

# Bipolar Depresyonda Antidepresan İlaç Kullanımı

## Antidepressant Use in Bipolar Depression

Burç AYDIN,<sup>a</sup>  
Ayşegül YILDIZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Farmakoloji AD,  
<sup>b</sup>Psikiyatri AD,  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Burç AYDIN  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Farmakoloji AD,  
İzmir, TÜRKİYE  
burcaydin@gmail.com

**ÖZET** Bipolar bozukluğun seyrinde akut ve sunsendromal depresif dönemler, duygudurum belirtileri ve rekürrens açısından önemli bir yer tutmakta, en iyimser yaklaşımla mani ile eş ancak genellikle daha fazla psikososyal kısıtlılığa yol açmaktadır. Bipolar depresyon tedavisinde antidepresan kullanımı ile duygudurum değişikliklerinin oluşması ve döngü sıklaşmasının tetiklenmesine yönelik endişeler devam etmekte olduğu halde, antidepresanlar ilaçlar bipolar hastalar için oldukça sık reçete edilmektedir. Bu derlemede güncel çalışmalar, meta-analizler ve kılavuzlar ışığında bipolar depresyon tedavisinde antidepresan kullanımının yeri akut tedavi, idame tedavisi, monoterapi, kombinasyon veya ekleme tedavisi, ve güvenlik açısından değerlendirilmiş ve kanıta dayalı öneriler sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar bozukluk; depresyon; antidepresif ajanlar

**ABSTRACT** Depression is an important component of bipolar disorder, responsible for mood symptoms and recurrence. Bipolar depression is equally or more disabling in psychosocial context when compared to bipolar mania. Concerns for antidepressant-induced affective switch and rapid cycling continue, while antidepressants are the most prescribed medications for the treatment of bipolar disorder. In this review, we discuss available randomized controlled trials, meta-analyses, and guidelines to illustrate the role and safety or risk of antidepressants for acute and maintenance treatment of bipolar disorder, as monotherapy or in combination with mood stabilizers.

**Key Words:** Bipolar disorder; depression; antidepressive agents

**Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2014;7(2):67-73**

Bipolar bozukluk seyrinde manik dönemler kişinin bozulan yargılama yeteneği ve riskli davranışlara yatkınlığı ile hayatı dramatik şekillerde etkileyebilmektedir. Bununla birlikte, depresif dönemler bipolar bozukluk seyrinde daha büyük bir yer kaplamakta ve önemli düzeyde işlevsellik kaybına ve psikososyal kısıtlılığa yol açarak yaşamı daha fazla etkileyebilmektedir.<sup>1</sup>

Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) kohortunun incelendiği bir çalışmada, iki yıllık takip süresi içinde bipolar bozukluk hastalarının %48,5'i rekürrens geliştirmiş, rekürrens gelişen hastaların üçte ikisinden fazlası ise depresif bir dönem yaşamıştır.<sup>2</sup> Bipolar bozukluk tip I hastalarının haftalık belirti durumlarının ortalama 12,8 yıl takip edildiği bir çalışmada ise, hastaların takip haftalarının %47,3'ünde duygudurum belirtilerinin bulunduğu, depresif belirtilerin ise takip haftalarının %31,9'unda görüldüğü bulunmuştur.<sup>3</sup> Bipolar depresyonun kişide yarattığı bu görece daha büyük sıkıntı nedeniyle tedavi seçe-

neklerinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bipolar depresyonun tedavisinde antidepresanların kullanımı, mani veya hipomaniyi tetikleme ve döngü sıklığını artırma endişeleri etrafında tartışmalı bir konu haline gelmiştir.<sup>3,4</sup> Bununla birlikte antidepresanlar, bipolar bozukluk tedavisinde hastaların %50'sine reçete edilmekte ve tedavide en sık reçete edilen ilaç grubunu oluşturmaktadır.<sup>5</sup>

Bipolar depresyon tedavisinde antidepresan kullanımı, akut tedavi, idame tedavisi, monoterapi, duygudurum değişikliği, ilaç sınıfları ve güvenilirlik açısından ele alınabilir.<sup>6,7</sup> Derlemede antidepresan olarak değerlendirilen ilaç sınıfları; birinci kuşak (trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar) ve yeni kuşak norepinefrin-serotonin geri alım inhibitörleri (SNRI), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), norepinefrin-serotonin otoreseptör antagonistleri, atipik karma monoamin taşıyıcısı inhibitörleri, melatonin agonistleri ve 5-HT<sub>2c</sub> reseptör antagonistleridir.<sup>7</sup>

Öncelikle bipolar depresyon tedavisinde uygun yaklaşımı belirlerken karşımıza çıkacak önemli kavramları tanımlayıp, daha sonra hastalık seyrine, ağırlıklı episod karakterlerine ve manik veya hipomanik kayma riskine veya subsendromal depresif veya manik belirtilerin söz konusu olup olmamasına göre, bilimsel literatüre dayalı, ancak kişinin hastalık seyrine göre özelleştirilmiş antidepresan kullanım ilkelerini ele alacağız.

## DUYGUDURUM DEĞİŞİKLİĞİ

Antidepresan kullanımı ile duygudurum değişikliği veya döngü sıklaşması arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi tartışmalı bir konudur. Duygudurum değişikliği, bipolar bozukluğun doğal seyri içinde de görülebilmektedir ve antidepresan kullanımı ile nedensellik ilişkisi kurulması güçtür. Bipolar depresyonda duygudurum değişikliği, aniden ortaya çıkan mani veya hipomani olarak tanımlanmaktadır ve bipolar depresyonun tedavisinde istenmeyen bir durumdur. Duygudurum değişikliği ve tedavi arasındaki nedenselliğin kanıtlanması zor olduğundan, The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) tarafından 'tedavi sırasında ortaya çıkan duygudurum değişikliği' (*treatment-emergent affective switch-TEAS*) tanımı önerilmiştir.<sup>8</sup> TEAS tanımı henüz yeni kullanılmaya başlandığı için, derlemede genel olarak duygudurum değişikliği ifadesi kullanılmış ve ilgili çalışmalarda duygudurum değişikliğinin nasıl belirlendiği orjinal makaledeki tanımı el verdiğince, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(DSM) mani veya hipomani kriterlerine göre tanımlanmıştır.

## DÖNGÜ SIKLAŞMASI

Döngü sıklaşması, daha önce olmadığı halde hızlı döngülü bir uzunlamasına gidış belirleyicisi özelliği kazanması halidir. Hızlı döngülü gidış ise, bir yıl içinde 4 veya daha fazla birbirinden farklı duygudurum atağı görülmesi olarak tanımlanmaktadır.<sup>9</sup> Döngü sıklaşması olduğunda, depresif dönemler daha şiddetli seyretmekte, tedaviye yanıt şansı daha düşük olmakta, eşlik eden madde kullanımı ve intihar riski artmaktadır.<sup>10</sup>

## BASKIN POLARİTE

Baskın polarite, yaşam boyu bipolar bozukluk hastalık dönemlerinin en az üçte ikisinin tek bir polaritede geçmesi olarak tanımlanmaktadır.<sup>11</sup> Bu tanıma göre bipolar bozukluk, baskın depresif veya baskın manik olarak sınıflandırılabilir. Baskın depresif tip, daha fazla karma dönem, döngü sıklaşması, psikoz ve artmış intihar riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>12</sup>

## SUBSENDROMAL BELİRTİLER

Bipolar bozuklukta bir duygudurum döneminin tüm tanısal kriterlerini karşılamayan belirtiler, subsendromal olarak tanımlanmaktadır.<sup>13</sup> Subsendromal belirtiler, sosyal ve mesleki olumsuzluklar ile tedavi sonrası artmış relaps riski ile ilişkilidir.<sup>13,14</sup>

## BİPOLAR DEPRESYONUN AKUT DÖNEM TEDAVİSİNDE ANTİDEPRESAN KULLANIMININ YERİ

Sidor ve MacQueen tarafından 2011 yılında yapılan ve 2012 yılında güncellenen bir meta-analizde, bipolar depresyonun akut dönem tedavisinde antidepresan ilaç ve plasebo kullanımı arasında klinik cevap, remisyon ve duygudurum değişikliği açısından anlamlı fark görülmemiştir. Bununla birlikte, farklı antidepresanlarla yapılmış randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları arasında anlamlı heterojenite bulunmuş ve yüksek kalitedeki çalışmaların azlığı vurgulanmıştır. Dahil edilen çalışmaların takip süreleri 4-26 hafta arasında değişmektedir.<sup>6,15</sup> Vázquez ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan bir meta-analizde ise, antidepresan kullanımı, akut bipolar depresyon tedavisinde plaseboya kıyasla anlamlı etkililik göstermiştir. Antidepresan ve plasebo kullanımı arasında duygudurum değişikliği oluşması

yönünden ise anlamlı fark bulunmamıştır. Etkililik açısından anlamlı sonuç bulunmasına rağmen bu meta-analizde yer alan çalışmaların da heterojenliğine dikkat çekilmiştir. Dahil edilen çalışmaların takip süreleri 6-12 hafta arasındadır.<sup>16</sup> Her iki meta-analizde, antidepresan ve plasebo yanında eşzamanlı olarak duygudurum düzenleyicilerinin kullanıldığı çalışmalara yer verilmiştir. Eşzamanlı duygudurum düzenleyicisi kullanılan çalışmaların meta-analizler içindeki oranı sırasıyla %93,3 ve %70'tir. Meta-analizlerde yer verilen çalışmalarda kullanılan duygudurum değişikliği tanımlamaları birbirinden farklıdır (DSM kriterleri, skorlama sistemleri veya tanımlanmamış). Dahil edilen çalışmaların sayısının azlığı, her iki meta-analizde değinilen bir başka ortak noktadır.<sup>10-15</sup>

Bipolar depresyonun akut tedavisinde şu ana kadar yapılan plasebo kontrollü en büyük iki çalışmadan da bahsetmek gereklidir. Bipolar depresyonun akut tedavisinde fluoksetinin olanzapine ek olarak kullanıldığı 8 hafta takip süreli birinci çalışmada, olanzapin-fluoksetin kombinasyonu, tek başına olanzapine veya plaseboya göre daha etkili bulunmuştur. Tedavi grupları arasında duygudurum değişikliği [Young Mania Rating Scale (YMRS) skoruna göre mani] ve istenmeyen ilaç etkileri açısından fark bulunmamıştır.<sup>17</sup> Duygudurum düzenleyicisi kullanan ve akut depresyonu olan bipolar bozukluk hastalarıyla yapılan 26 haftalık ikinci çalışmada duygudurum dengeleyici tedaviye plasebo, bupropiyon veya paroksetin eklenmiştir. Bu çalışmada antidepresanlar plasebodan daha etkili bulunmamıştır. Antidepresan ve plasebo grupları arasında duygudurum değişikliği (DSM-IV kriterlerine göre mani veya hipomani oluşması) açısından fark bulunmamıştır.<sup>18</sup>

On haftalık dönemde duygudurum düzenleyicilere ek olarak bupropiyon, sertralin veya venlafaksin ek tedavisinin akut bipolar depresyondaki etkililiğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise antidepresan ek tedavileri için benzer etkililik oranları bulunmuştur. Venlafaksin ek tedavisi alan hastalarda bupropiyon ve sertralin alanlara göre duygudurum değişikliği (Clinical Global Impression scale for Bipolar Disorder [CGI-BP] veya YMRS skoruna göre mani veya hipomani oluşması) anlamlı olarak artmıştır.<sup>19</sup>

## BİPOLAR DEPRESYONUN TEDAVİSİNDE ANTİDEPRESAN MONOTERAPİSİNİN YERİ

Antidepresan monoterapisinin diğer tedaviler veya plasebo ile karşılaştırıldığı akut bipolar depresyon çalışma-

ları daha azdır. İmipramin monoterapisinin plasebo, lityum ve lityum-imipramin kombinasyonu ile karşılaştırıldığı uzun dönemli (iki yıl) iki çalışmada, lityum ve lityum-imipramin kombinasyonu depresif dönemleri önlemede imipramin monoterapisi ile eş ya da daha etkili bulunmuş, lityum-imipramin kombinasyonunun yalnız lityum tedavisine göre üstünlüğü gözlenmemiştir.<sup>20,21</sup> İmipramin monoterapisinde, lityum tedavisine ve lityum-imipramin kombinasyonuna göre daha fazla duygudurum değişikliği (Raskin Severity of Depression and Mania Scale [RSDM] skoruna göre mani oluşması) görülmüştür. Antidepresan monoterapisinin değerlendirildiği şu ana kadarki en geniş çalışmada, paroksetin, ketiapin ve plasebo 8 haftalık dönemde karşılaştırılmıştır. Plasebo ve paroksetine kıyasla ketiapin, depresif belirtiler açısından daha etkili bulunmuş ve duygudurum değişikliğine (YMRS skoruna göre mani veya hipomani oluşması) daha az yol açmıştır. Plaseboya kıyasla paroksetin ise depresyon skorlarında anlamlı düzelleme yaratmamıştır. Bu çalışmada paroksetinin sabit ve orta dozda (20 mg/gün) kullanımı, bir kısıtlılık olarak dikkat çekicidir.<sup>22</sup> Essitalopram ve fluoksetin monoterapisi kullanılan çalışmalarda, bipolar bozukluk tip II tanıli hastaların depresif belirtileri üzerinde etkililik gösterilse de yöneme dair kısıtlılıklara (kontrollü çalışma olmaması veya dahil edilen hasta sayısının az olması) dikkat çekilmiştir.<sup>23-25</sup>

## BİPOLAR DEPRESYONUN İDAME TEDAVİSİNDE ANTİDEPRESANLARIN YERİ

İmipramin ile yapılmış çalışmalar dışında uzun dönemli idame tedavisinde antidepresanların yerini değerlendiren çalışmalarda antidepresanların, duygudurum düzenleyiciler yanında ek tedavi olarak etkililiği değerlendirilmiştir.<sup>20,21</sup> Bupropiyon, sertralin veya venlafaksin ek tedavisine akut cevabı olan hastaların bir yıllık dönemde değerlendirildiği plasebo kontrollü olmayan bir çalışmada, farklı antidepresan ek tedavileri arasında etkililik yönünden fark bulunmamış, duygudurum değişikliği (Life Chart Method [LCM] skoruna ve modifiye Angst sınıflamasına göre mani veya hipomani oluşması) yaşanmaksızın antidepresan cevabın görüldüğü hastaların oranı ise %23,3 olarak hesaplanmıştır. Venlafaksin ek tedavisi alan hastalarda bupropiyon ve sertralin alanlara göre duygudurum değişikliği, akut dönemdekine benzer şekilde artmıştır.<sup>19,26</sup> Venlafaksin, bupropiyon veya SSRI ek tedavisine akut cevabı olan hastaların üç yıla kadar izlendiği bir STEP-BD çalışmasında akut dönemin ardından antidepresan ek tedavisine devam eden

hastalarda, antidepresan tedavisi kesilerek yalnız duygudurum düzenleyicisi kullananlara göre depresif belirtilerin şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma görülmüş ve depresif relaps, kısa süre de olsa, gecikmiştir. İki grup arasında duygudurum değişikliği (DSM-IV kriterlerine göre mani oluşması) yönünden ise anlamlı fark bulunmamıştır. Antidepresan ek tedavisi alan hastalardan döngü sıklığı gösterenlerde depresif dönem sayısı, döngü sıklığı olmayanlara göre üç kat fazla bulunmuştur.<sup>27</sup> Gözlemsel bir çalışmada ise akut bipolar depresyonda duygudurum düzenleyicisine ek olarak antidepresan kullanmış ve remisyona girmiş hastalar bir yıla kadar izlemiştir. Antidepresan ek tedavisini 6 aydan önce bırakan hastalarda, antidepresan ek tedavisine 6 aydan fazla devam edenlere göre depresif relaps daha erken gelişmiş ve relaps oranı daha yüksek olmuştur. Antidepresan kullanımı ile duygudurum değişikliği (CGI-BP skoruna göre mani oluşması) arasında ilişki bulunmazken antidepresan tedavisini 6 aydan önce bırakanlarda manik relaps süresi daha kısa bulunmuştur.<sup>28</sup> Antidepresan ek tedavisinin idamedeki etkinliğini yalnız duygudurum düzenleyicisi tedavisi ile karşılaştıran bir meta-analizde ise antidepresan ek tedavisinin depresif relapsa karşı önemli bir koruma sağlamadığı ve duygudurum değişikliği (DSM-III, DSM-IV veya Research Diagnostic Criteria [RDC] kriterlerine göre mani) riski yaratmadığı gösterilmiştir.<sup>29</sup>

## GÜVENLİLİK

### DUYGUDURUM DEĞİŞİKLİĞİ VE DÖNGÜ SIKLAŞMASI

Yukarıda sözü edilen çalışmalarda antidepresan kullanımı ve duygudurum değişikliği ilişkisi, farklı antidepresanlar için farklılık göstermektedir. Genel olarak, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar ile venlafaksinin, daha sık ve daha şiddetli duygudurum değişikliği yarattığı düşünülmektedir.<sup>7</sup>

Antidepresan türü yanında bipolar bozukluk tipi de duygudurum değişikliği ile ilişkili bulunmuştur. Antidepresan kullanımı, bipolar bozukluk tip I hastaları için bipolar bozukluk tip II hastalarına göre duygudurum değişikliği açısından daha riskli olarak değerlendirilmiştir.<sup>7</sup> Bond ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde antidepresan kullanımının, akut tedavi ve idame dönemlerinde bipolar bozukluk tip I hastalarında bipolar bozukluk tip II hastalarına göre duygudurum değişikliği açısından daha riskli olduğu bulunmuştur. Bipolar bozukluk tip II'de duygudurum değişikliği hemen her zaman hipomani şeklinde görülürken

bipolar bozukluk tip I'de mani ve hipomani görülme oranları benzerdir.<sup>30</sup>

Antidepresan kullanımı ile döngü sıklığının tetiklenmesi konusunda yorum yapmak içinse mevcut kanıtlar yetersizdir. Bu durumun sebepleri arasında döngü sıklığı olan hastaların kontrollü çalışmalara dahil edilmemeleri ve çalışmalarda döngü sıklığı açısından kontrollere yer verilmemesi sayılabilir.<sup>7</sup>

### İNTİHAR RİSKİ

Bipolar bozukluğun doğal seyrinde hastaların %50'ye varan kısmı en az bir kez intihar girişiminde bulunmaktadır.<sup>31</sup> İntihar girişimi açısından en riskli bipolar bozukluk dönemleri ise karma ve depresif dönemlerdir.<sup>32</sup> Bipolar bozukluğun tedavisinde antidepresan kullanımının intihar riski ile ilişkisini inceleyen bir STEP-BD kohortu çalışmasında, antidepresan kullanımı ile artmış intihar riski arasında ilişki bulunmamıştır.<sup>33</sup> Retrospektif çalışmalarda, antidepresan monoterapisinin duygudurum düzenleyici monoterapi veya antidepresan-duygudurum düzenleyicisi kombinasyonuna göre intihar riski ile daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur ancak bu durum, intihar riski yüksek olarak değerlendirilmiş hastalarda antidepresan monoterapi kullanılması ile de açıklanabilir.<sup>34,35</sup> Antidepresan kullanımı ve intihar ilişkisini nedensellik yönünden değerlendirmek ve güçlü kanıtlar üretmek, yöntem kısıtlılıkları nedeniyle oldukça güçtür.<sup>36</sup> Bipolar bozuklukta antidepresan kullanımının intihar riski ile ilişkisini değerlendirmek için mevcut kanıtlar yeterli değildir ancak hastalar, intihar riski açısından dikkatle değerlendirilmelidir.<sup>7</sup>

### EŞLİK EDEN PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Bipolar bozukluğa eşlik eden ek psikiyatrik bozuklukların bulunması, tanı ve tedaviyi güçleştirmektedir. Eşlik eden anksiyete bozukluğu veya dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) nedeniyle antidepresan kullanılması, bipolar bozukluğun klinik seyrini olumsuz etkileyebilmektedir.<sup>37,38</sup> Buna karşın, eşlik eden anksiyete bozukluğunun bipolar bozukluğu olan hastalarda antidepresan kullanımının en önemli belirteci olduğu gösterilmiştir.<sup>39,40</sup> Madde kullanımı veya bağımlılığı öyküsü olan bipolar bozukluk hastalarında antidepresan kullanımı sırasında mani gelişmesi riski daha fazladır.<sup>41</sup> Bu çalışmalar, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar varlığında bipolar depresyonun tedavisinde antidepresan tedavisinin daha dikkatli kullanılması gerektiğine işaret etmektedir. Bu konudaki öneriler, bir sonraki bölümde derlenmiştir.

## BİPOLAR DEPRESYONDA ANTİDEPRESAN KULLANIMI VE TEDAVİ KILAVUZLARI

Bipolar bozukluğun tedavisine yönelik hazırlanmış kanıta dayalı çeşitli kılavuzlar bulunmaktadır. Bunlar arasında en güncel olanların incelendiği bir derlemede, akut bipolar depresyon için önerilen tedavilerin kılavuzlar arasında farklılık gösterdiği ifade edilmiştir.<sup>42</sup> Akut bipolar depresyon için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ve derlemede ilk seçenek olarak önerilen antidepresan içeren tek tedavi, yukarıda bahsedilmiş olan olanzapin-fluoksetin kombinasyonudur.<sup>17</sup> Bupropiyon veya SSRI içeren kombinasyonlar da kılavuzlarda yer bulmaktadır ancak bu öneriler için kanıtların güçlü olmadığı belirtilmiştir. Derlemede bu kombinasyonlara ikinci seçenek tedavi önerilerinde yer verilmiştir.<sup>42</sup>

Bipolar depresyonun tedavisi açısından güncel kılavuzların ayrıntıları incelendiğinde, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) kılavuzu (2009), akut bipolar depresyon tedavisinde ilk seçenekler içinde duygudurum düzenleyicileri ile kombine SSRI veya bupropiyona yer vermektedir. İdame tedavisinde antidepresanlar içinden yalnız olanzapin-fluoksetin kombinasyonuna ikinci seçenek olarak yer verildiği görülmektedir.<sup>43</sup> British Association for Psychopharmacology (BAP) kılavuzu (2009), bipolar depresyon tedavisinde antidepresan kullanımını ayrıntılı olarak ele almıştır. Orta ciddiyetteki bipolar depresyonun tedavisinde SSRI veya diğer antidepresanların (trisiklik antidepresanlar hariç) ikinci seçenek olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. Mani öyküsü olan hastalarda antidepresan monoterapisi önerilmemektedir. Hipomani öyküsü olanlarda ise dikkat edilerek antidepresan monoterapisi kullanılabilirliği ifade edilmiştir ancak bu durumun kanıt düzeyi düşüktür. Ciddi bipolar depresyonu olan olgularda antidepresan tedavisi, duygudurum düzenleyicileri ile kombine olarak kullanılmalıdır. Antidepresan tedavisinin duygudurum değişikliği ve döngü sıklığı yaratabileceği vurgulanmış, trisiklik antidepresanlar ve venlafaksin gibi duygudurum değişikliği açısından daha riskli olan antidepresanların tedavide kullanılmaması önerilmiştir. Uzun süreli tedavinin faydası konusunda kanıt bulunmadığından akut dönemde bulgular yatıştıktan sonra antidepresan tedavisinin 4 haftalık süreçte azaltılarak kesilmesi tavsiye edilmiştir. Kombinasyon tedavisinin sonlandırılması planlanıyorsa önce antidepresan, daha sonra duygudurum düzenleyici kesilmelidir. Hastaların az bir kısmında ise uzun süreli antidepresan ek tedavisinin etkili olabileceği belirtilmiştir. Uzun süreli

tedavi ile klinik düzelme sağlanmışsa tedavinin devam etmesi önerilmektedir. Döngü sıklığı görülmesi durumunda antidepresan tedavisi kesilmelidir.<sup>44</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu (2006), BAP kılavuzu önerilerinden farklı olarak antidepresanların daima bir duygudurum düzenleyicisi ile kombine kullanımını önermektedir. NICE kılavuzunun, yapılması gereken araştırmalar konusunda ayrı bir bölümde öneriler sunması da dikkate değerdir.<sup>45</sup> ISBD raporu (2013), mevcut en güncel kılavuz olup bipolar bozuklukta antidepresan kullanımını derlemiştir. Antidepresan tedavisini etkililik ve güvenilirlik yönünden ele alan bu raporda, antidepresan kullanımına yönelik ayrıntılı öneriler sunulmuştur.<sup>7</sup> Bu önerilerden derlemenin sonuç kısmında bahsedilmiştir.

Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar varlığında bipolar bozukluk tedavisini ilgilendiren üç adet CANMAT kılavuzu bulunmaktadır. Bu kılavuzlar, bipolar depresyon için özel öneriler içermeyip yalnız bipolar bozukluk ve eşlik eden psikiyatrik bozuklukların tedavisine değinmektedir. Madde ve alkol kullanımı varlığında bipolar bozukluk tedavisinde antidepresan kullanımına önerilerde yer verilmemiştir.<sup>46</sup> Bipolar bozukluk ve DEHB birlikteliğinde, bipolar bozukluk tip I için bupropiyonun, daima duygudurum düzenleyicileri ile birlikte, birinci seçenek olarak kullanılabilirliği önerilmiştir. Bipolar bozukluk tip II hastalarında ise DEHB'nin öncelikle tedavi edilmesi gereken durum olabileceği ve dikkatle seçilmiş hastalarda antidepresan monoterapisinin kullanılabilirliği belirtilmiştir.<sup>38</sup> Anksiyete bozukluğu varlığında bipolar bozukluk tedavisi için ikinci seçenek olarak duygudurum düzenleyicileri ile birlikte antidepresan (özellikle SSRI) kullanılabilirliği ifade edilmiştir.<sup>47</sup> Bu önerilerin bipolar depresyon özelinde ve hasta bazında değerlendirilmesi gereklidir.

## SONUÇ

Bipolar depresyon ile ilgili çalışmaların yöntem açısından farklılıklar gösterdiği ve önemli bir kısmının kanıt düzeyinin düşük olduğu görülmektedir.<sup>6,7,15,16</sup> Antidepresanların, bipolar bozuklukta en sık reçete edilen ilaç olmalarına<sup>5</sup> rağmen bipolar depresyon tedavisindeki rolleri yeterince araştırılmamıştır ve tüm güncel tedavi kılavuzları, yeni araştırmalar yapılması konusunda öneriler sunmaktadır.<sup>7,42-45,48</sup> Bipolar bozukluk için rutin olarak reçete edilen ilaçları tedavi kılavuzları ile karşılaştıran gözlemsel çalışmalarda, kılavuzlara aykırılık oluşturan en önemli durumlar arasında antidepresanların bipolar depresyon tedavisindeki kullanımları yer al-



maktadır.<sup>49-51</sup> Bu durumun muhtemel bir nedeni, kılavuzlarda yer verilen kanıtların yetersizliği ve bununla bağlantılı olarak, kılavuzlardaki önerilerin farklılık göstermesi olabilir.

Mevcut kanıtlar doğrultusunda bipolar depresyon tedavisinde antidepresan kullanımı ile ilgili genel öneriler şöyle özetlenebilir:<sup>7,38,42-47,52</sup>

(1) Bipolar depresyonun akut monoterapisinde öncelikle antidepresanlar dışındaki ilaçlar (lityum, lamotrijin, olanzapin, ketiapin, lurasidon) kullanılmalıdır.

(2) Bipolar depresyon tedavisinde antidepresanlar [özellikle fluoksetin (olanzapin ile birlikte), diğer SSRI'lar veya bupropiyon], önceden antidepresana bilinen yanıt varsa bir duygudurum düzenleyicisi ile kombine edilerek kullanılabilir. Kombinasyon tedavisi, antidepresan monoterapisine tercih edilmelidir.

(3) İdame tedavisinde ek antidepresan kullanımı, antidepresan kullanımı sonlandıktan sonra depresif relaps görülme öyküsü olan hastalarda düşünülebilir.

(4) Antidepresanlar, depresif belirtilere eşlik eden iki veya daha fazla manik belirti varsa, antidepresan kullanımı ile ilişki duygudurum değişikliği öyküsü

mevcutsa ya da döngü sıklaşması görülüyorsa kullanılmalıdır.

(5) Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar ile venlafaksin, diğer antidepresanlara göre duygudurum değişikliği açısından daha risklidir. Ek tedavide öncelikle diğer antidepresanlar düşünülmelidir.

(6) Bipolar bozukluk ile birlikte madde ve alkol kullanımı mevcutsa antidepresanlar kullanılmalıdır.

(7) Bipolar bozukluk tip I ve DEHB birlikteliğinde bupropiyon, duygudurum düzenleyiciler ile birlikte kullanılabilir. Bipolar bozukluk tip II varlığında DEHB'nin öncelikle tedavi edilmesini gerektiren durumlarda antidepresan monoterapisine seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

(8) Bipolar bozukluk yanında anksiyete bozukluğu varlığında duygudurum düzenleyiciler ile birlikte antidepresanlar (özellikle SSRI), ikinci seçenek olarak kullanılabilir.

Özetle, bipolar depresyonda antidepresan kullanımı, hasta bazında değerlendirilmesi gereken ve antidepresanların tek bir grup olarak ele alınamayacağı bir durumdur. Etkililik ve güvenilirliğe ilişkin daha güçlü kanıtlar üretecek araştırmalara gereksinim sürmektedir.

## KAYNAKLAR

- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(12):1322-30.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163(2): 217-24.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(6):530-7.
- Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013;381(9878):1672-82.
- Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007; 58(1):85-91.
- Sidor MM, MacQueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72(2):156-67.
- Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2013; 170(11): 1249-62.
- Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009; 11(5):453-73.
- Dunner D, Fieve R. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30(2):229-33.
- Cruz N, Vieta E, Comes M, Haro JM, Reed C, Bertsch J. Rapid-cycling bipolar I disorder: course and treatment outcome of a large sample across. *J Psychiatr Res* 2008;42(13): 1068-75.
- Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93(1-3):13-7.
- Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125(4):293-302.
- Marangell LB. The importance of subsyndromal symptoms in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 10:24-7.
- Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(4): 386-94.
- Sidor MM, MacQueen GM. An update on antidepressant use in bipolar depression. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14(6):696-704.
- Vázquez GH, Tondo L, Undurraga J, Baldessarini RJ. Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(7):1673-85.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(11):1079-88.
- Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356(17):1711-22.

19. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006;189:124-31.
20. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM Jr. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29(3):420-5.
21. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tusaon VB, Voss CB, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(11): 1096-104.
22. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al; EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):163-74.
23. Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D. SSRIs as mood stabilizers for Bipolar II Disorder? A proof of concept study. *J Affect Disord* 2006;92(2-3):205-14.
24. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(3): 306-11.
25. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry* 2010;167(7):792-800.
26. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163(2): 232-9.
27. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(4):372-80.
28. Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003;160(7):1252-62.
29. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118(5): 347-56.
30. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008;69(10): 1589-601.
31. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 9:47-51.
32. Valtonen HM, Suominen K, Haukka J, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, et al. Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008;10(5):588-96.
33. Bauer MS, Wisniewski SR, Marangell LB, Chesnick CA, Allen MH, Dennehy EB, et al. Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 2006; 67(1):48-55.
34. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J, Akiskal HS. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior Part 2. The impact of antidepressants. *J Affect Disord* 2007;103(1-3):13-21.
35. Pacchiarotti I, Valentí M, Colom F, Rosa AR, Nivoli AM, Murru A, et al. Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressant monotherapy versus combination with an anti-manic drug. *J Affect Disord* 2011;129(1-3):321-6.
36. Möller HJ, Baldwin DS, Goodwin G, Kasper S, Okasha A, Stein DJ, et al. Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258 Suppl 3:3-23.
37. El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. *Psychiatr Q* 2008;79(2):139-50.
38. Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24(1):23-37.
39. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Cheung A, Levitt A. Comparison of antidepressant use between subjects with bipolar disorder and major depressive disorder with or without comorbid anxiety. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11): 1785-92.
40. Rosa AR, Cruz N, Franco C, Haro JM, Bertsch J, Reed C, et al. Why do clinicians maintain antidepressants in some patients with acute mania? Hints from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM), a large naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2010;71(8):1000-6.
41. Goldberg JF, Whiteside JE. The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9): 791-5.
42. Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13(4). pii: PCC. 10r01097. doi: 10.4088/PCC.10r01097.
43. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11(3):225-55.
44. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition- recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23(4):346-88.
45. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. NICE Clinical Guidelines 2006, No. 38.
46. Beaulieu S, Saury S, Sareen J, Tremblay J, Schütz CG, McIntyre RS, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24(1):38-55.
47. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24(1):6-22.
48. Vieta E. Antidepressants in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118(5):335-6.
49. Paterniti S, Bissler JC. Pharmacotherapy for bipolar disorder and concordance with treatment guidelines: survey of a general population sample referred to a tertiary care service. *BMC Psychiatry* 2013;13:211.
50. Haerberle A, Greil W, Russmann S, Grohmann R. Mono- and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression. Data from the European drug surveillance program AMSP. *BMC Psychiatry* 2012;12:153.
51. Greil W, Häberle A, Haueis P, Grohmann R, Russmann S. Pharmacotherapeutic trends in 2231 psychiatric inpatients with bipolar depression from the International AMSP Project between 1994 and 2009. *J Affect Disord* 2012; 136(3):534-42.
52. Bauer M, Ritter P, Grunze H, Pfennig A. Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012;14 Suppl 2:37-50.