız biçimde sürdürmüş olmasıdır.

Lityumun koruyucu tedavideki kullanımı ile ilgili veriler 1960'ların sonlarında yapılan plasebo kontrollü çalışmalara dayanmaktadır. Lityum ile bir yıl sonunda %37 relaps görülürken, plasebo ile bu oran %79 olarak saptandı (8). Bu çalışmaları lityum

kesilme çalışmaları izledi. Örneğin Suppes ve arkadaşları 1991'de lityum kesilmesinin ardından altı ay içinde %50 oranında relaps ortaya çıktığını gösterdiler (9). Benzer bir sonuç ülkemizde de Gök ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tekrarlandı (10). Lityumun plaseboya kıyasla akut manide ve akut depresyonda etkin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (11). Akut dönem ve önleme tedavisinde lityum depresif hecmeye kıyasla manik hecme üzerinde daha etkin bulunmuştur.

Antidepresif tedavi düzenlenirken düşük derecedeki depresyon "normal duygudurum" olarak yorumlanır ve hipomaniye hiç tahammül edilemez. Himmelhoch farklı bir bakış açısı ile asıl sorunun "manikofobi" olduğunu ve lityumun yüksek kan düzeyleriyle kullanılması durumunda antidepresif özelliğinin geride kalacağından söz etmektedir. Dahası karbamazepin ve valproatın da aynı şekilde yüksek dozda ve "manikofobik" tarzda kullanılması halinde "depresojenik" olacağını vurgulamaktadır. Paradoks olarak düşük lityum düzeyi kendi yanlışı düzeltir ve mani ya da hipomaninin bastırılması sırasında ortaya çıkan depresyon çözümlenir (12).

Standart kan lityum seviyesinin (0.8-1.0 mEq/L) düşük kan düzeyine (0.4-0.6 mEq/L) kıyasla önleme tedavisindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda düşük kan düzeyinin relaps riskini 2.6 kat artırdığı gösterildi. Ayrıca, yüksek kan düzeyi olan hastaların diğerlerine kıyasla daha iyi psikososyal işlevsellik gösterdikleri saptanmıştır (13,14). Bir yandan bu etkinlik çalışmalarını lityumun yan etkileri ve toksisitesi ile ilgili çalışmalar izledi. Lityumun akut manide, depresyonda ya da koruyucu tedavideki etkinliğini araştıran pek çok çalışma yapıldı. 1970'lerin başlarına gelindiğinde lityumun yalnızca yararlı olacak kişilere verilerek riskin sınırlandırılması gündeme gelmişti. 1980'lerdeki çalışmalar ise lityumun etkinliğinin %60'lar düzeyinde kaldığını ortaya koydu. Lityum ile sürmekte olan balayı sona ererken, yerini yeni ilaç arayışlarına bıraktı. Calabrese ve arkadaşları manik hastalarda lityuma yanıtın önceden kestirilmesinde bazı özellikleri değerlendirdikleri derlemelerinde şu özelliklerin lityuma olumsuz yanıt ile sonuçlandığını belirlediler: a) Hızlı döngülü seyir/önceki manik hecmelerin sayısı b) Disforik mani hecmeleri c) Engellenemeyen döngü d) Psikotik belirtiler e) Hecmelerin sırası f) Lityuma başlangıçta olumsuz yanıt g) Ailede iki uçlu bozukluk öyküsünün olmaması h) Alkol veya madde kullanım öyküsü i) Organik mani (15). O halde bu özellikleri gösteren hastalarda kullanılacak yeni ilaçlara gereksinim vardı ve yeni ilaçlar denildiğinde akla ilk gelenler doğal olarak antikonvülsanlardı; çünkü ne antidepresifler, ne de antipsikotikler hem iki ucun hem de önlemenin tedavisinde kullanılamazlardı. Antikonvülsanların bu denli yoğun kullanımı 1980 hatta 1990'larda artmış gibi gö-

## Lityum, Karbamazepin, Valproat, Yeni Antikonvülsifler ve Nimodipin'in İki Uçlu Bozukluğun Akut ve Koruyucu Tedavisindeki Etkinliği

Akut Etki	Li	CBZ	VLP	LMT	GBP	TPR	NMP
Akut Mani	++	++	++	(+)	(++)	+	+
Disforik Mani	+	(++)	++	?	(+)	+	+
(-) Aile öyküsü	+	++	+	?	?	?	?
Depresyon	+	+	+	(++)	(+)	()	+
<b>Önleme</b>							
Mani	++	++	++	(+)	+	(+)	+
Depresyon	++	++	+	(++)	+	(+)	+
Hızlı döngü	+	+	++	(++)	(++)	+	+
Süreklili döngü	++	++	(++)	?	?	+	(++)

Post RM et al, CNS Spectrums, 1998

+: eşit; + : etkili; ++ : çok etkili; ( ) : zayıf veri, ? : bilinmiyor

Li: Lityum; CBZ: Karbamazepin; VLP: Valproat; LMT: Lamotrijin; GBP: Gabapentin; TPR: Topiramet; NMP: Nimodipin

rünmekteyse de Valproat'ın ilk kez kullanımı 1966, Karbamazepin'ininki de 1971 yılına rastlamaktadır. Günümüzde sayıları hızla artan bu grubun yanında yapılan çalışmalarda yeni geliştirilen atipik antipsikotiklerin artan düzeylerde kullanıldığından söz edilmektedir.

**Karbamazepin:**

Karbamazepin de lityum gibi üzerinde epeyce çalışılmış bir antimanik ve duygudurum düzenleyicidir. Ülkemizde ve dünyada lityuma alternatif ya da yardımcı olarak yaygın kullanılan ilk antikonvülsif olma özelliği taşımaktadır. Karşılaştırmalı çalışmalarda antimanik etkisi lityuma oranla zayıf bulunmuştur (16). Karbamazepinin antimanik olarak etkinliğini ilk kez bildiren Post ve arkadaşları duygudurum düzenleyici olarak kullanımına ilişkin olarak da, etkisini yitirebildiğinden söz etmişlerdir (17). Karbamazepin hem fenotiazinlere hem de triklik antidepressiflere yakın kimyasal yapıda ancak onlardan tamamen farklı etkinlik gösteren bir ilaçtır. Belki zayıf bir antidepressif etkinlikten söz edilebilirse de, iki uçlu bozukluğun depresyonundaki etkisinin antimanik etkisinden daha zayıf olduğu bildirilmiştir (18). Karbamazepinle ve diğer antikonvülsif ajanlarla yapılan çalışmaların lityumla yapılan çalışmalara kıyasla şans veya şanssızlık denilebilecek özellikleri vardır. Örneğin bu tür ilaçların lityuma yanıt vermeyen, atipik denilebilecek seyir gösteren, yan etki insidansı yüksek gruplara uygulanması şanssızlık, aslında birer antiepileptik olmaları nedeniyle epilepsisi olan hastalarda kullanılması ve geniş bir hasta topluluğunda etkilerinin gözlenme olanağının olması ise şanstır. Bu şans ve şanssızlık doğal olarak kendisini günlük uygulamada göstermekte, iyi bir desene yapılan çalışmalar daha çok rasgele seçim temeline dayandığı için bu özellikler ihmal edilebilmektedir.

Karbamazepin ve ardıllarının lityumun etkili olmadığı düşünülen alanlardaki başlıca etkileri ise

hızlı-döngülülük, karışık hecmeler (disforik maniler), negatif aile öyküsü üzerineydi.(19) Sonraları yine aynı ekibin çalışmalarıyla , sürdürüm tedavisi sırasında hızlı döngülü olmayan tabloların hızlı döngülülere kıyasla daha iyi yanıt verdiği gösterildi (17).

Karbamazepin kan düzeyinin antimanik ya da önleyici etkinliği ile ilişkisi gösterilebilmiş değildir. Ancak, antiepileptik olarak etkin kan düzeylerinin özellikle entoksikasyon açısından referans alınmasını yararlı olduğu bilinmektedir.

**Valproat:**

İlk kez 1966'da Fransa'da antiepileptik etkisinden çok daha önce antimanik etkisi gösterilmiş olan Valproat'ın duygudurum düzenleyici sıfatıyla kabulü, 1981'de Emrich'in onu yeniden gündeme getirmesiyle oldu (20). Bunu ABD kökenli pek çok çalışma izledi. Akut manideki etkinliği yapılan kontrollü çalışmalarla gösterildi. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi lityumdan sonra antimanik olarak yalnızca valproati onayladı. Valproat kan düzeyi için önerilen aralık 50-120 g/ml'dir. Bu doz aralığı hem antiepileptik etkinliği hem de antimanik ve koruyucu tedavideki etkinliği için gereken aralıktır.

Tipki karbamazepinde olduğu gibi valproat da hızlı döngülü ve disforik özellikli mani tablolarında daha etkin bulunmuştur. Valproatla ilgili en fazla sayıda çalışma yapan araştırmacılarından Bowden ve arkadaşları valproatın disforik ve hızlı döngülü manide lityuma üstün olduğunu gösterdiler (21). Günümüzde, en küçük depresif belirtinin varlığının dahi lityuma kıyasla valproata daha iyi yanıt için bir ön kestirim değeri taşıdığı savunulmaktadır; oysa valproat ve karbamazepinin henüz kullanılmadığı yıllarda bu hastalar ayrımlı yapılmaksızın tüm diğerleriyle birlikte lityum kullanılmaktaydılar. Öte yandan McElroy ve arkadaşları da akut yüklemeye tedavisinin antipsikotik benzeri etki gösterdiğini ve

haloperidole üstün olduğunu gösterdiler (22). Bakırköy'de izlediğimiz bir olgu serisinde lityumun yanı sıra valproat kullanılmasının antipsikotije olan gereksinimi anlamlı düzeyde azalttığını gözlemledik (23).

Valproatın divalproex tarzında yani sodyum valproat tuzu ile valproik asitin belli oranlarda karışımından oluşan şeklinin iki uçlu bozukluğun önleyici tedavisinde plaseboya üstünlüğü gösterildi (15). Lityuma dirençli ya da lityum intoleransı olan hastalara yanıtın daha iyi olacağı öngörüsüyle valproat verilmesi, seçilen hasta grubunun rasgele olma niteliğini bozmaktadır. Bununla birlikte elde edilen sonuçlar her şeye rağmen valproatın yeterince etkin olduğunu göstermektedir. Çalışmalarda lityum ve karbamazepine yeterli yanıt vermeyen hastalara valproat eklendiği zaman olumlu yanıt alındığı ve her iki ilacın koruyucu olmadığı bazı tablolarda valproatın koruyucu olduğu gösterildi (24). Frye, Altshuler ve arkadaşları valproat ile lityum ve karbamazepin kombinasyonunun hastanede yatış süresini %40 azalttığını ve iyileşmede ikinci hafta sonunda ( $p=0.003$ ) düzeyinde anlamlı farklılık oluşturduğunu gösterdiler (25). Bizim de Bakırköy'de yürüttüğümüz ve lityuma dirençli hastalarda lityuma valproat ilave edilmesiyle yapılan naturalistik izleme çalışmasında 5 valproata yanıtın ilk üç yılda tek başına lityum ile elde edilen sonuçlara çok benzer olduğunu saptadık. Birinci yılın sonunda hastalanmadan kalan hasta oranı %68, ikinci yılın sonunda %57 ve üçüncü yılın sonunda %43'dü. Son iki yıl içinde yapılan rasgele kontrollü çalışmalarla valproatın önleyici tedavide plaseboya üstünlüğü gösterildi. Valproat kesilmesini takiben lityumdaki gibi relaps olup olmadığına ilişkin herhangi bir bulgu henüz bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ilgi çekici bulgulardan birisi de valproatın kesilmesini takiben ilk ay içinde ortaya çıkan relapslardır. Valproati kesen 9 hastadan 6'sında bir ay içinde relaps görüldü. Bunlardan yalnızca biri depresif diğerleri manik hecme geçirdiler. Yine de plasebo kontrollü çalışmalar olmaksızın bu veri tek başına yeterli bir kanıt değildir. Henüz kontrollü çalışmaların olmadığı bir başka alan da valproatın iki uçlu bozukluğun depresyonunda kullanımudur. Açık çalışmalarda akut manideki etkinliği akut depresyondaki etkinliğinden daha fazla bulunmuştur (26).

Duygudurum düzenleyicilerin gebelik, emzirme ya da yaşlılık gibi özel durumlardaki kullanımı ile ilgili olarak elde edilen veriler yetersizdir. Hemen hiç birisinin gebelik ve emzirme döneminde kullanılması önerilmemektedir. Yaşlılarda kullanımı ile ilgili olarak örneğin valproat ile yapılan bir çalışmada, valproat %90 etkin bulunmuş, lityuma oranla daha güvenilir biçimde doz yükseltilmesinden söz edilmiştir (27).

Bazı araştırmacılar 18 karbamazepin'in mizaç bozukluklarındaki etkinliği için polisinsaptik yollar-

da ileti azalması, hipokampal ve limbik deşarjları bastırıcı özelliğinden söz ederken, bazıları da (20) karbamazepin ve valproat'ın GABAerjik etki ile antimanik etki gösterdiğini iddia etmektedirler. Aslında, her iki kuram da yeni antiepileptik ilaçların varolanlara karşı yeni seçenekler oluşturduğunu göstermektedir. Bu iki antimanik özellikli antiepileptik ilacı yenileri izlemektedir. Son yıllarda peş peşe çalışmalar ve olgu serileri ile gündeme gelen bu ilaçlardan en önemlileri, lamotrijin, gabapentin, vigabatrin, felbamat, zoniza-mid, topiramid, fosfenitoin, okskarbazepin, tiagabin ve zonisamid'dir. Gabapentin dışındaki tüm yeni ilaçlar karaciğerde parçalanırlar ve ilaç etkileşimleri açısından önem taşırlar. Bunlar arasında aşağıda sözü edilecek olan bazıları duygudurum düzenleyici olarak da çeşitli çalışmalarda yer almışlardır (28).

#### Lamotrijin:

Lamotrijin, antiepileptikler sınıfı içinde yeni bir gruptadır. Yapısal ve farmakolojik olarak tektir. Korteks ve amigdaldeki tutuşmayı (kindling) önlediği düşünülmektedir. Antikonvülsif etkisinin presinaptik nöronal membran stabilizasyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir. Lamotrijin glutamat salınımını azaltır, sodyum kanallarını ve 5HT<sub>3</sub> reseptörlerini bloke eder (29). Antiepileptik etkisi fenitoin ve karbamazepine benzeyen, kimyasal olarak her iki antikonvülsife ve diğerlerine benzemeyen bir ilaçtır (30). Yan etkileri karbamazepine göre daha azdır ve gelecekte epilepside ilk ilaç olarak seçilme olasılığı yüksek gibi görünmektedir. Epileptik hastalarda ortaya çıkan psikotik bozuklukların tedavisinde en önemli güçlüklerden birisi antipsikotiklerin epilepsi eşliğini düşürme riski taşımalarıdır. Düşük dozda antipsikotiklere lamotrijin eklenmesi ile, epilepsinin yanı sıra ortaya çıkan psikotik tablonda da etkin biçimde tedavi edildiği bildirilmiştir (31). Lamotrijin, antikonvülsif olarak 1994'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış ve bugüne kadar 99 tedaviye dirençli iki uçlu bozukluk olgusunda kullanılmıştır. Yapılan en geniş çalışmada lamotrijinin tedavi etkinliği araştırılmış ve depresif 41 hastada %68 oranında, 31 hipomanik, manik ya da karışık hecmesi olan hastada %84 oranında orta veya belirgin düzeyde iyileşme saptanmıştır. Valproata lamotrijin eklenen bir çalışmada birkaç günde başlayıp bir yıl kadar süren iyilik halinden söz edilmiştir (32). Tedaviye dirençli 16 hastada 50-250 mg (ortalama 141 mg/gün) lamotrijin kullanılması sonucu, tüm hastalarda depresif belirtilerde düzelmeye olmuş ve yanıt veren bir kişide karışık hecme hipomaniye kayma göstermiştir. Yanıt vermeyen hastalardan bir tanesinde depresyondan karışık hecme, bir tanesinde de depresyondan maniyeye kayma saptanmıştır (33). Duygudurum bozuklukları alanındaki Lamotrijinin, çalışmalarda diğer ilaçların aksine, antimanik ve koruyucu tedaviden daha

çok iki uçlu bozukluğun depresyonunda kullanılması önerilmektedir (32).

Çeşitli yan etkileri yanında en sık yan etkinin %5-10 oranında görülen deri döküntüsü (rash) olduğu, bu yan etkinin hızlı doz artırımı ile bağlantısının bulunduğu bildirilmiştir. Bizim klinik gözlemlerimiz de bunu doğrular niteliktedir. Bildirilen en ciddi yan etkinin ise Ste-vens-Johnson Sendromu olduğu bildirilmiştir (30).

#### **Gabapentin:**

Yapısal olarak GABA'ya benzeyen ve etkisi ondan farklı olan bir antiepileptiktir. Etki biçimi kesin olarak bilinmemektedir. Gabapentin nötral aminoasit taşıyan sistem için hem substrat hem de inhibitördür ve ayrıca sodyum kanallarını bloke eder (34). Tekrar-layıcı ateşlemeyi etkilediği, bu etkisini sodyum kanalları üzerinden yaptığı ileri sürülmektedir. Ayrıca kalsiyum kanallarını ilgilendiren yeni bir bağlanma yeri üzerinden etki edebileceği de belirtilmektedir. Parsiyel nöbetlerde etkin olduğu, etkinliğin dozla paralellik gösterdiği bildirilmiştir. En fazla sekonder jeneralize parsiyel nöbetlerde etkindir. Gabapentin'in duygudurum düzenleyici ve olası antidepresif özellikleri bulunmaktadır. Yapılan bir açık çalışmada 45 dirençli iki uçlu bozukluk tip I ve II hastasına depresif dönemlerinde gabapentin 1,000-2,000 mg/gün dozunda verilmiş, %53 oranında yanıt alınmıştır (35, 36). 47 hastalık bir açık çalışmada, iki uçlu bozukluğu olan hastalara 6 ay süreyle 600-4800 (ortalama 1500 mg/gün) gabapentin verilmiş ve çoğunda düzelme olduğunu bildirmiştir (37). Yapılan bir diğer açık çalışmada da standart duygudurum düzenleyicilere yanıt vermeyen 15 hastaya 6 hafta süreyle gabapentin verilmiş ve bu sürenin sonunda depresyon skorlarında anlamlı düzeyde düşme saptanmıştır (38).

Çift-kör, çapraz desenli bir çalışmada ise dirençli iki uçlu bozukluğu olan hastalara rasgele gabapentin, lamotrijin veya plasebo verilmiş ve lamotrijin ile %50, gabapentinle %39 yanıt alınmıştır. Lamotrijin ile iki uçlu tip I ve II hastalar ile tek uçlu hastalarda alınan yanıtlar sırasıyla %100, %44 ve %20 bulunmuştur. Aynı şey gabapentin ile %60, %50 ve %0'dır (39).

Yan etkileri seyrek görülür ve hafiftir. Emilim oldukça hızlıdır. Proteinlere bağlanmaz. Yarılanma ömrü 5-9 saattir. Etkin kan düzeyi belli değildir (40, 41).

#### **Topiramata:**

En yeni antiepileptiklerden biri olup birden fazla yolla etkilidir. Başlıcaları voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu; kainat / AMPA tipindeki glutamat reseptörlerinin blokajı, benzodiazepine ait olmayan bir reseptöre bağlanarak GABA işlevlerinin güçlendirilmesi ve karbonik anhidraz inhibisyonudur. Ayrıca bazı karbonik asit anhidraz izo-

formlarını inhibe eder. Farklı etki özelliklerine sahip olduğundan topiramatin da geniş bir etki alanı olması beklenir. Erişkinlerde günde 200-600 mg. arasında, iki veya üçe bölünmüş dozda kullanılması önerilmektedir (42). Dokuz yüz mg. kadar verilebileceği fakat 600 mg'ın üstüne çıkmanın gereksiz olduğu belirtilmektedir. Etkisi dozla paralellik göstermekle birlikte çok yüksek dozlarda etkinliği değişmekte, buna karşın yan etkilerinin sıklık ve şiddeti artmaktadır. İlaç dozunun yavaş artırılması ile (50 mg/hafta) yan etkilerin en aza indirilebileceğine dikkat çekilmektedir (43). Manik, hipomanik veya karışık hecme özellikleri gösteren hızlı döngülü olgularda tedavisi 200-1200 mg /gün düzeyinde topiramata eklenmesi ile hastaların % 57'sinde orta ve belirgin derecede düzelme gözlenmiştir. Hastalarda topiramatin tedaviye eklenmesinden 72 saat sonra düzelme kaydedilmiş ve iyi tolere edilebildiği, en sık denilebilecek yan etkinin parestezi olduğu bildirilmiştir (44). Şiddetli mani tablosuyla hastaneye yatırılan hastalarda günde ortalama 614 mg (50-1300 mg/gün) Topiramata verilmesi sonucu, Young Mani Ölçeğinde % 28 oranında düşme ve yan etki olarak da % 10 oranında parestezi, iştahsızlık, kilo kaybı, kabızlık ve bulantı gözlenmiştir (45).

Topiramata'nın sedasyon, halsizlik, psikomotor yavaşlama yapıcı ve böbrek taşı oluşumunu hızlandırıcı etkileri bildirilmiştir (34). Tedavi sırasında başdönmesi, yorgunluk, başağrısı, ataksi, uy-kuya eğilim, nistagmus, parestezi, diplopi, iştahsızlık, tremor, ağız kuruluğu, karın ağrısı, kilo kaybı, bilişsel güçlükler gibi yan etkiler görülebilir Topiramata alan olgularda böbrek taşı görülme sıklığının normal popülasyonda beklenenin on katı olduğu bildirilmiştir. Yarılanma ömrü 20-25 saattir. Proteinlere bağlanma oranı düşüktür (45).

#### **Antipsikotikler:**

Akut manide ve duygudurum düzenleyici olarak kullanılan ilaçlar yalnızca lityum ve antikonvülsiflerle sınırlı değildir. Antipsikotiklerin akut manide ve psikotik özellikli depresyonda yaygın olarak kullanıldığı hatta maninin sonlanmasından altı ay sonrasına kadar da bu kullanımın uzadığı bildirilmiştir. Burada kastedilen duygudurum düzenleyici amaçla kullanımı değil akut hecmenin tedavisindeki uzamış kullanımdır. Yine de duygudurum düzenleyici amaçla depo preparatların önerildiği çalışmalar da bulunmaktadır (46). Bu konudaki önemli bulgulardan birisi de klasik antipsikotiklerin iki uçlu bozukluğu olan hastalarda %20 ile 40 arasında değişen oranlarda geç diskineziye neden olduğuna ilişkin çalışmalardır. Bu çalışmaların en önemli sonuçlarından birisi de aralıklı nöroleptik kullanımının geç diskineziye neden olmadığı yolundaki akla uydurmaların geçerli olmadığına gösterilmiş olmasıdır. Hatta aralıklı kullanımın geç diskinezi riskini daha da arttırdığına ilişkin iddialar da bulunmakta-

dır. Özellikle son yıllarda geliştirilen atipik antipsikotikler hem etkinlikleri, hem de geç diskinezi gibi istenmeyen hareket bozukluklarına sebep olmamaları nedeniyle, özellikle tedaviye dirençli olgularda yeni bir seçenek oluşturmaktadırlar (47). İki ayrı çalışmada ise daha da ileri gidilerek klozapinin asil endikasyon alanı olan şizofreniden daha çok manide etkin olduğu iddia edilmiştir (48,49). Klozapin bu grubun ilk ve en çok çalışılan ilacı olma özelliğini korurken, daha çok akut manide çalışılmış ve bazı olgu bildirimlerinde maniye tetiklediği de iddia edilmiş olan risperidon (50) ve hem akut hem koruyucu tedavide etkinliğinden söz edilen olanzapin ve belki de enjeksiyonla yapılabilme özelliği taşıyan tek atipik antipsikotik olarak hazırlık çalışmalarını sürdüren ziprasidon gelecekte üzerinde önemle durulacak ilaçlar olmaya aday görünmektedirler.

#### Tiroid Hormonları:

Tiroid hormonlarının biyolojik döngüler, iletiler ve reseptörler üzerinde düzenleyici rollerinin olduğu bilinmektedir. Tiroid işlev bozukluğu duygudurumla ilintili olan monoamin sistemleri üzerinde dalgalanmalara neden olmaktadır. Tedaviye dirençli ya da hızlı döngülü denilen pek çok tablonun gerisinde hipotiroidinin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Doğal olarak temeldeki bozukluğun düzeltilmesi hastalık tablosunu da sonlandıracaktır. Öte yandan tiroksinin tek başına antimanik ya da duygudurum düzenleyici etkisi bulunmamaktadır. Sonuç olarak tedavi etkinliğini artırmakta kimi zaman çok yararlı olan bu ilaçlar duygudurum düzenleyici olarak tek başına kullanılmamalıdır (51).

#### EKT:

EKT'nin akut mani ve depresyondaki etkinliği iyi bilinen bir özelliğidir. Sürdürüm tedavisinde EKT'nin mani relaps ve rekürrensini önlemede litium kadar etkin olduğunu gösteren çalışma ve olgu bildirimleri bulunmaktadır. Daha eski bir çalışmada da 6 yıl kadar süreyle ayda bir kez EKT uygulanan hastalarda maninin tekrarlama oranı %12 bulunurken, EKT uygulanmayan hastalarda bunun yedi katı oranında yineleme saptanmıştır (51).

#### Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Kalsiyum kanal blokerlerinin mani ve iki uçlu bozukluğun tedavisindeki yeri 70'lerden beri araştırılmaktadır. İki uçlu bozukluğun manik ve depresif evresindeki hastaların hücre dışı sıvıları, trombositleri ve lenfositlerinde kalsiyum yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir. Aynı bulgular tek uçlu depresif hastalarda ve iki uçlu hastaların hecme arası iyilik dönemlerinde saptanamamıştır. Bu alanda üzerinde en çok çalışılan ilaç Verapamil'dir ve onunla ilgili de çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (52). Kalsiyum kanal blokerlerinin standart bir etki göstermeleri farklı etki spektrumlarına bağlanmaktadır.

Örneğin yeni kuşakta kabul edilen Nimodipin'in aynı zamanda antikonvülsif özellikleri bulunmaktadır ve bu özelliğe sahip olmayan kalsiyum kanal blokerlerine göre farklı bir etki spektrumu bulunması da doğaldır (51). Nitekim, kalsiyum kanal blokerleri içinde yalnız onun ve olasılıkla benzer etkiye sahip Isradipin'in adı duygudurum düzenleyiciler arasında anılmaktadır (47). Bu da kalsiyum kanal blokeri olma özelliğiyle değil, antikonvülsif olma özelliği ile duygudurum düzenleyici olmak arasında yakın bir ilişki olabileceğini daha büyük bir olasılıkla düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Dion G, Tohen M, Anthony W, Waternaux C. Symptoms and functioning of atients with bipolar disorder six months after hospitalization. *Hosp Community Psychiatry* 1989;39:652-6
2. Tyrer PJ. *Drugs in Psychiatric Practice*. Butterworths Co. London, 1982 p:280
3. Swann AC. Selection of a first-line mood stabilizing agent. *Current Opinion in Psychiatry* 1998;11:71-75
4. Freeman MP, Stoll AL. Mood Stabilizer Combinations: A Review of Safety and Efficacy. *Am J Psychiatry* 1998;155:12-21
5. Oral, E.T., Karadağ, F., Özsoy T, Adanur, A.İ, Uçarer N, Solukçu R, Verimli, A. İki uçlu mizaç bozukluğu t Davisinde Valproat: Koruyucu tedavide yeni bir seçenek. *Düşünen Adam*. 1994;7(4):4-8
6. Post RM, Frye MA, Denicoff KD, Kimbrell TA, Dunn RT, Leverich GS. Alternative treatment for refractory mania/cycling. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998
7. Manji HK, Potter WZ, Lenox RH. Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Jul; 52(7):531-43
8. Hirschfeld RMA, Clayton PJ, Cohen I etal. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151 (suppl):1-36
9. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1082-8
10. Gök Ş, Uçok A, Şen D, Yazıcı O. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Olan Hastalarda Lityum Kesimi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1996;33(2):89-92
11. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WF Jr. Lithium carbonate treatment in depression and mania: a longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1969;21:486-96
12. Himmelhoch JM. Treatment of depressed phase of bipolar disorders. First International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburg, 1994
13. Solomon DA, Ristow WR, Keller MB, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Warshaw MG. Serum Lithium Levels and Psychosocial Function in Patients With Bipolar I Disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1301-1307
14. Gelenberg AJ. Lithium maintenance therapy: efficacy-dose relationships. First International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburg, 1994
15. Calabrese JR, et al. Predictors of response to mood stabilizers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 16(2 Suppl 1):2-31S, 1996
16. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994;12(suppl):1-36

17. Post RM, Leverich GS, Rosoff AS, Altshuler LL. Carbamazepine prophylaxis in refractory affective disorders: a focus on long-term follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:318-27
18. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986;143:29-34
19. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987;21:71-83
20. Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Møller HJ. Therapeutic effect of valproate in mania (letter). *Am J Psychiatry*, 1981;138(2):256
21. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, Dilsaver SC, Davis JM, Rush AJ, Small JG, Garza-Trevino ES, Risch SC, Goodnick PJ, Morris DD, for the Depakote Mania Study Group. Efficacy of divalproex vs lithium, placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271:918-24
22. McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:142-146
23. Oral E.T., Karadağ F., Verimli A., Aran F., Adanur A.I. Akut manide valproat. 1.Biyolojik Psikiyatri Kongresi, Bursa., 1996
24. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, Ali SO, Post RM. Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1456-1458
25. Frye MA, Altshuler LL, Szuba MP, Finch NN, Mintz J et al. The relationship between antimanic agent for treatment of classic or dysphoric mania and length of hospital stay. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1996; 57:17-21
26. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:431-4
27. Noaghiul S, Narayan M, Nelson JG. Divalproex treatment of mania in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:257-262
28. Ketter TA, Frye MA, Kimbrell TA, Post RM. Pharmacology and pharmacokinetics of new anticonvulsants. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998
29. Wohlfarth R, Saar J, Reinshogentic C: Behavioral Effects of Lamotrigine. *Epilepsia*. 1994; 35:(Supp 7)72
30. Messenheimer JA. Lamotrigine. *Epilepsia*. 1995; 36 (Suppl 2):87-94
31. De Leon OA, Furmaga K. Lamotrigine in the treatment of epileptic psychosis. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998
32. Calabrese JR. Lamotrigine in bipolar disorder. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998
33. Semenchuk MR, Latimer DM. Gabapentine and lamotrigine: Prescribing guidelines for psychiatry. *J Pract Psychiatry and Behav Health*, 1997;3:334-342
34. Ketter TA, Frye MA, Kimbrell TA, Post RM. Pharmacology and pharmacokinetics of new anticonvulsants. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998
35. Young LT, Robb JC, Patelis-Siotis I, Mac Donald C, Joffe RT. Acute treatment of bipolar depression with gabapentin. *Biol Psychiatry*. 1997;42:851-853
36. Young LT. An open trial of gabapentin in bipolar disorder. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998
37. Marcotte DB. Gabapentine:an effective therapy for patients with bipolar affective disorder. Abstract Nr:261 presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting , San Diego, 1997
38. Young LT. Gabapentine in bipolar depression: A case series. Abstract Nr:452 presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, San Diego, 1997.
39. Frye MA, Ketter TA, Osuch EA, Kimbrell TA, Speer AM, Dunn RM, Post RM. Gabapentin and lamotrigine monotherapy in mood disorder: an update. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998.
40. Ramsey RE. Clinical efficacy and safety of gabapentin. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 5): 23-30.
41. Dichter MA, Brodie DJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 523-90.
42. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose- ranging trial in refractory partial epilepsy using 200, 400, and 600 mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1684-90
43. Biton V. Preliminary open- label experience with topiramate in primary generalized seizures. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 1):42-44
44. Marcotte DB. Use of the new antiepileptic drug topiramate as a mood stabilizer. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998
45. Calabrese JR, Shelton MD, Keck PE, McElroy SL, Werkner JE, Topiramate in Severe Treatment-Refractory Mania. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998
46. Gelenberg AJ, Hopkins HS. Antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 Suppl 9: 49-52
47. Post RM, Frye MA, Leverich GS, Denicoff KD. The role of complex combination therapy in the treatment of refractory bipolar illness. *CNS Spectrums*, 1998;(3)5:66-86
48. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry*, 1992;32:270-280
49. Calabrese JR, Kimmel SE, Woysville MJ, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry*, 1996;153:759-764
50. Tohen M, Zarate CA Jr, Centorrino F, Hegarty JI, Froeschl M, Zarate SB. Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry*, 1996;57:249-253
51. Dubovsky SL, Buzan RD. Novel alternatives and supplements to lithium and anticonvulsants for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:224-242
52. Walton SA, Berk M, Brook S. Superiority of lithium over verapamil in mania: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:543-546