

Araştırmalardan Klinik Uygulamaya Bipolar Depresyon Tedavisi*

Dr. Simavi Vahip¹

ÖZET:

ARAŞTIRMALARDAN KLİNİK UYGULAMAYA BİPOLAR
DEPRESYON TEDAVİSİ

Bipolar depresyonun unipolar depresyonla gösterilen farklarına karşın, yakın zamana kadar sağaltımının ayrı ve özel olarak ele alındığını ve yeterince incelendiğini söylemek olası değildir. Son yıllarda bir çok yeni antidepresan ilacın kullanıma girmesine karşın, bu özel alt grup (bipolar) depresyonda bu yeni antidepresan ilaçların yeterince araştırılmadığı, hatta çoğu kez bipolar depresyon tanısı konmuş hastaların çok merkezli çalışmalardan dışlandığı görülmektedir. Bu yazıda, araştırmalardan klinik uygulamaya bipolar depresyon tedavisindeki son gelişmeler gözden geçirildi.

Anahtar sözcükler: bipolar depresyon, antidepresanlar, duyu-
durum düzenleyicileri, lityum, antikonvulzanlar.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9: 213-221.

SUMMARY:

FROM RESEARCHES TO CLINICAL PRACTICE IN THE
TREATMENT OF BIPOLAR DEPRESSION

Although the differences of bipolar depression from unipolar depression are known, its treatment has not been evaluated individually and specifically until recently. Many new antidepressant drugs have been developed in the recent years and they have begun to be used. Yet for this subgroup of (bipolar) depression, these new drugs have not been investigated enough. In fact, patients with a diagnosis of bipolar depression are usually excluded from multicenter trials. In this paper, new developments in the treatment of bipolar depression from research to clinical practice have been reviewed.

Key words: bipolar depression, antidepressants, mood stabilizers, lithium, anticonvulsants.

Bull Clin Psychopharmacol 1999; 9: 213-221.

Deskriptif psikiyatrinin en önemli ismi Kraepelin, manik-depresif hastalık" tanısı altında hem manik ve depresif epizodları birarada yaşayanları, hem de yineleyici depresyon yaşayanları toplamıştır. Ancak Leonhard ile başlayan dönemde pek çok araştırmaya dayanılarak bu iki grubun ayrılması gerektiği öne sürülmüştür. Leonhard ayrımı özellikle "otonom ve endojenöz" yineleyici depresyonlar için önermiştir (1).

Aile öyküsü, doğal gidiş, klinik belirtiler, kişilik özellikleri, biyolojik göstergeler, farmakolojik sağaltımlara yanıt vb... değişkenlerle ilgili çalışmalarla desteklenen bu ayrım DSM-III'le başlayan sınıflamalardaki yeni yaklaşımla daha da belirginleşmiştir. Öyküde manik/hipomanik epizodun varlığı ile belirli bipolar bozukluk tanısının görece daha homojen kalmasına karşın, yineleyici depresyonlar, "endojenöz" niteliklere vurgunun kalkması ve daha ılımlı tanımlamalar ile daha heterojen bir nitelik kazanmıştır.

Kesitsel değerlendirmede bipolar depresyonun bipolar olmayan depresyonlardan pek çok yönden

farklılaştığı bilinmektedir. Bipolar depresyonlu hastaların, bipolar olmayan depresyonlarla karşılaştırıldığında daha fazla psikomotor retardasyon, total uyku süresi, özkıyım girişimi, sanrı ve varsanımlar, birden kapanma türü depresyonlar, postpartum epizodlar, bölünmüş REM uykusu, epizodlararası değişkenlik ve epizod içi duygudurum oynaklığı bildirilmiştir. Öte yandan anksiyete, aşırı öfke dışavurumları, bedensel yakınmalar, psikomotor ajitasyon, ağrıya duyarlılık ve kilo yitiminin de bipolar olmayan depresyonlarda daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (1).

Bipolar depresyonun unipolar depresyonla gösterilen ve farklarına karşın yakın zamana kadar bipolar depresyon sağaltımının ayrı ve özel olarak ele alındığını ve yeterince incelendiğini söylemek olası değildir. Daha da önemlisi son yıllarda bir çok yeni antidepresan ilacın kullanıma girmesine karşın bu özel alt grup depresyonda yeterince araştırılmadığı, hatta çoğu kez bu hastaların çok merkezli çalışmalardan dışlandığı görülmektedir.

Araştırmacı-Klinisyen Bakış Açıları

*Bu yazı, 26-28 Ekim 1998 tarihinde İstanbul'da yapılan Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler IV sempozyumunda panel konuşması olarak sunulmuştur.

¹Psikiyatri Profesörü, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Affektif Hastalıklar Birimi Bornova - İzmir
Yazışma adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Simavi Vahip Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Affektif Hastalıklar Birimi Bornova - İzmir

Bipolar depresyon sağaltımına aslında iki bakış açısı ile yaklaşmak olası:

1. Araştırmacı bakış açısı:

Araştırmacı gözüyle bakıldığında ilk göze çarpan gerçek konu ile ilgili kontrollü çalışma azlığıdır. Bu alandaki boşluğun pek çok nedeninden sözedilebilir.

Bunlardan biri hastalığın doğal gidişi, manik epizodların varlığı, vb. yönetsel kısıtlılık yaratan özelliklerin varlığıdır. Bir diğeri, ilaç firmalarının olasılıkla olumsuz ticari sonuçları olabilecek riske girmek istememeleridir. Günümüzde ilaç çalışmalarının firma desteksiz neredeyse yapılmadığı anımsanırsa bu etkinin rolü daha da belirginleşir. İlaç firmaları için risk doğuran iki özellikten sözedilebilir: Birincisi bipolar depresyonların unipolar depresyonlara kıyasla antidepressanlara daha az yanıt verdiği yönündeki yayınlardır (1, 2). İkincisi ise adeta bir fobi halini alan "antidepressan ilaçların manik kayma yapma riskidir." Her iki bulgu da ileride daha ayrıntılı tartışılacaktır.

Bipolar depresyondaki araştırma eksikliğine karşın, gerek ilaçların endikasyon alanlarına ilişkin tanımlarda gerekse klinisyenlerin günlük uygulamalarında bipolar dışı depresyon tanımlı hastalardan elde edilen bulguların çekincesiz ve çok rahatlıkla ödünç olarak kullanıldığı bilinen bir gerçektir.

2. Klinisyen bakış açısı:

İkinci bakış açısı klinisyenin bakış açısıdır. Uygulama içinde karşılaştığı pek çok durumda klinisyen "yetersiz kontrollü çalışma" nedeniyle analogi, öteki depresyonlu hastalara ilişkin bulguları ödünç almak, vb... yöntemlerle akıl yürütmektedir. Bu bakışın da belirli ölçülerde popüler olandan ve pazarlamacılık uygulamalarından etkileneneği açıktır. Ama sonuçta klinisyen, araştırmalarla klinik gerçek arasındaki boşluğu yaşayan kişi olarak çoğu kez araştırmacıların önerileri dışına çıkmak durumunda kalmaktadır. Örneğin, manik kayma, döngü hızlanması riski nedeniyle bipolar depresyon sağaltımında antidepressandan kaçınılması önerisi, çoğu kez klinisyenin gerçek anlamda güvenebileceği başka bir seçeneği bulunmaması nedeniyle uygulanmamaktadır. Araştırmacı-klinisyen ikilisini bu anlamda birbirlerine gereksinimi olan ve geribildirimlerle birbirlerini destekleyen bir bütün oluşturduğunu söyleyebiliriz.

Literatürde bipolar depresyon sağaltımı

Literatür incelendiğinde bipolar depresyon sağaltımının bazı yönlerden unipolar depresyondan farklılaştığı görülmektedir. Duygudurum dengeleyici ilaçların etkinliği ve bu ilaçlara duyulan gereksinim, antidepressan ilaçların etkinliği, sürdürüm fazının süresi bunlardan birkaçıdır.

Duygudurum dengeleyiciler:

Lityum:

Lityum bu konuda epeyce çalışılmış ve oldukça sağlam bir konum elde etmiştir. Paralel gruplu ya da kros-over plasebo kontrollü çalışmalarda lityumun antidepressan etkinliğinin bulunduğu, bu etkinliğin bipolar grupta belirgin olarak daha büyük olduğu gösterilmiştir (3,4,5). Lityumun antidepressan etkinliği aleyhine sonuç bildiren tek çalışmada yalnız 10 gün süreyle lityum kullanılmıştır (6).

Lityumun, antidepressanlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda imipramini daha etkili bulan bir çalışmaya (7) karşılık üç çalışmada (8,9,10) trisiklik antidepressanlara eşdeğer bulunmuştur.

Bir çalışmada ise imipraminden daha etkili olduğu bildirilmiştir (11).

Karbamazepin:

Post ve arkadaşlarının ilk olumlu yayınlarına (12) karşın akut antidepressan etkisini sınavan geniş ve kontrollü çalışma eksikliği hala sürmektedir.

Valproat:

Disforik manili, depresif özellikler taşıyan manik epizodlarda, hızlı döngülü hastalarda etkinliğini hatta üstünlüğünü öne süren bazı çalışmalara karşın akut antidepressan etkisi hem kontrollü çalışılmamış, hem de yaygın kabul görmemektedir.

Antidepressan ilaçlar:

Trisiklik antidepressanlar:

Eski çalışmaların çoğunda bipolar-unipolar ayrımının yapılmamış olması kesin yargılara varmayı epeyce güçleştirmektedir. Ayrıca bipolar hastaların sayısındaki azlık ve yönetsel yetersizlikler de epeyce kısıtlayıcı düzeydedir. Birkaç çalışmada bipolar ve

unipolar depresyonlardaki etkinlikleri farksız bildirilmiştir (13). Bipolar depresyondaki etkinliğinin daha zayıf olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (2, 14, 15, 16). İki çalışmada ise imipraminin bipolar depresyonda plasebodan üstünlüğü bildirilmiştir (7, 11).

Klasik MAO inhibitörleri:

Günümüze kadar bipolar depresyonun sağaltımına ilişkin yapılan çalışmalarda en yüksek etkinlik oranı bildirilen ilaç tranilsipromindir. Çift-kör bir karşılaştırmada hem imipraminden üstün hem de % 81 oranında olumlu yanıt bildirilmiştir. (17)

Anerjik depresyonun bipolar depresyonlularda sık görülen bir özellik olduğu bilinmektedir. Anerjik depresyonu olanlarda tranilsiprominle imipramini karşılaştıran iki çalışmadan elde edilen sonuçlar da ilginçtir. Hem tüm grupta hem de bipolar depresyon altgrubunda tranilsipromin imipraminden üstün bulunmuştur (18, 19). Thase ve arkadaşlarının çalışmasında ortaya çıkan manik kayma oranları iki ilaç için eşit iken imipramin alan 7 hastada ilacı kesmeyi gerektirecek "psikotik disforik maninin" ortaya çıktığı bildirilmiştir.

RİMA'lar:

Çift-kör bir çalışmada moklobemidle imipramin eşdeğerde bulunmuştur (20). Yakın zamanda tamamlanan, kongrelerde duyurulan ancak henüz yayınlanmadığı için ayrıntılarına ulaşamadığımız çok merkezli bir çalışmada (21) da moklobemid ve imipraminle hem yanıt oranları hem de hipomanik/manik kayma oranları farksız bulunmuş, ancak imipraminle daha ağır manik kayma olduğu belirtilmiştir.

Bupropion:

Türkiye'de bulunmayan ancak bulunabilen ülkelerde klinisyenlerce çoğu kez ilk sırada tercih edilen antidepresan olarak değerlendirilen bir ilaçtır. Yaygın tercih edilmesini iki nedene bağlamak olası: Birincisi, dopamin antagonisti etkisi ile açıklanmaya çalışılan, psikomotor retardasyonu iyileştirici etkisi nedeniyle bipolar depresyon sağaltımında özel bir yere sahip olduğu, ikincisi ve belki de daha önemlisi daha az manik kaymaya yol açtığı yönündeki yaygın kanıdır. Plasebodan üstünlüğü (22, 23) desipramine eşdeğer (24) etkide olduğu gösterilmiştir.

Ancak, manik kaymaya yolaçmadığı yaygın kanısı henüz yeterince kontrollü çalışma ile desteklenmemiştir. Sachs ve grubunun konuyla ilgili bir çalışması sonuçlanmak üzeredir.

Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri:

Genel depresyon pratiğinde son yıllarda en yaygın kullanılan antidepresanlar olmak konumlarına ve hatta bazı klasik kitaplarda önemli bazı yazarlarca bipolar depresyonda ilk tercih gibi öne sürülmelelerine karşın çok yakın zamana kadar bu alanda gerçekleştirilmiş nitelikli ve kontrollü bir çalışma yoktu. Şu ana kadar gerçekleştirilen yalnızca iki çalışmadan sözedebiliriz. Birincisinde, fluoksetin, imipramin ve plasebo ile karşılaştırılmış ve her ikisinden daha etkili olduğu bildirilmiştir (25). Ancak çalışma yakından incelendiğinde fluoksetin grubunda lityum kullananların daha fazla olduğu görülmektedir. Bu durumda sonuçları antidepresanların etkisi olarak açıklayabilmek olanaklı değildir.

Çok merkezli bir çalışmada da lityum ile birlikte kullanılan paroksetin, imipramin ve plasebo karşılaştırılmıştır (26). Etkinlik yönünden her iki ilaç plaseboya üstün bulunmuştur. İmipramin alanlarda % 8.3 oranında manik kayma gerçekleşirken paroksetini alanlarda hiç manik kayma gözlenmemesi, çalışmanın yayınlanması yönündeki merakımızı kamçılar niteliktedir.

Kombinasyonlar

Araştırmacıların pek sevmedikleri klinisyenlerin belki de en yaygın uyguladıkları yaklaşım birkaç ilacın bir arada uygulanmasıdır. Özellikle ağır ve/veya uzamış epizodlarda hemen her seferinde kombine ilaçlar denenmektedir.

Bir duygudurum dengeleyici ilaca bir antidepresan ilaç eklenmesi en yaygın uygulamadır. Özellikle koruyucu sağaltım almakta iken ortaya çıkan depresif epizodlarda ve manik kayma riskinin yüksek olduğu durumlarda sık başvurulan bu seçenek de yeterince kontrollü çalışılmamıştır. Bu uygulamayla ilgili klinisyenin iki beklentisinden söz edilebilir. Birincisi duygudurum dengeleyici ilacın antidepresan etkinliğe katkıda bulunması, ikincisi ise antidepresanların yol açabileceği manik kayma riskinin azaltılması.

Bu iki beklentinin ne düzeyde gerçekleştiğini anlayabilmek için çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirdik (27, 28). Rasgele dağıtım, paralel grup tasarımı çalışmamızda iki gruba da imipramin

uygulanırken bir gruba lityum ötekine de plasebo verdik. İlaçlara kör olan ve çalışma boyunca aynı kişilerden oluşan servis ekibinin imipramin dozlarını ayarlaması ve gerekirse ek ilaç (lorazepam) vermesi sağlanmış, böylece lityumun katkısı bu iki değişken üzerine olan etkileri ile de belirlemeye çalışılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar lityumun imipraminle birlikte kullanıldığında sağaltıma çok büyük katkıları olduğunu göstermektedir. 6 hafta sonunda lityum alan grupta tüm hastaların depresyondan çıkmış olmalarına karşılık, lityumsuz grupta % 43.7 oranında yanıtız ya da kısmi yanıtız hasta bulunmaktaydı. Lityumlu grupta, lityumsuz gruba kıyasla anlamlı düzeyde depresif epizod sağaltım süresi daha kısa gereksinilen toplam imipramin dozu daha az, gereksinilen toplam ek ilaç (lorazepam) dozu daha az idi. HDDÖ puanlarında bazal eşitliğe karşın, sağaltımla lityumlu grupta lityumsuz gruba kıyasla 1, 2, 3 ve 4. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük puanlar belirlenmiştir. Bir önceki haftaya kıyasla HDDÖ puanlarındaki değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında da lityumun özellikle 1. ve 4. haftalarda antidepresan etkinliğe özel katkıda bulunduğunu düşündüren anlamlı farklar bulunmuştur. Bu aynı zamanda lityumlu grupta antidepresan etkinliğinin daha erken başladığını da göstermektedir. Lityumlu grupta HDDÖ puanlarındaki değişim yüzdelerinin depresyonu ağır olanlarda, orta ve hafif şiddette olanlara kıyasla melankolilerde melankolili olmayanlara kıyasla daha fazla olduğu da belirlenmiştir. Çalışmamızın lityumun manik kaymayı önleyici etkisi ileride ayrıntılı belirtilecektir.

Bu çalışma, bipolar depresyon sağaltımını kolay kolay lityumsuz düşünmememiz gerektiğini göstermektedir. Tabii benzer çalışmaların karbamazepin, valproat gibi öteki duygudurum dengeleyicilerle yinelenmesi bize yeni ufuklar açabilecek belki de bu ilaçların çok kolay benimsenen "duygudurum dengeleyici" betimlemesini ne denli hak ettiklerine açıklık getirecektir.

Literatürde bipolar depresyonda kombine ilaç kullanımlarına ilişkin çalışılmamış bazı önerilere de sıkça rastlamaktayız (29). Özellikle hızlı döngülü hastalarda duygudurum dengeleyicilerinin birlikte kullanması (örneğin, lityum-karbamazepin/valproat; karbamazepin-valproat) olası seçenekler olarak sunulmaktadır.

Klasik MAO inhibitörlerinin bipolar depresyonda ne denli etkili olduğunu belirtmiştik. Buradan hareketle klasik MAO inhibitörlerin çoğul nörotransmit-

ter etki düzeneğini yeni ve daha kolay tolere edilebilir ilaçları biraraya getirerek taklit etmek stratejisinin etkin olabileceği kurumsal olarak öne sürülmektedir (29). Bu kuramsal çıkış noktasıyla bupropionla venlafaksini kombine etmek, böylece hem dopaminerjik, hem serotonerjik hem de noradrenerjik etkiyi birleştirmek araştırılmayı bekleyen bir seçenektir.

Elektrokonvülsif Terapi (EKT):

Bipolar depresyonda da oldukça etkili bir seçenektir (1). Genellikle ilaçlardan yararlanmayan hastalarda uygulama alanı bulduğu ve oldukça yüksek oranlarda yanıt alındığı düşünülürse etkinliğine ilişkin tartışmaya gerek olmadığı açıktır. Ancak gerek klinisyenler gerekse hastalar EKT'yi bir son seçenek gibi düşünmektedirler. Oysa özkıyım riski yüksek ağır olgularda erken bir seçenek olabileceği unutulmamalıdır. Psikotik belirtilerin varlığı ve gebelik de EKT endikasyonunu gündeme getirmektedir.

Bipolar Depresyon Sağaltımına Katkı Yapabilen Ek Stratejiler:

Tiroid hormonu:

Bipolar depresyon sağaltımında, özellikle dirençli olgularda etkili olduğu bildirilmiştir (30). Hatta bazı yazarların antidepresanlardan önce denenmesini önerdikleri bir stratejidir. Ancak en yaygın uygulamanın tiroid işlevlerinin koruyucu lityum tarafından etkilenmiş olduğu durumlar, sağaltıma dirençli durumlar ve özellikle hızlı döngülülük (31) olduğu söylenebilir.

Psikostimülanlar:

Kontrollü çalışmalarla desteklenmemiş, yaygın olmayan ve dirençli olgular için önerilen bir stratejidir. Bazı yazarlar kontrendikasyona karşın MAOI'leriyle bile birlikte uyguladıklarını bildirmişlerdir (32). Bu ilaçlarla hem bağımlılık riskinin varolduğu, hem de manik kayma riskinin daha fazla olduğu unutulmamalıdır.

Fototerapi:

Mevsimsel duygulanım bozukluğunda etkinliği gösterilmiş bir stratejidir. Bu grup hastaların önem-

li bir bölümünün bipolar depresyon olduğu düşünülürse sonuçlar bu gruba da bir miktar aktarılabilir. Ancak kontrollü çalışmaya olan gereksinim hala sürmektedir. Şimdiki durumda tek başına değil, ancak katkı amacıyla uygulamadan sözedilebilir.

Uyku manipülasyonu:

Depresyonda gerek kısmi uyku yoksunluğu gerekse faz ilerletme gibi manipülasyonların kısmi ve geçici yarar sağladığı bildirilmiştir (33, 34). Ancak bu sonuçların bipolar depresyona ne denli uyarlanabileceği tartışmalıdır. Özellikle maniye geçiş için ortak yolun uykusuzluktan geçtiği anımsanırsa bir yönüyle riskli, bir yönüyle araştırmaya değer bir konudur.

Öteki denemeler, yakın gelecek için olası yenilikler-seçenekler:

Lamotrigine:

Hem akut antidepresan etkisi hem de depresif epizodları önleyici etkisi yönünde yayınlar vardır (35). Ancak elimizde henüz önceden etkisiz olmuş ilaçlara ekleme yöntemi yani söz söylemeyi kısıtlayıcı çalışmalardan sonuçlar vardır.

Gabapentin:

Duygudurum dengeleyici etkisi öne sürülmesine karşın henüz depresyonda manidekine benzer bir etkinlik gösterilmemiştir (36, 37). Ciddi biçimde çalışmaya gereksinim vardır.

Dopamin reseptör agonistleri:

Piribedil (38) ve bromokriptin (39) ile çalışmalar yapılmıştır. Az sayıda bipolar depresyonlu hastayı içeren bu çalışmalarda oldukça yüksek oranda etkinlik bildirilmiştir. Ancak hipomanik kaymayı da daha sık yaptıkları vurgulanmıştır.

Choline:

Hızlı döngülü hastalarda lityuma eklendiğinde yararlı olduğu bildirilmiştir (40). Depresyon döneminde çalışılmamıştır. Sistemik çalışılmasına gereksinim vardır.

Vanadium düşürücü ajanlar (Askorbik asid, EDTA asid, metilen mavisi):

Antidepresanlarla karşılaştırılacak sonuçlar bildirilmiştir (41). Daha ileri çalışmalar önerilmesine karşın bugüne kadar yeterince çalışılmamıştır.

Trimipramine:

Bir trisiklik antidepresandır. Yakın zamanda özellikle D2 ve D4 reseptörlerini antagonize ettiği, yani klopazine benzer bir etki profili olduğu, üstelik açık çalışmalarda akut şizofrenik epizodlarda da etkili olduğu gösterilince bazı yazarlar (42) dirençli bipolar olgularda kullanılmasını önermişlerdir. Psikotik bulgulu bipolar depresyonlularda sistematik araştırılmayı bekleyen bir seçenektir.

Risperidone:

Manik epizoddaki etkinliği yanında bu ilaçla özellikle manik kayma olgularının bildirilmiş olması psikotik bulgular gibi bazı bipolar depresyon olgularında etkin olabileceği olasılığını akla getirmektedir.

L-sulpiride:

15 hastada amitriptilin ile karşılaştırılmış ve çok yüksek yanıt oranı (her ikisinde de % 90'ın üzerinde) bildirilmiştir (43). Ancak bazı olguların lityum alıyorması, konuyu yine soru işaretli bırakmıştır.

Clozapin ve diğer yeni antipsikotikler:

Yanıtsız olgularda antimanik ve profilaktik amaçlı kullanımlarına ilişkin öneriler ve sürmekte olan çalışmalar, özellikle etki düzenekleri dikkate alındığında psikotik bulgular ve özellikle yanıtsızlar başta olmak üzere bazı bipolar depresyonlu hastalarda da bir seçenek olup olamayacağı araştırılmayı beklemektedir.

Manik kayma sorunu: Doğal bir olgu mu? İlaçların bir ürünü mü?

Bipolar depresyon sağaltımında, pek çok klinisyenin en çok önemseydiği çekinceler arasında yer alan bir olgudur. Tanımını çok geniş tutanlar olmasına karşın, depresyondan hipomani ya da mani ile çıkış karşılığı olarak kullanılması çok daha yaygındır. Lite-

ratürde ve klinik pratikte hipomanik/manik kayma süreci ile ilgili temel bir ikilem söz konusudur: Bipolar bozukluğun doğal seyri içinde görülen, hastalığın doğal bir parçası mıdır? Yoksa antidepresan sağaltımların neden olduğu bir tablo mudur? Büyük oranda geriye dönük arşiv incelemesi ile gerçekleştirilen bir dizi çalışmada, Angst ve arkadaşları (44), sağaltımlar öncesi dönemle (1920-1943), ağırlıklı olarak antidepresan sağaltımların kullanıldığı dönemi (1958-1988) karşılaştırmışlar ve hastaneye yatan bipolar depresyon tanılı hastalarda hipomanik/manik kayma oranlarının farklı olmadığını bildirmişlerdir (sırasıyla % 31 ve % 29.5). Bu sonuçlarla, manik kaymanın hastalığın doğal bir parçası olduğu görüşünü öne sürmüşlerdir. Aynı görüşü destekleyen başka yazarlar da vardır (45).

Öte yandan, manik kayma sürecinde antidepresanların sorumluluğunu öne süren çok sayıda yayın söz konusudur. Bu yayınların önemli bir bölümü olgu bildirimleri ve kontrolsüz çalışmalardan oluşmaktadır. Bu tür yayınlarla bugüne kadar manik kayma yaptığı bildirilmemiş antidepresan ilaç yoktur. Ancak, bipolar depresyonda kendiliğinden kayma oranlarının dörtte bir oranlarına ulaştığı anımsanırsa, ilaçlar arası karşılaştırmayı yalnızca bu tür çalışmalara dayandırmanın yanlışlığı ve eksikliği anlaşılır. Na yazık ki, yakın zamana kadar bipolar depresyonda gerçekleştirilmiş kontrollü çalışma sayısı çok fazla değildir. Bir çalışmada sağaltımın üç ile altıncı haftaları arasında fluoksetinle % 0, imipraminle % 9.5 ve plasebo ile % 7.7 oranında kayma bildirilmiştir (25). Ancak fluoksetin grubunda lityum kullananların fazlalığı, ayrıca yanıtızsızlara fluoksetin verildiğinde ilk ayda %16 oranında kayma oluşması sonuçları tartışmalı yapmaktadır. Tranilsipromin ve imipraminin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, eşit oranda ancak imipraminle daha ağır manik kayma bildirilmiştir (17). Stoll ve arkadaşları (46) gerilim inhibitörleriyle ortaya çıkan manilerin, MAO inhibitörleri ya da bupropionla ortaya çıkanlardan daha ağır olduğunu bildirmişlerdir. Lityum + desipramin, lityum + bupropionla karşılaştırıldığında birinci grupta daha fazla hipomanik/manik kayma bildirilmiştir (sırasıyla %50, ve %11) (24). Geçen yıl tamamlanan ve kongrelerde sunulan, ancak henüz yayınlanmamış iki çalışmada da kayma oranları bildirilmiştir. Lityum ile birlikte kullanıldıklarında paroksetin, imipramin ve plasebo ile bildirilen kayma oranları sırasıyla % 0, % 8.3 ve % 2'dir (26). Moklobemid ve imipraminin çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu karşılaştırıldığı çok

merkezli bir çalışmada ise hipomanik/manik kayma oranları sırasıyla %9.3 ve %11 bulunmuş, ancak imipraminle ortaya çıkan manilerin daha ağır olduğu bildirilmiştir (21).

Özetle bipolar depresyonda çok az kontrollü çalışma vardır. Bunlarla kesin bir sonuca varmak doğru değildir. Yine de manik kayma yönünden antidepresanlar arası bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. Sıklıkla ilgili farklılıklardan çok, ortaya çıkan manilerin şiddeti yönünden farklılıklar öne çıkmaktadır. Çalışmalarla desteklenmiş olmaları yönünden MAO İnhibitörleri (tranilsipromin), RİMA'lar (moklobemid), bupropion ve paroksetinin avantajlı olduğunu söyleyebiliriz.

Duygudurum dengeleyici ilaçlar kaymayı önleyebilir mi?

Özellikle lityumla ilgili olgu bildirimleri, geriye dönük taramalar ve açık çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Önlemede yetersiz kaldığı (47), hatta kaymayı kolaylaştırdığı (48) bildirilmesine karşın bipolar depresyonda konuyu kontrollü olarak ele almış çalışma eksikliği ortadadır. Jann ve arkadaşları (49) geriye dönük değerlendirmede düşük lityum düzeylerini trisiklik antidepresan kullananlarda artmış kayma ile ilişkili bulmuşlardır. Literatürde bipolar depresyon dönemi içinde, prospektif ve çift kör kontrollü bir desenle konuyu ele alan tek çalışma henüz tamamlamadığımız ve 35 hastalık grupla ilgili ön sonuçlarımızı bildirdiğimiz (27, 28) çalışmamızdır. İmpipramin + lityum grubunda kayma oranı %31.38 iken, yalnızca imipramin alan grupta bu oran %43.8 bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bu farkın çalışma tamamlandığında vereceği sonucu merakla beklemekteyiz.

Hipomanik/manik kayma ile ilgili çalışmalarda bildirilen birkaç özellik sürece ilişkin önemli ipuçları içermektedir.

Manik kaymanın gerçekleştiği zaman: Bir grup hastada kaymanın, antidepresan etkinin beklendiği zamana denk geldiğini bildiren (yaklaşık üçüncü hafta) çalışmalar vardır.

Hangi hastalarda daha sık gerçekleşiyor? Bayanlarda, öyküsünde maniye eğilim belirlenenlerde, MDİ (mani-depresyon-iyilik) örüntüsüne kıyasla DMİ (depresyon-mani-iyilik) örüntüsü varlığında, öyküde siklik özellik varlığında, siklotimik mizaç (tempera-

ment) varlığında

Kayma ile ilgili belki de en değerli gösterge bir bireyin geçmiştir. Kayma oluşan hastaların öykülerinde de aynı sürecin varlığı önemli bir gözlemdir (28). Kaymaya bir yatkınlığın mı "kalıtıldığı", yoksa aralarında antidepressanların da bulunduğu bazı etkenlerle ilk ortaya çıkışlar ardından mı "edinildiği" ve "yinelediği" bugün için yanıt bekleyen sorular arasındadır.

Özetle, bipolar depresyonda hipomanik/manik kayma henüz yeterince açıklığa kavuşturulmuş bir süreç değildir. Belirli oranlarda hastalığın doğal bir parçası olduğu yadsınmaz. Antidepressanların rolü iki bakışla değerlendirilebilir. Birincisi, kaymanın antidepressan etkinliğinin devamı niteliğinde bir süreç olduğudur. Bu durumun da belirli oranlarda gerçekleştiği söylenebilir. Kaymanın genelde olumsuz yükü ele alınmasına karşın, bu son grup hastada depresyondan iyileşmeyi içermesi sürecin olumlu yönü olarak değerlendirilebilir. Antidepressanlarla ilgili ikinci bakış, antidepressanların, özellikle bazılarının daha yüksek oranlarda ve/ya da daha ağır kaymalardan sorumlu olduğu, yani ilaçlar arası farklar bulunduğu biçimindedir. Konunun yakın gelecekte kontrollü çalışmaların artmasıyla daha belirli bir hale geleceği açıktır. Ancak, kayma sürecini, sürecin karmaşık ve çok yönlü yanlarını yadsıyarak yalnızca antidepressan ilaçlarla açıklamaya çalışmak her zaman yetersiz bir yaklaşım olacaktır. Belki de kayma süreci bizim bipolar bozukluğu daha iyi anlayabilmemiz ve daha etkili sağaltımlar ortaya çıkarabilmemiz için doğanın bize sunduğu önemli bir ipucudur.

Bipolar depresyon sağaltımı yapan klinisyen için bazı çıkarsamalar:

Son yıllarda konu ile ilgili uzmanların biraraya gelerek kılavuz nitelikli bazı belgeler ürettiğini görmekteyiz. Amerikan Psikiyatri Birliğinin Kılavuzu (50), Avrupa Algoritma Projesi (51), Uzman Uzlaşıları Kılavuz Serisi (52), bunlardan birkaçıdır. Aralarında bazı farklar olsa da genelde bir benzerlikten söz edilebilir. Bazı sakıncaları olsa da klinisyene yardımcı nitelikleri yadsınmaz. Kılavuzlardan da yararlanılarak bipolar depresyon sağaltımında klinik uygulama için aşğıdaki pratik öneriler ortaya konulabilir: Her hasta ayrı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede çok yönlü kar-zarar hesabı mutlaka yapılmalıdır.

Hafif ve orta şiddetteki olgularda tek başına lit-

yum (duygudurum dengeleyici?) ya da lityum + antidepressan yeğlenebilir.

Psikotik bulgusu olmayan ağır olgularda duygudurum dengeleyici + antidepressan; psikotik bulgulu olanlarda duygudurum dengeleyici + antidepressan + antipsikotik ilk tercih gibidir.

Psikotik bulgusu olsun olmasın EKT uygulaması her zaman akılda olması gereken bir seçenektir.

Özellikle epizodların tetiklenmesi, alevlenmesi ve sürmesinde etkili faktörlerin değerlendirilmesi ve epizodun psikososyal sonuçlarının ele alınmasından sonra psikoterapi kararı verilebilir.

Belirli derecede antidepressanlarla manik kayma ve döngü hızlanması kaygıları duyulabilir. Ancak abartı olarak hastaların uzun süreler yetersiz tedavilerle başbaşa bırakılmama kaygısı da yaşanmalıdır.

SONUÇ

Bipolar depresyon sağaltımının pek çok yönüyle herhangi bir depresyon sağaltımından farklılıklar içerdiği açıktır. Duygudurum dengeleyicilerin etkisi ve gerekliliği, antidepressan ilaçlara yanıt, manik kayma riski, sürdürüm sağaltımı süresi farklılaşan özelliklerden bir kaçısıdır. Bilinen tüm seçenekleri uygulama olanağının bulunduğu ülkelerde bipolar depresyon sağaltımında lityum, bupropion ve özellikle dirençli olgularda klasik MAO inhibitörleri klinisyenlerin ön sırada yeğledikleri ilaç seçenekleridir. Türkiye'de bu seçeneklerden yalnızca lityum, tek form ve dozda vardır. Her yeni çıkan antidepressanın neredeyse diğer gelişmiş dünya ülkeleriyle aynı anda piyasamızda yer almasına karşın bupropionun bulunmaması önemli bir eksikliklerdir. Bir dönem bazı klasik MAO inhibitörlerinin de Türkiye'de bulunduğu ancak yeterince karlı olmadığından piyasadan çekildiği bilinmektedir. Amerika'da bulunmamasına karşın bazı Avrupa ülkelerinde ve bizde varolan dopaminerjik etkili bazı ilaçlar (ör. amineptin) bu alanda yeterince kontrollü çalışılmamıştır. Ancak sorumlu firmanın bu konuda önerilen çalışmalara sıcak bakmaması, bir kez daha önceden belirttiğimiz bazı soruların akla gelmesine yol açmaktadır. Tüm bunlar ilaç araştırmalarında bilimsel merak, ekonomik destek ve etiği gözden geçirmemiz gerektiğini bir kez daha bize anımsatmaktadır.

Kaynaklar:

1. Goodwin FK, Jamison KR: Manic Depressive Illness. New York, Oxford Universty Press 1990
2. Kupfer DJ, Spiker DG: Refractory depression: prediction of non-response by clinical indicators. *J Clin Psychiatry* 1981; 42:307-312
3. Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL ve ark: Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1972; 129:7 6-79
4. Noyes R Jr, Dempsey GM, Blum A, Cavanaugh GL: Lithium treatment of depression. *Compr Psychiatry* 1974; 15: 187-193
5. Baron M, Gershon ES, Rudy V ve ark: Lithium carbonate response in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 1107-1112
6. Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, Patton MJ: Efficacy of lithium as acute treatment of manic depressive illness. *Lancet* 1971; 1: 1319-1325
7. Fieve RR, Platman SR, Plutchik RR: The use of lithium in affective disorders I: Acute endogenous depression. *Am J Psychiatry* 1968; 125: 487-491.
8. Mendels J, Secunda SK, Dyson WL: A controlled study of the antidepressant effects of lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 154-157
9. Watanabe S, Ishino H, Otsuki S: Double-blind comparison of lithium carbonate and imipramine in treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 659-668
10. Khan MC: Lithium carbonate in the treatment of acute depressive illness. *Bibl Psychiatr* 1981;161: 244-248.
11. Worrall EP, Moody JP, Peet M, ve ark: Controlled studies of the acute antidepressant effects of lithium. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 255-262.
12. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT: Antidepressant effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986;143:29-34
13. Avery D, Winokur G: The efficacy of electroconvulsive therapy and antidepressants in depression. *Biol Psychiatry* 1977;12: 507-523.
14. Bunney WE Jr, Brodie HKH, Murpy DL, Goodwin FK: Psychopharmacological differentiation between two subgroups of depressed patients. Abstract of a paper presented at the 125th Annual meeting of the American Psychiatric Association. 1970.
15. Deykin EY, DiMascio A: A relationship of patient background characteristics to efficacy of pharmacotherapy in depression. *J Nerv Ment Dis* 1972;155: 209-215
16. Wittenborn JR, Kiremitci N, Weber ESP: The choice of alternative antidepressants. *J Nerv Ment Dis* 1973; 156: 97-108.
17. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG ve ark: Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 910-916.
18. Mallinger AG, Edwards DJ, Himmelhoch JM ve ark: Pharmacokinetics of tranylcypromine in patients who are depressed: relationship to cardiovascular effects. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 444-450.
19. Thase ME, Himmelhoch JM, Mallinger AG: Tranylcypromine vs. imipramine in anergic bipolar depression. Abstract of paper presented at the 43rd annual meeting of the Society For Biological Psychiatry, 1988.
20. Baumhackl U, Biziere K, Fischbach ve ark: Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double blind, multicenter study. *Br J Psychiatry* 1989;155(suppl): 78-83
21. Silverstone T: A double-blind multicenter trial of moclobemide vs imipramine in bipolar depression. *European Neuropsychopharmacol* 1997; 7 (suppl 2): 169-170.
22. Fabre LF, Brodie KH, Garver D ve ark: A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 88-94.
23. Meridith CH, Feighner JP: The use of bupropion in hospitalized depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983;44: 85-87
24. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL ve ark: A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994, 55: 391-393.
25. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E ve ark: A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989, 4: 313-322.
26. Pitts CD, Young ML, Oakes R, Gergel IP: Comparative safety of paroxetine vs imipramine in the treatment of bipolar depression. Presented in the Second International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburg, Pennsylvania 1997
27. Vahip S, Ayan A, Vahip I ve ark: Lithium in the treatment of bipolar depression: a double-blind, placebo controlled study, in New Research Program and Abstracts, 147th An-

- nual Meeting of American Psychiatric Association. Philadelphia, PA, APA, 1994.
28. Vahip S, Ayan A, Doğaner İ ve ark: Does lithium prevent or provoke manic switch? A preliminary report of a double-blind, placebo controlled study, in Abstract Book, 2nd International Conference on New Directions in Affective Disorders, Jerusalem, 1995.
 29. Post RM, Leverich SG, M.S.W ve ark: Alternative approaches to refractory depression in bipolar illness. *Depression and Anxiety* 1997; 5: 175-189.
 30. Frye MA, Denicoff KD, Luckenbaugh D ve ark: Thyroid potentiation in affective illness (abstract). APA New Research Program and Abstracts 1997, (abstract NR 425): 183
 31. Bauer M, Whybrow P: Rapid cycling bipolar affective disorder: II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47: 435-440
 32. Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM ve ark: CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993, 11: 127-132
 33. Post RM, Kotin J, Goodwin FK: Effect of sleep deprivation on mood and central amine metabolism in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 627-632.
 34. Szuba MP, Baxter LR, Fairbanks LA ve ark: Effects of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 817-829
 35. Calabrese JR: Lamotrigine in treatment refractory depression. *J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 1996;6(suppl 3): 98
 36. Young LT, Robb J, Patelis-Siotis I ve ark: Gabapentin in bipolar depression: a case series (abstract). APA New Research Program and Abstracts 1997; (abstract NR 452): 190.
 37. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA ve ark: Gabapentin and lamotrigine monotherapy in mood disorder (abstract). Syllabus and Proceedings Summary of the 150th American Psychiatric Association Meeting 1997 (abstract 33C): 85
 38. Post RM, Gerner RH, Carman JS ve ark: Effects of a dopamine agonist pibedil in depressed patients: relationship of pretreatment homovanillic acid to antidepressant response. *Arc Gen Psychiatry* 1978;35: 609-615.
 39. Silverstone T: Response to bromocriptine distinguishes bipolar from unipolar depression (letter). *Lancet* 1984;1: 903-904.
 40. Stoll AL, Sachs GS, Cohen BM ve ark: Choline in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder: Clinical and neurochemical findings in lithium-treated patients. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 382-388.
 41. Kay DSG, Naylor GJ, Smith AHW: The therapeutic effect of ascorbic acid and EDTA in manic depressive psychosis: Double-blind comparisons with standard treatments. *Psychol Med* 1984;14: 533-539.
 42. Eikmeier G, Berger M, Lodemann E ve ark: Trimipramine: an atypical neuroleptic? *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6: 147-153
 43. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai F ve ark: A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 434-439
 44. Angst J, Angst K, Baruffol I, Meinherz-Surbeck R: ECT-induced and drug-induced hypomania. *Convulsive Therapy* 1992; 8: 179-185
 45. Lewis JL, Winokur G: The induction of mania: a natural history study with controls. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 303-306
 46. Stoll AI, Mayer PV, Kolbrener M ve ark: Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1642-1645
 47. Solomon RL, Rich CI, Darko DF: Antidepressant treatment and the occurrence of mania in bipolar patients admitted for depression. *J Affective Disorders* 1990; 18: 253-257.
 48. Price LH, Charney DS, Heninger GR: Manic symptoms following addition of lithium to antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4: 361-362
 49. Jann MW, Bitar AH, Rao A: Lithium prophylaxis of tricyclic antidepressant-induced mania in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 683-684
 50. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. Hirshfeld RMA, Chair, Work Group on Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 12 (supplement)
 51. Goodwin GM, Nolen WA (Rapporteurs): Treatment of bipolar depressive mood disorders: algorithms for pharmacotherapy. *Int J Psychiatr Clin Prac* 1997; 1: (suppl 1) s9-s12.
 52. Frances A, Docherty JP, Kahn DA(Steering Committee): The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 12A (supplement).