

Tedaviye Dirençli Bipolar Bozukluk

Treatment Resistant Bipolar Disorder

Elvan Özalp, Ersin Hatice Karslıoğlu

Özet

Bipolar bozukluk tanısı alan pek çok hasta uygun tedavilere yetersiz yanıt verirler. Bipolar bozuklukta dirençliliği tanımlamak oldukça zordur ve hastalığın hem bütününe ve hem de her atağını ayrı ayrı kapsamalıdır. Tedaviye dirençli bipolar bozukluk hastaları ile ilgili çalışmalar az sayıdadır ve çelişkili bilgiler içermektedirler. Bu yazının amacı, mani, depresyon atağında olan ya da idame dönemdeki tedaviye dirençli bipolar hastaların randomize kontrollü çalışmalar düzeyinde verilerini değerlendirmek ve tedaviye direncin değerlendirilmesi ve tanımlanmasına dikkat çekmektir.

Anahtar sözcükler: Bipolar bozukluk, tedavi direnci.

Abstract

Many patients diagnosed with bipolar disorder respond incompletely or unsatisfactorily to available treatments. Defining refractoriness in bipolar disorder is a complex issue and should concern and include either every phase and pole or the disorder as a whole. There are only limited and sometimes confusing data on the treatment of refractory bipolar patients. The objective of this paper was to review the evidence for treatment options in treatment resistant patients on depressive, manic attack and maintenance period as found in randomized controlled trials with special attention to the definition and assessment of treatment resistance.

Key words: Bipolar disorder, treatment resistance.

BİPOLAR BOZUKLUK, kalıcı yeti yıkımına neden olan ve genç erişkinlerde yeti yıkımına sebep olan hastalıklar içinde ilk 10 sırada yer alan bir psikiyatrik bozukluktur. Yaşam boyu görülme yaygınlığı %2'nin üzerindedir (Merikangas ve ark. 2007), klinik başlangıç ya ergenlik döneminde ya da erken erişkinlikte olmaktadır. Hastalık depresyondan maniyeye doğru değişen karma durumları ve yıl içinde çeşitli atakların olduğu ve bazen hızlı yinelemeleri içeren klinik görünümüyle karakterizedir.

Bipolar bozukluğun uzun dönem seyri sık kronik belirtiler, çoklu ataklar, tedavi altında olmalarına rağmen belirgin işlevsellik kaybının olduğu dönemler, nadir ötimik periyodları içeren majör ve minör morbid durumları kapsamaktadır. Hem bipolar tip I, hem de bipolar tip II'de hastalıkla geçen yaşam sürelerinin yarısında hastaların semptomatik oldukları saptanmıştır (Judd ve ark. 2002).

Bipolar tip I ve bipolar tip II'de subsendromal durumlar, sendromal durumlardan daha sık görülmektedir. Depresif belirtiler, manik/hipomanik belirtilerden daha yaygındır; bipolar tip I'de manik belirtilere göre depresif belirti görülme oranı 3:1, bipolar tip II'de bu oran 39:1'dir. Ek olarak bipolar bozukluk, yapısal bilişsel defisitler, sık anksiyete belirtileri madde kötüye kullanımı, yüksek intihar oranlarıyla gençlerde olduğu kadar,

eşlik eden tıbbi durumlar nedeniyle ileri yaşlarda da mortalitenin öne çekildiği bir hastalıktır. Birçok hastada tedavi olmak tedavi olmamaktan daha iyi olsa da, klinik tabloya duygudurum belirtileri, bir ataktan diğere geçme eğilimi hakimdir, üzücü bir şekilde tipik tedavi yöntemleriyle uzun süre ötimik periyodu korumak zordur (Gitlin 2006).

Psikiyatrik bozukluklarda tedaviye direnç kavramı ilk olarak unipolar depresyon için tanımlanmış (Frank ve ark. 1991, Nierenberg ve Wright 1999), daha sonra diğ ruhsal bozukluklar için de kullanılmıştır (Ballenger ve ark. 1998, Nierenberg ve DeCecco 2001, Sheehan 2001, Kordy ve ark. 2002). Tedaviyi tolere edemeyip, yeterli süre ve dozda ilaç alamayan hastalar yalancı dirençli olgular olarak değerlendirilmiştir (Inoue ve ark. 2006). Bu noktada tedaviye uyum güçlüğü gösteren vakaların çok doğru anlaşılmalrı önem taşımaktadır. Bu yazının amacı bipolar bozuklukta tedaviye direnç kavramını ayrıntılı bir şekilde gözden geçirmek ve alanyazında yer alan tedaviye dirençli hastalarla yapılan çalışmaları değerlendirmektir.

Tedaviye Direnç

Hastayı dirençli kabul etmeden önce şu noktaların gözden geçirilmesi gerekmektedir:

- 1- Doğru tanı
- 2- Bozukluğun organik bir bozukluğa ikincil oluşmaması
- 3- Zayıf tedavi yanıtının somatik veya ruhsal hastalık eştanısına bağlı olmaması
- 4- Zayıf tedavi yanıtının bozukluğun kendi yapısında yer alan bir somatik duruma (genetik faktörler, sigara, alkol kullanımı cinsiyet, ırk) bağlı oluşmaması
- 5- Terapideki başarısızlığın tolere edememeye bağlı olmaması
- 6- Hastanın önerilen tedaviyi almış olması, zayıf tedavi yanıtının uyum sorunlarına bağlı gelişmemesi

Tedaviye direnç kavramı tedaviye yanıt terimi ile ilişkili olup, en kaba haliyle klinik olarak yeterli bulunmayan tedavi yanıtı şeklinde tanımlanır. Tedaviye yetersiz yanıt bipolar bozuklukta farklı klinik durumlar için oldukça değişkendir. Hem bipolar bozukluk tip I ve hem de tip II için öncelikle depresif ataklar için tanımlanmıştır. İki farklı gruptan ilacın yeterli doz ve sürede hastalığın özgül atağı için kullanıldığı halde etkili olamaması olarak tanımlanmaktadır (mani, depresyon, subsendromal durumlar, idame tedavisi). Belli bir klinik durumda ya da uzun dönemde koruyucu amaçlı verilen belli bir tedavinin uygun doz ve sürede kullanılmasının ayırt edilmesi güçtür.

Tedaviye direnci değerlendirirken diğ ruhsal durumlar ve psikiyatrik tablolarda olduğu gibi yeterli dozun verilip verilmediğı, yeterli sürenin geçip geçmediğı tedavi kabulü ve uyumunu ölçmek önemlidir. Tedaviye direnç kavramı bipolar bozukluk için bazı zorluklar içermektedir; bu konuda hala bir fikir birliğine ulaşılamamıştır.

Bipolar bozuklukta temel olarak iki atak türü; manik, depresif (klinik olarak deneyimlenen çeşitli ara durumlar ve karma durumlar) ataklardır. Ayrıca akut, idame dönemler vardır. Bipolar bozuklukta tedavi yanıtını, remisyonu, dirençliliğı her atak ve her dönem için ayrı ayrı tanımlamak gerekmektedir. Örneğin; dirençli akut mani veya dirençli tekrarlayan mani gibi. Direnç kavramının geleneksel olarak kullanılan bazı tedavi rejimlerine göre yapılmış olması, günümüzde tedavi etkinliğı ile ilgili kanıt düzeylerinin değişmiş olması açısından bir zorluk yaratmaktadır. Örneğin; bugün tedaviye dirençli bipolar depresyonda ketiapin ve olanzapin-fluoksetin kombinasyonu en yüksek derecede kanıt düzeyine sahipken geçmişte tedaviye dirençli bipolar depresyon kavramı; iki farklı antidepressanın 6 hafta boyunca kullanılmasına yanıt alınmaması (Sachs 1996)

veya 6 hafta boyunca serum 0.8 mmol/l'te ve üzerinde lityum kullanılmasına yanıt alınmaması olarak tanımlanmıştır (Yatham ve ark. 2003). Bugün, erken çalışmalar aksini söylese de (Zornberg ve Pope 1993) lityumun bipolar depresyon üzerinde olumsuz sonuçları olduğu (Young ve ark. 2010), genel kanı ise bipolar depresyon tedavisinde etkinliği ile ilgili belirsizliğini koruduğu yönündedir.

Tedaviye yetersiz yanıt diyebilmede bir diğer güçlük yaratan konu tedavi süresidir. Çalışmalar gözden geçirildiğinde akut manide lityum kullanırken 1.2 mmol/l'te serum düzeylerinde 3-4 hafta beklenmesi gerektiği, bu sürenin üzerinde tedaviye yanıtız kabul edilmesinin uygun olduğu (Menza ve ark. 1988), antipsikotikler için terapötik düzeye ulaşılması için 2-4 gün gerektiği (aripiprazol ve ziprasidon için daha uzun süreler) (Keck ve ark. 2003a, Keck ve ark. 2003b, Sachs ve ark. 2006, Keck ve ark. 2007), lityum ve diğer antikonvülanlar için 1-2 hafta gerektiği (Keck ve McElroy 2001) saptanmıştır.

Antimanik ilaçların klinik etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmalar 6-8 haftalık olarak planlandığı, ilaçlara dair kanıtların bu verilerden elde edildiği göz önüne alınarak, bazı hastalarda bu sürelerde yanıt alınabildiği için mani dönemi için 6-8 hafta beklenmesi önerilmektedir. Bu süre depresyon için en az 12 hafta, uzun dönem tedavi için 12 ay ve daha fazlasını izleyen sürelerdir. Bipolar bozukluğun bazı dönemlerinde maksimum tedavi yanıtını almak için daha uzun süreye ihtiyaç duyulur. Çünkü tedavi modellerinin etki gösterme sürelerinin birbirinden farklı olması gibi hastalığın hangi döneminde bulunduğu da önemlidir.

Tedaviye direnç konusundaki bir diğer önemli sorun idame dönemini tanımlamakla ilgilidir. Gerçekte çok az hastanın tam remisyona girmesi ve bunların da çok azının bu durumu belli bir süre böyle sürdürebilmeleri idame dönemi tanımlamayı güçleştirir. Ayrıca uzun dönem izlem çalışmalarının zorluğu ve süreçte yüksek oranda komorbiditenin olması özellikle bipolar tip II olguları için tedaviye direnci tanımlamayı güçleştirilmektedir. İdame dönem randomize kontrollü çalışmalarının çoğu 52 haftalık çalışmalar olmasına rağmen böylesine döngüsel bir hastalığın izleminde remisyonun takibi için 2-3 yıl, iyileşme için 3-5 yılın izlenmesi gereklidir.

Günümüzde tedaviye direnç konusunda en güncel ve aktüel tanımlama Uluslararası Bipolar Bozukluklar Derneği (ISBD) tarafından yapılmıştır. Tedaviye yanıt sendromal (DSM ölçütlerine dayalı) ve semptomatik (derecelendirme ölçütlerine dayalı) olmak üzere ikiye ayrılarak değerlendirilmektedir (Tohen ve ark. 2009).

Akut mani: 8-10 hafta tedavi süresine rağmen Young mani derecelendirme ölçeği skorlarında (YMRS) yeterli azalmanın olmaması ve Montgomery Asberg derecelendirme ölçeği (MADRS) ve Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D) skorlarında 6 ve üzerinde puan artışı olması

Akut bipolar depresyon: 10-12 hafta tedavi süresine rağmen MADRS ve HAM-D puanlarında yeterli düşmenin olmayışı veya YMRS puanlarının 5'in üzerinde olması

İdame dönemi: 1 yıl tedavi süresine rağmen atak sıklığında değişiklik olmaması, ataklar arasında MADRS ve ya HAM-D puanlarının 6'nın üzerinde, YMRS'nin 7'nin üzerinde olması (Tohen ve ark. 2009).

Bipolar bozuklukta tedavi direncinin yaygınlığından söz etmek zordur. Ama pek çok olgunun tedavisinden tatmin edici olmayan sonuçların alındığını söyleyebiliriz. Tedaviye direnci tanımlamadaki en büyük zorluk, hastalığın yüksek oranda tekrarlaması, kayma eğilimi göstermesi klinik olarak zamanla değişim göstermesidir bu sebeple kısa dönem etkinlik gösterilebilse de etkinliğin kalıcılığı belirsiz kalmaktadır.

Dirençli Olgularda Tedavi Uygulamaları

Tedaviye dirençli olduğuna karar verilen durumda yapılması önerilen şey genellikle ilaç değişikliği yerine ekleme yoluyla kombinasyon tedavisini uygulamaktır (Bowden 2004, Fountoulakis 2012, Kora 2014). Özellikle kısmi yanıt alınan olgularda önerilen bir yöntemdir. Bu alanda yapılmış kapsamlı meta-analiz, derleme sonuçları monoteraplere oranla kombinasyon tedavilerinde yanıt ve remisyon oranlarının daha iyi olduğu yönündedir (Yatham ve Lakshmi 2005, Smith ve ark. 2007, Ketter 2008,).

2013 yılında revize edilen aktüel gelişmelerin yer aldığı tedavi kılavuzu; Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı (CANMAT); ilk tedaviye yanıt alınamayan durumlarda ekleme tedavisine gidilmesini önermektedir (Yatham ve ark. 2013). Hangi ilacın seçileceği klinisyene bırakılmıştır. Ama bu konuda yapılmış bir meta-analiz sonucu; manik atak geçiren hastalarda ilk tedavi bir duygudurum düzenleyicisi ve yetersiz yanıt varsa eklenecek ilaçla ilgili bir duygudurum düzenleyici mi yoksa haloperidol, risperidon, olanzapin başta olmak üzere bir antipsikotik mi olmalı sorusunun yanıtı olarak; antipsikotikler daha üstün bulunmuşlardır (Cipriani ve ark. 2011). Yine aynı meta-analiz sonuçlarına göre; lamotrijinin, topiramatin, gabapentinin plasebodan üstün olmadıkları saptanmıştır.

Bu yazıda, Medline veri tabanı 1980-2014 yılları arası, tedaviye direnç, bipolar bozukluk terimleri kullanılarak tarandı. Daha sıklıkla randomize kontrollü çalışmalar, bu alanda yazılmış derleme çalışmaları yazıya dahil edildi. Yapılan değerlendirmeler sonucu; tedaviye direnç çalışmalarının, randomizasyon, örneklem sayısının yetersizliği, kör olma, uygun değerlendirme metodunun kullanılmayışı, kontrol grubunun olmayışı, uzun dönem izlem yetersizliği gibi kısıtlılıklara sahip olduğu saptandı.

Tedaviye Dirençli Mani

Akut manik ya da hipomanik dönemin kanıtlanmış tedavi şekli, antikonvülzanlar, antipsikotiklerin kullanılmasıdır. Kısa dönem olduğu kadar uzun dönemde de antimanik etkisi en çok onaylanmış ilaç lityumdur (Kora 2014). Ek olarak uzun dönem proflekside onaylanmamasına rağmen karbamazepin ve valproat da animanik etkinlik alınan ilaçlardır. Son yıllarda genel alışkanlık olarak hastaların çoğu etkinlikleri ve güvenilirlikleri test edilmemiş şekilde iki ya da daha fazla duygudurum düzenleyici ilaç kullanmaktadır. Tabii bu tarz tedavi rejimleri akut manik fazda kullanılan bir ilacın remisyon ya da SRI sonuçları kesinlik taşımayan pek çok kombinasyon çalışması olmakla birlikte kombinasyon tedavileri ilk tercih tedaviler olarak desteklenmemiştir. Ama kombinasyon (add-on) çalışmaları lityum, valproat, karbamazepin tedavileriyle kısmi yanıt alınan olgularda haloperidol, risperidon, olanzapin, ketiapin ve aripiprazol eklenmesinin iyi bir strateji olduğunu göstermektedir (Fountoulakis 2012).

Akut manide Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı tedaviler olarak monoterapide; lityum, valproat (FDA onaylı değildir. Ama geniş klinik deneyimle klinik etkinliği kabul görmüş bir ilaçtır), klasik antipsikotikler; klorpromazin (sadece klorpromazin FDA onaylıdır), haloperidol (prospektif, kontrolsüz çalışma düzeyinde kanıtlanlık), atipik antipsikotikler (meta-analiz veya en az iki randomize plasebo kontrollü çift kör çalışma); olanzapin, risperidon, ketiapin, ziprasidon, aripiprazol, asenapin kabul edilmiştir (Cipriani ve ark. 2011).

Akut manide birinci düzey kanıtlılığa sahip kombinasyon tedavileri (meta-analiz veya en az iki randomize plasebo kontrollü çift kör çalışma): Lityum veya valproata risperidon, olanzapin, aripiprazol, asenapin, ketiapin ekleme modelleridir (Cipriani ve ark. 2011).

Tedaviye Dirençli Manide Monoterapiler

Tedaviye dirençli mani olguları üzerinde yapılmış birkaç yeni çalışma vardır. Bu konuda dikkate değer çalışmalar şunlardır:

Klozapin; lityum ve diğer duyugudurum düzenleyicilerinin başarısız olduğu ve en az 2 antipsikotik kullanımına da yetersiz yanıt gösteren 10 bipolar ve 15 şizoaffektif bozukluk tanısı konmuş hastalara 3.3 ay boyunca klozapin verilmiş, YMRS'de %72, BPRS puanlarında %32 düşme gözlenmiştir (Calabrese ve ark. 1996).

Olanzapin; açık, prospektif bir çalışma; 18 tedaviye dirençli manik hastaya (iki duyugudurum düzenleyici veya antipsikotik tedaviye yanıtız (olanzapin değil)), olanzapin tedavisi başlanmıştır. Bu çalışmada %88.5 yanıt (YMRS'de %50 den fazla düzelleme), %77.8 remisyon (YMRS 9 ve altı puan) saptanmıştır (Chen ve ark. 2011).

Okskarbazepin; son yıllarda akut mani ve idame tedavide kullanılmaktadır. Akut manide etkinliğini destekleyen tek randomize plasebo kontrollü çalışma, diğer birkaç çalışma plasebo kontrollü olmayan ama lityum, haloperidol, valproat ile karşılaştırma çalışmalarıdır. Bu çalışmaların sonucunda okskarbazepin diğer ilaçlara benzer etkinlikte bulunmuştur (Yatham ve Lakshmi 2004, Yatham ve ark. 2013).

Tedaviye Dirençli Manide Kombinasyon Tedavileri

Duyugudurum düzenleyicilere kısmi yanıtı olan hastalarda eklenen olanzapin, risperidon, ketiapinle anlamlı derecede etkinlik artışı saptanmıştır (Bowden 2005). Aripiprazol akut manide etkili (Keck ve ark. 2003, Sachs ve ark. 2006), uzun dönem yararlılık çok net değil (Keck ve ark. 2006, Tsai ve ark. 2011). Bir çalışmada tedaviye dirençli manide aripiprazol eklenmesinin (en az iki duyugudurum düzenleyici veya iki antipsikotik; klozapini de içeren kullanılması) belirti şiddetini azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte bu çalışma kontrolsüz, uzun dönem sonuçları (risk/faydalık) bilinmeyen bir yaklaşım olarak kalmıştır (Benedetti ve ark. 2010). Lityum veya valproata kısmi yanıt veren olgularda, aripiprazol eklendiğinde 6. Hafta yanıt oranlarının sonuçları; plaseboya göre %62.8'e %48.5 şeklinde arttığı saptanmıştır (Vieta ve ark. 2008).

Yayınlanmamış çalışma olarak plasebo kontrollü ziprasidon çalışması ile negatif sonuç (Weisler ve ark. 2003). Yine ikinci bir çalışma 2010'da Pfizer firmasının sponsorluğunda yürütülen 3 haftalık lityum veya valproat kullanan 600 hastaya ziprasidon plasebo kontrollü ekleme çalışmasıdır. Elde edilen bulguların negatif olduğu bildirilmiş ancak sonuçlar henüz yayınlanmamıştır. Elde edilen sonuçlara clinicaltrials.gov web adresinden ulaşılabilmektedir. Yine yayınlanmamış lityum veya valproata kısmi yanıt veren hastalarda paliperidon (3-12mg) ekleme çalışmasıyla (plasebo kontrollü randomize kontrollü) negatif sonuç bulunmuştur (Berwaerts ve ark. 2011). Araştırmacılar monoterapi çalışmalarında dozun ortalama 12 mg/gün düzeyinde olduğu halde bu çalışmada ortalama 6 mg/gün olmasının bu sonuçta etkili olacağını düşünmüşlerdir (CANMAT'e göre 2.düzyer kanıtlılıkta negatif sonuç). Okskarbazepinin ve karbamazepinin lityuma eklendiği 8 haftalık, çift kör, randomize kontrollü çalışmada YMRS başlangıç skorlarında okskarbazepin grubu karbamazepin grubuna göre belirgin olarak daha çok düzel-

me göstermiştir (Jurruena ve ark. 2009). Valproata klasik antipsikotiğin eklendiği 136 yatan hasta ile yapılan, plasebo, çift kör randomize prospektif bir çalışmaya sonuçlarına göre klinik düzelmenin %70 oranında olduğu (plasebo ile %46) saptanmıştır (Müller-Oerlinghausen ve ark. 2000)

Klozapin çalışmaları; psikotik özellikli olsun olmasın dirençli mani olgularında hem monoterapi hem de ekleme tedavisi olarak öne çıkan çalışmalardır (Calabrese ve ark. 1996, Suppes ve ark. 1999, Ciapparelli ve ark. 2003). Klozapin tedaviye eklendiğinde hastaneye yatış sayısı ve süresinde azalma olmuştur (Chang ve ark. 2006). Diğer psikotik spektrumda yer alan klinik durumlarla karşılaştırıldığında (Chang ve ark. 2006) yanıt oranlarının arttığı ve psikososyal işlevsellikte düzelme olduğu bildirilmiştir. Ayrıca manik atakta klozapine daha iyi yanıtla ilişkili olduğu bulunmuştur.

Elektrokonvulzif Terapi (EKT)

Bipolar bozuklukta yaygın bir tedavi biçimi olmamakla birlikte tedaviye dirençli bipolar bozuklukta hem manik hem depresif atakta, hem de idame döneminde önemli bir seçenektir. Akut manide iki küçük prospektif, kontrollü çalışma vardır. EKT ile lityum (Small ve ark. 1988) ve EKT ile lityum +haloperidol karşılaştırmasının yapıldığı (Mukherjee ve ark. 1988) iki çalışmada da EKT ile klinik düzelme veya remisyon oranı yaklaşık %80'lerde bulunmuştur.

Kalsiyum Kanal Engelleyicileri

20 yıldır değerlendirilmelerine rağmen pek parlak sonuçlar bulunmamaktadır. Verapamil, nimedipinle yürütülmüş çalışmaları vardır. Elde edilen bulgulara göre bu ajanların etkisi çok azdır, manideki etkinlikleri depresyondan daha üstün gibi görünmektedir (Levy ve Janicak 2000).

Diğer Ajanlar:

Allopurinolle ilgili iki önemli randomize kontrollü çalışma vardır. Lityum ve haloperidol kombinasyonuna allopurinol eklendiği, plasebo ayağı olan ilk çalışmaya 82 hasta çalışmaya alınmıştır (Akhondzadeh ve ark. 2006). Plasebo karşılaştırmalı diğer çalışma allopurinol, dipridamolün lityuma eklendiği, 180 hasta ile yapılan bir çalışmadır (Machado-Vieira ve ark. 2008). Sonuçlar akut manide YMRS puanlarını düşürmede plasebodan etkin görünmekle birlikte ilacın hepatomegali ve Steven Johnson sendromuna benzer bir tablo yaratması bu tedavinin ancak kanıtlanabilir derecesi yüksek tedavi seçeneklerinden sonra kullanılabilirliğini göstermektedir (Yatham ve ark. 2013).

Stimülanlarla yapılan bir çalışmada D-amfetamin 60 mg/gün kullanılmış manik atak geçiren yatan 6 hastadan 5'i tedaviye yanıt vermiştir (Garvey ve ark. 1987).

Donepezille ilgili erken kanıtlar santral etkili kolinerjik ajanların antimanik etkinlikleri olduğunu savunmuştur (Janowsky ve ark. 1972). Bu sonucu standart tedaviye yanıt vermeyen olgularda sonuç ölçütleri üzerinde olumlu etki bildiren çalışmalar olmuşsa da (Burt ve ark.1999) kontrollü olmayan çalışmalar olmaları nedeniyle bu başlangıç verilerini çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar izlemiştir (Evins ve ark. 2006). Ama bu sonucu destekler veriler elde edilememiştir. Hatta bazı olgularda kötüleşme veya manik kayma saptanmıştır. Bu konuda son yıllarda yapılan 6 haftalık bir çalışmada 11 tedaviye dirençli bipolar hastadan (10'u hipomanik/manik ve karma atak) 6'sında düzelme görülmüş, daha uzun izlem çalışması yapılmamıştır (Evins ve ark. 2006).

Tablo.1. Tedaviye Dirençli Mani Çalışmaları

Çalışma	Desen	Direnç Tanımı	Tedavi	Örneklem	Süre	Sonuçlar	Yorum
Monoterapiler							
Calabrese ve ark. 1996	Açık Prospektif	Li, Dd başansız + ≥ 2Aps	Klz tek	10 BB 15 Sz Aff	3,3 ay	Belirgin düzelmeye: %72 (YMRS), %32 (BPRS)	Klz etkili
Chen ve ark. 2011	Açık Prospektif	≥ 2 Dd veya APs (Olz olm.)	Olz tek	N=18	3,0 ay	%88 ≥ Yanıt (%50 azalma YMRS) %78 Remisyon	Olz etkili
Ekleme Çalışmaları							
Benedetti ve ark. 2010	Açık, prospektif	≥ Dd veya Aps (Klz dahil)	Apz ek	N=6	2 hafta	BPRS ve CGI azalma	??
Vieta ve ark. 2008	RKÇ (Plasebo)	Li veya Vpa kısmi yanıt	Apz ek	N=253, ApzN=131	6 hafta	YMRS yanıt (%62.8'e %48.5)	Apz etkili
Juruena ve ark. 2009	Rand., paralel grup	Li'a yanıtız	Oks ek Kbz ek	BB 1,II N=26, Oks N=26 Kbz	8 hafta	YMRS Oks>Kbz	Oks add-on stratejisi
Mukherjee ve ark. 1988	EKT	Li'a yanıtız	Li+ haloperidol X EKT	N=6 BP	??	Yanıt ve tam düzelmeye %80	Yeni çalışma gerek
DeneySEL Çalışmalar							
Evins ve ark. 2006	RKÇ, (Plasebo)	Li ve VPa ≥2hafta yanıtız olması	Li veya Vpa alana Dnz eklenmiş	N=11 Dnz N=6 Plasebo N= 5	6 hafta	Her iki grup YMRS yanıt ölçütüne ulaşamamıştır.	Dnz etkisiz
Akhondzadeh ve ark.2006	RKÇ (plasebo)	Li+haloperidol etkisiz	Allopurinol Li+haloperidol e eklenmiş	N=82	8 hafta	YMRS yanıt ve remisyon plaseboda üstün	Yan etkiler Hepatomegali Steven Johnson s.
Amrollahi ve ark. 2011	RKÇ (plasebo)	Lityum etkisiz	Tamoksifen eklenmiş	N=40	6 hafta	Plaseboda üstün	Standart tedavilerden sonra
Behzadi ve ark. 2012	RKÇ	Vpa etkisiz	Folik asit eklenmiş	N=88	3 hafta	Vpa tek ten daha etkili	Standart tedavilerden sonra
Önerilmeyen ilaçlar							
Monoterapi	Gabapentin, Topiramet, Tiagabin, Lamotrijin, Verapamil						
Kombinasyon	Olanzapin+Karbamazepin, Risperidon +Karbamazepin						

Li: lityum, Vpa: Valproat, Klz: klozapin, YMRS: Young mani derecelendirme ölçeği, BPRS: Kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeği, Dd: duygudurum düzenleyici, BB: bipolar bozukluk, Apz: aripiprazol, Dnz: Donapezil, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, CGI: Klinik global izlenim, Oks: okskarbazepin, Kbz: karbamazepin, Plas: plasebo, Sz Aff: şizoafektif bozukluk

Meksiletin; antiaritmik bir ilaç olarak, tedaviye dirençli bipolar hastalarda denenmiştir. Yirmi tedaviye dirençli (manik ve karma atak) hastada %46 oranında tam yanıt alınmış, aynı hasta grubuyla izlem çalışması sürdürülmüştür. Bu çift kör plasebo kont-

rollü çalışma sonucu mexiletinle daha iyi yanıt alınmış olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Schaffer ve Levitt 2005).

Tamoksifen ile ilgili randomize kontrollü plasebo karşılaştırmalı bir çalışma vardır. Kırk yatan hastada 6 hafta lityum tedavisine tamoksifen eklenmiş, mani üzerinde plaseboda daha etkili bulunmuştur (Amrollahi ve ark. (2011). Folik asit; randomize kontrollü, 3 hafta süre 88 hasta ile yapılan çalışmada, valproat tedavisine folik asit eklenmiş, eklenmeyen gruba göre mani belirtilerinde düzelme saptanmıştır (Behzadi ve ark. 2009).

DeneySEL çalışmalarda elde edilen sonuçlar bu tedavilerin ancak standart tedaviler denendikten sonra uygulanabileceği yönündedir.

Tedaviye Dirençli Bipolar Depresyon

Bipolar depresyon bipolar bozuklukta daha baskın bir tablo olmasına rağmen yıllarca ihmal edilmiştir. Bipolar hastaların unipolar hastalardan daha çok depresif atak geçirdikleri, depresyonlarının daha psikotik özellikler içerdiği, daha erken başlangıç göstermesi ve daha kötü bir seyre sahip olduğu ve daha şiddetli seyrettiği artık bilinmektedir (Oral 2014). Bipolar depresyonda tedaviye direnç kavramı daha önce de söz edildiği gibi zamanla kullanılan ilaçlardaki farklılıklara bağlı olarak; iki farklı antidepresanın 6 hafta boyunca kullanılmasına yanıt alınamaması (Sachs 1996) veya 6 hafta boyunca serum 0.8 mmol/l düzeyi ve üzerinde lityum kullanılmasına yanıt alınmaması (Yatham ve ark. 2003) olarak tanımlanması gibi, lityum veya lamotrijinin monoterapi olarak kullanılması veya başka bir antikonvülzan veya antipsikotikle kombinasyonu ile kullanımına cevap alınmaması (Lipsman ve ark. 2010) ve son zamanlarda Malhi ve arkadaşlarının (2012) en az 3 ilk tercih ilaç (duygudurum düzenleyici) kullanılmasına yanıt alınmaması olarak tanımlanmıştır.

Bipolar depresyonda ilk tercih tedavi seçenekleri; meta-analiz sonuçlarının desteklediği veya en az iki randomize plasebo kontrollü çift kör çalışma düzeyinde kanıtılığı olan seçeneklerdir. Buna göre monoterapide ilk seçenekler; lamotrijin, lityum, ketiapindir. Kombinasyon tedavilerinde ilk seçenekler; olanzapin/fluoksetin kombinasyonu, ketiapin/serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), olanzapin/SSRI (paroksetin dışı), lityum veya valproat/SSRI, lityum veya valproat/SSRI, lityum veya valproat/ bupropion, lityum +valproat tedavileridir (Yatham ve ark. 2013).

Tedaviye Dirençli Bipolar Depresyonda Kanıtlar

Antidepresan ekleme stratejileri (venlafaksin sertralin, bupropion, sitalopram, paroksetin, amitriptilin) eski çalışmalarda pozitif bulgular elde edilmiştir (Altschuler ve ark. 2009, Post ve ark. 2001, 2006, Schaffer ve ark. 2006). Sachs ve arkadaşlarının (2007) çift kör, randomize 26 haftalık, plasebo kontrollü, 179 bipolar depresyon hastası ile yaptığı antidepresan ekleme çalışmasında ise plaseboda farklı etkiye sahip bulunmuştur. Bu çalışmada, duygudurum düzenleyicisi ve antidepresanla yanıt %23.5; antidepresan ve plaseboyla yanıt %27.3 bulunmuştur (Sachs ve ark. 2007).

Lamotrijin Çalışmaları

Lamotrijin bipolar bozuklukta depresyonu tedavi etmede ve önlemede maniyi tedavi etmeye oranla daha etkili bulunmuş ilk duygudurum düzenleyicisi olma özelliğini taşımaktadır. Bu konuda yapılmış üç çalışmada şu bulgular elde edilmiştir:

- 1- Bipolar bozukluk için sistematik tedavi geliştirme (STEP-BD) çalışması; randomize, açık etiketli, 16 haftalık bir çalışmadır. Bu çalışmada lamotrijin ve risperidon, lamotrijin ve inositol, risperidon ve inositol grupları karşılaştırılmış, gruplar arasında arasında yanıt oranı farklı bulunmamıştır. İstatistiksel olmakla birlikte depresyonu iyileştirmek anlamında lamotrijin sonuçları biraz daha iyi bulunmuştur (Nierenberg ve ark. 2006).
- 2- Retrospektif bir doğal izlem çalışmasında antidepresan ve duygudurum düzenleyicilerle tedaviye yanıtız olgulara lamotrijin tedavisinin eklenmesi etkili bulunmuş ancak olguların yarısında 19 ay içinde izlemde relaps görülmüştür (Sharma ve ark. 2008).
- 3- Lamotrijin ve ketiapiin kombinasyonu, tek başına ketiapiin ve tek başına lamotrijinden daha etkili bulunmuştur. Üç ay içinde sendromal ve subsendromal depresyon belirtileri gerilemiş ve ötimik döneme ulaşılmıştır (Ahn ve ark. 2011).

Tedaviye Dirençli Bipolar Depresyonda Yeni Seçenekler

Pramipeksolün bir D2 reseptör agonisti olarak hem unipolar depresyonda hem bipolar depresyonda etkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Goldberg ve arkadaşlarının (2004) yaptığı duygudurum düzenleyicilere ekleme , 6 haftalık pramipeksol (N=12) ve plasebo (N=10) karşılaştırma çalışması sonucunda tedaviye dirençli bipolar depresif hastalarda pramipeksolün yanıt oranı %67, plaseboya yanıt oranı %20 bulunmuştur.

Ketamin duygudurum düzenleyici özelliği olan, santral NMDA glutamat reseptör antagonistidir ve depresyonda etkinliği saptanmıştır (Zarate ve ark. 2010). Diazgranados ve arkadaşlarının (2010) yaptığı bir pilot çalışmada, IV infüzyon ketamin (N=18) ve plasebo(N=18) karşılaştırılmış ve 2 gün ve 2 haftalık sonuç değerlendirmeleri yapılmıştır. Etki büyüklüğü 40. dakika 0.52, 1.gün 0.67, 2.gün 0.80 ve 14.gün 0.22. 1 hastanın 40. dakikada YMRS skoru 15'e ulaşmış. 80. dakikada başlangıç düzeyine inmiştir. Zarate ve arkadaşları da (2012) bu çalışmayı destekler bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada 15 ketamin ve 15 plasebo hastası ele alınmıştır. İki grup arasındaki farkın etki büyüklüğü 40.dakikada 0.89 , 30. dakikada 0.85, 1.günde 0.70, 2. günde 0.65 bulunurken 7. günde farklılık olmadığı belirlenmiştir.. Hastaların %79'u çalışma süresince aynı puanda kalmışlar, plasebo grubu hiç yanıt vermemiştir (Zarate ve ark. 2012).

Frye ve arkadaşlarının (2007) duygudurum düzenleyicilere ek olarak 6 hafta randomize, modafinil (N=41), plasebo(N=18) kontrollü karşılaştırma çalışmasında, modafinil grubunda depresyon puanları plasebo grubuna oranla önemli derecede düşüş göstermiştir. Ortalama etki büyüklüğü 0.47 olarak saptanmış, modafinil grubunda plasebo grubuna göre yanıt ve remisyon oranları sırasıyla %44, %23 ve %39 ve %18 olarak bulunmuştur. Her iki grupta hipomani/mani görülmemiştir (Frye ve ark. 2007).

İki randomize, farklı EKT tekniklerini dirençli bipolar depresyon olgularında karşılaştıran çalışmalar yürütülmüştür. Sienaert ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada; unilateral ve bifrontal EKT tekniği bipolar depresif (N=13), unipolar depresif hastalarda (N=51) karşılaştırılmış, hastalarda tedavi yanıtı değişmemiştir (unipolar %76.4, bipolar %84.6). Bipolar hastalar ortalama 6.9, unipolar hastalar ortalama 9.5 tedavi seansından sonra yanıt vermişlerdir (Sienaert ve ark. 2009). Bailine ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada unipolar (N=170), bipolar (N=50) hastalara unilateral, bifrontal, bitemporal

EKT teknikleri uygulanmıştır. Tüm teknikler yanıt (%79, %80) ve remisyon oranları (%61, %64) açısından benzer bulunmuştur (Bailine ve ark. 2010).

Diğer alışmalar:

Aripiprazol; manide etkili olmakla birlikte, tedaviye dirençli depresyon olgularında etkinliği yeterince gösterilememiş ve hastalarda akatizi gibi konfüzyon ve duygudurum yükselmesi gibi istenmeyen sonuçlar görülmüştür (Ketter ve ark. 2006, Kemp ve ark. 2007).

Unipolar depresyonda tedaviye dirençli olgularda tiroid hormonlarından T3'n etkili olduğunu bildiren kanıtlar vardır . T4'n de hızlı döngülü bipolar bozuklukta etkili olduğuna dair olgu sunumları bulunmaktadır (Lasser ve Baldessarini 1997, Baumgartner 2000). Bipolar tip II olgularda ekleme tedavisi olarak T3 ile %84 klinik düzelme, %33 klinik remisyon oranları bulunmuştur (Kelly ve Lieberman 2009). Bu veriler etkinlikle ilgili cesaret verici olmakla birlikte uzun dönem için ekleme T3 kullanımının yararlılığı belli değildir.

Bupropionun epileptik nöbet riski var, stimülan benzeri etki göstermektedir. Kontrol grubu olmayan pilot bir çalışmada, standart tedaviye bupropion eklenmiş, klinik belirtilerde 4 hafta içinde düzelme görülmüştür. Olgularda duygudurum yükselmesi bildirilmemiştir (Erfurth ve ark. 2002).

Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar

Uyku deprivasyonu; yoğun ışık terapisiyle birlikte uyku deprivasyonu standart tedaviye eklenmiş, ilk hafta %44 klinik düzelme, 9 aylık izlemede %17 klinik düzelme bulunmuştur (Benedetti ve ark. 2005).

Tekrarlayıcı transkranal manyetik stimülasyonu (rTMS) depresyonda etkili olduğu bilinen bir tekniktir. Onbir bipolar bozukluk tip I ve II tanısı olan hastada, kontrol grubu olmaksızın araştırılmış, hastaların yarısında %50'nin üzerinde 3 hafta süreyle iyileşme saptanmış, duygudurum yükselmesi de olmamıştır (Dell'Osso ve ark. 2009).

Derin beyin stimülasyonu tedavisi; subkallosal singulat beyin beyaz cevhere uygulanmıştır. Bu çalışmada 17 dirençli unipolar depresyonda ve bipolar depresyonda depresyon skorlarında %70.1 düzelme, remisyon oranlarında %58 (24 ay) düzelme bulunmuş ancak daha geniş, tekrarlayıcı verilere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Holtzheimer ve ark. 2012).

Tablo.2. Tedaviye Dirençli Depresyon alışmaları

Çalışma	Desen	Direnç Tanımı	Tedavi	rneklem	Süre	Sonuçlar	Yorum
Ekleme tedavileri							
Nierenberg ve ark. 2006	Açık Prospektif	1-2 Dd +Ad başarsız 12 hafta	İns, Ltg veyaRsp Dd+Ad tedaviye eklenmiş	N=66 BB- I,II	4 ay	Düzelme: Ltg (24%), İns (17%), Rsp (5%)	Ltg stn
Sharma ve ark. 2008	Naturalistik, retrospektif	2 Dd+Ad başarsız	Ltg eklenmiş Dd veya Aps veya kombinasyonlarına	N=31 (BB-II)	19,4 ay	%45 remisyon, 8.haftada %39 rekürens	Kontrol grubu yok

Ahn ve ark. 2011	Açık prospektif	Ket veya Ltg veya diğer tedaviler başarısız	KetXLtgX Ket+Ltg	15 BB-I 22 BB-II 1 BB-NOS	3 ay	Ket+Ltg CGI, GAF %100 düzelme	Çalışma kısa
Goldberg ve ark. 2004	RKÇ (plasebo)	≥2Dd+ Ad yanıtız	Ad veya Li tedavisine PPX ekleme	N=22	1,5 ay	Düzelme ≥ 50%HAM-D: %67 PPX, %20 Plas, Remisyon nad., 1 kayma	-
Diazgranados ve ark. 2010	RKÇ (plasebo)	≥ 1 Dd+Ad	IV Ketamin X IV Plasebo ekleme	N=18	0,5 ay	Ketaminle düzelme (MADRS ≥ %50) %71, plasebo %6	Akut olarak güvenilir ve etkili
Frye ve ark. 2007	RKÇ (plasebo)	Ad olsun olmasın Dd a yanıtız	Modafinil ekleme (Dd±Ad)	Modafinil N=41 Plasebo N=44	6 hafta	IDS'de başlangıca göre belirgin farklılık	Ekleme stratejisi olarak başarılı
Bailine ve ark. 2010	RKÇ	Daha önceki tüm tedavilere yanıtız	SUL BF BT (Dd kullanımı ile ilgili bilgi yok)	N=220 N=170 UB N=50 BB	3 hafta	Remisyon %60 UB=BB (HAM-D skoru ≤10)	Etkili
Sienaert ve ark. 2009	RKÇ	En az iki medikal Tedaviye yanıtız	SUL BF Tedaviden 3 gün önce Ad kesilmiş	BB depresif N=13 UB depresif N=51	3 hafta	Tedavi yanıtı UB %76.4, BB %84.6	Kısa süre her iki yöntem etkili BP UPe göre daha hızlı yanıt vermiş
Farmakolojik olmayan yaklaşımlar							
Benedetti ve ark. 2005	Açık, prospektif	≥1 Ad başarısız	Uyku deprivasyonu ± ışık terapisi (Ek: Ad veya Li)	N=60 (%50 tedaviye dirençli)	9 ay	%70 düzelme (%50 HAM-D) %17.9 ay stabil	Kontrol yok
Holtzheimer ve ark. 2012	Açık, prospektif	≥4 Ad başarısız	DBS 6 ay aktif stimülasyon	BB N=7 UB N=10	24 ay	%70 düzelme (%50 HAM-D) %58 Remisyon %92 tekrarlamış	-

Dell'Osso ve ark. 2009	Açık, prospektif	1-3 Ad≥6 hafta	Ekleme rTMS	N=11 BB-I,II	0,8 ay	%55 düzelme (%50HAM-D)	-
Önerilmeyen ilaçlar							
Monoterapi Ekleme	Aripiprazol Ziprasidon	Ziprasidon Levetiracetam	Gabapentin				

Dd:duygudurum düzenleyici, Ad:antidepresan, Aps:Antipsikotik,Ins: inositol, Ltg:lamotrigin, Rsp: risperidon, BB: bipolar bozukluk, UB: unipolar bozukluk, Ket: ketiapin, GAF:global işlevsellik değerlendirme, CGI:Klinik global izlenim, PPK: pramipeksol, plas:plasebo, HAM-D:Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, MADRS: Montgomery Asberg depresyonu derecelendirme ölçeği, DBS:derin beyin stimülasyonu, rTMS: tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon, RKC:randomize kontrollü çalışma, SUL:saj unilateral, BF:Bifrontal, BT: Bitemporal, IDS: Klinisyenin ölçtüğü depresif semptom envanteri.

Tedaviye Dirençli İdame Dönemi

Dirençli Olmayan Olgularda Sonuçlar

Son tedavi kılavuzlarına göre ilk tercih tedaviler monoterapiye; lityum, lamotrijin (depresyonu önlemede daha etkin), valproat, olanzapin, ketiapin, risperidon uzun etkili formdur (özellikle maniye önlemede etkin) (Yatham ve ark. 2013). Kombinasyon tedavilerinde; lityum veya valproata ketiapin, risperidon uzun etkili form, aripiprazol (maniye önlemede), ziprasidon (maniye önlemede) önerilmektedir (Yatham ve ark. 2013).

Olanzapin/fluoksetin kombinasyonu lamotrijinden bipolar depresyonu önlemede daha etkin bulunmuştur (Brown ve ark. 2009). Kombinasyon tedavilerinin genel olarak maniye ve depresyonu önlemede monoterapiye göre üstün oldukları söylenebilir. Olanzapinin ve ketiapinin duygudurum düzenleyicilere eklendiğinde hem depresyonu hem de maniye önlemede tek başına duygudurum düzenleyicilere göre daha etkili olduğu, ziprasidon için de aynı sonucun geçerli olduğu saptanmıştır (Tohen ve ark. 2004). Valproat antidepresanlara eklendiğinde bipolar depresyonu önlemede lityuma göre daha başarılı saptanmıştır (Gyulai ve ark. 2003).

Antidepresanların (bupropion, sertralin, venlafaksin) duygudurum dengeleyicilerine ekleme çalışmalarında akut evre sonuçlarında ve 1 yıllık izlemde maniye tetiklemediği yönünde olumlu sonuçlar alınmıştır (Altshuler ve ark. 2009). Ayrıca Uzun etkili risperidona ait bir olumlu çalışma bulunmaktadır (Macfadden ve ark. 2009).

Bipolar affektif bozukluk Lityum/antikonvülzan değerlendirme (BALANCE) çalışmasında lityum ve valproat kombinasyonu, 24 ay tek başına lityum ve tek başına valproat gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Her üç grupta 110 hasta bulunmaktaydı. Çalışma sonucunda maniye önlemede lityum ve valproat eşit düzeyde etkili bulunurken, depresif atakları önlemede kombinasyon grubu en etkin olarak bulunurken daha sonra lityum gelmiş ve sonuncu olarak valproat bulunmuştur. Olumlu bulgulara karşın, araştırmacılar kombinasyon tedavilerinin monoterapiye göre üstün olup olmadığını söylemenin mevcut yöntemle mümkün olmadığı yorumunu yapmışlardır (BALANCE investigators ve collaborators ve ark. 2010).

İdame Döneminde Tedaviye Dirençli Olgularda Sonuçlar

Tedaviye dirençli olgularda uzun dönem çalışmalardan ön plana çıkan çalışmalar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo.3. Uzun Dönem (İdame) Tedavi Çalışmaları

Çalışma	Desen	Direnç Tanımı	Tedavi	Örneklem	Süresi	Sonuçlar	Yorum
Suppes ve ark. 1999	Açık, prospektif	2 Dd başarısız	Klz eklenmiş	BP-I N=26 SzAffN=12	12 ay	BPRS, CGI da belirgin düzelme	Klz etkili
Dennikof ve ark. 1997	RKÇ	-	Lmt ekleme (Kbz)	-	-	Lmt %28 Kbz %19, kombinasyon %56,3)	-
Sharma ve ark. 2008	Retrospektif naturalistik	2 Dd±Ad yanıtız	Lmt Aps veya Dd ekleme (tek veya kombine)	N=31 (BB-II)	19,4	%84 yanıt, %45 remisyon, %39 rekürrens	-
Kouloupoulos ve ark. 2012	Açık prospektif	≥ 2 başarısız (Dd veya Aps)	Memantin 10-30 mg eklenmiş	N=40 BB- I, manik/karma	12 ay	%72,5 CGI'da düzelme	-
Szegedi ve ark. 2012	RKÇ (plasebo)	Li ve Vpa kısmi yanıt	Asenapin 5-10 mg/gün (Li veya Vpa ekleme)	Asenapin 158 Plasebo 166	3 ay 10 aya uzatılmış	Akut manide plasebo-dan anlamlı üstünlük Uzun dönem sonuç henüz yok.	-
ARES	RKÇ (plasebo)	-	Olanzapine Asenapin ekleme	-	-	-	-
Psikolojik Yaklaşımlar							
González-Isasi ve ark. 2010	RKÇ (plasebo)	Li ve Vpa kısmi yanıt	BDT X St ted	N=20	12 ay	KDT %45 düzelme St. ted. %20 düzelme 12. ayda sonuçlar daha iyi	-
Miklowitz ve ark. 2007	RKÇ	≥ 2 atak 12 ay Kombin veya EKT	Terapi X Psikoeğitim	N=152 BP-I,II 84 terapi 68 psikoeğitim	9 ay	Terapiler>psikoeğitim İyileşme oranı %64,4; %51,5	-
Önerilmeyen ilaçlar							
Monoterapi Ekleme	Gabapentin, Topiramet, Flupentiksol						

Dd: duyugudurum düzenleyici, Klz:klozapin, Ad:antidepresan, Aps: antipsikotik BP:bipolar, BPRS: Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği, CGI: Klinik global izlenim, Lmt: lamotrigin, Li: lityum, Vpa: Valproat, Kbz: karbamazepin, RKÇ: randomize kontrollü çalışma, BDT: bilişsel davranışçı terapi, St ted: Standart tedavi, Kombin: kombinasyon tedavisi

Lityum ve karbamazepin tedavisi, en azından hızlı döngülü olgularda monoterapiye göre üstün bulunmuş, klinik düzelme oranları lityum ile %28, karbamazepin ile %19, kombinasyon ile %56.3 olarak saptanmıştır (Denicoff ve ark. 1997). Bir diğer çalışmada tedaviye dirençli olgularda standart tedaviye eklenen klozapin maniyi önlemede standart tedaviye nazaran daha etkin bulunmuştur (Suppes ve ark. 1999). Ayrıca Uzun dönem lityum tedavisinde olan olgularda lityuma lamotrijin eklenmesi lityum ve plasebo tedavisine göre daha etkili bulunmuştur (Van der Loos ve ark. 2009).

Memantin; iki duygudurum düzenleyici veya antipsikotik tedavinin başarısız olduğu 44 bipolar tip I manik/karma atak hastalarıyla yapılan 12 aylık çök prospektif çalışmada klinik global izlemede %72.5 düzelme saptanmıştır (Koukopoulos ve ark. 2012).

Nispeten yeni bir antipsikotik olan asenapinle yapılan çalışmalarda mevcuttur. 158 asenapin, 166 plasebo alan hasta ile yapılan 40 haftalık, plasebo kontrollü güvenilirlik ve etkililik çalışması, lityum veya valproata asenapin eklemesi çalışması (Szegeci ve ark. 2012) yürütülmüştür. On iki haftalık sonuçlarda asenapin plaseboya göre mani tedavisinde YMRS puanlarını anlamlı olarak düşürmüştür, bu yüzden çalışma 40 haftaya uzatılmıştır. Bu çalışmanın henüz sonuçları yayınlanmamıştır. Ayrıca asenapin ve olanzapin çalışması uzatılmış (Ares 750) henüz sonuçları yayınlanmamıştır.

İdame Döneminde Psikososyal Tedaviler

Psikososyal terapiler, özellikle dirençli olgularda farmakolojik yaklaşımlara ek olarak klinik pratikte sıkça kullanılmakla birlikte bu alanda toplanmış veri oldukça azdır. Önemli çalışmalardan birinde; 20 tedaviye dirençli bipolar bozukluk hastasına randomize olarak standart tedavilerine ek olarak psikoeğitim ve bilişsel davranışçı terapi uygulanmıştır. Altıncı ayda bu tedavileri ek olarak alanlarla standart tedaviyi yalnız başına alanlar arasında global işlevsellik değerlendirme skorları açısından bir farklılık gözlenmemiş, ama birinci yılın sonunda istatistiksel olarak olmasa da iki grup arasında ufak bir farklılık görülmüştür (González-Isasi ve ark. 2010). Dikkat çekici başka bir randomize kontrollü çalışma 293 bipolar depresif hastayla, aile odaklı terapi, kişilerarası sosyal ritim terapisi ve bilişsel davranışçı terapi uygulanmış hastaların iyileşmeye kadar geçen süreleri kısalmış, ama sonlanım ölçütleri açısından terapiler arasında farklılık bulunmamıştır (Miklowitz ve ark. 2007).

Sonuç

Bipolar bozuklukta tedaviye direnci tanımlamak hastalığın karmaşık yapısından dolayı zordur. Kronik seyirli bu hastalığı tedavi edebilmedeki sınırlılıkları göz önüne aldığımızda tedavi direncini doğru tanımlayabilmek önem kazanmaktadır. Bu sebeple alanda yapılan çalışmalarda giderek artan bir anlayışla, hastalığın değişik dönem ve ataklara yönelik ayrı planlamaların ve stratejilerin gerçekleştirildiğini görmekteyiz. Bu grup hastalarla çalışırken izlemin iyi yapılması standart ölçüm araçlarının, tedaviye direnç tanımında ortak bir dilin kullanılmasının çalışma sonuçlarını yorumlamakta önemi büyüktür.

Kaynaklar

- Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA (2011) Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry*, 23:17–24.
- Akhondzadeh S, Milajerdi MR, Amini H, Tehrani-Doost M (2006) Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*, 8:485–489.
- Altshuler LL, Post RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA et al. (2009) Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry*, 70:450–457.
- Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbemia AH, Maroufi A, Esfandiari GR et al. (2011) Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord*, 129:327–331.

- Bailine S, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain MM, Rasmussen K et al. (2010) Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*, 121:431–436.
- BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A et al. (2010) Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (balance): a randomised open-label trial. *Lancet*, 375:385–395.
- Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Baldwin DS, den Boer JA et al. (1998) Consensus statement on panic disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 8):47–54.
- Baumgartner A (2000) Thyroxine and the treatment of affective disorders: an overview of the results of basic and clinical research. *Int J Neuropsychopharmacol*, 3:149–165.
- Behzadi AH, Omrani Z, Chalian M, Asadi S, Ghadiri M (2009) Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*, 120:441–445.
- Benedetti A, Di Paolo A, Lastella M, Casamassima F, Candiracci C, Litta A et al. (2010) Augmentation of clozapine with aripiprazole in severe psychotic bipolar and schizoaffective disorders: a pilot study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 6:30–35.
- Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallspezia S, Pontiggia A et al. (2005) combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin Psychiatry*, 66:1535–1540.
- Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, Lim P, Remmerie B, Hough DW (2011) Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: a randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord*, 129:252–260.
- Bowden CL (2004) Making optimal use of combination pharmacotherapy in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 65 (Suppl 15):21–24.
- Bowden CL (2005) Atypical antipsychotic augmentation of mood stabilizer therapy in bipolar disorder. *Journal Clin Psychiatry*, 66 (Suppl 3):12–19.
- Brown E, Dunner DL, McElroy SL, Keck PE, Adams DH, Degenhardt E et al. (2009) Olanzapine/fluoxetine Combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12:773–782.
- Burt T, Sachs GS, Demopulos C (1999) Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 45:959–964.
- Calabrese JR, Kimmel SE, Woysville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, Meltzer HY (1996) Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry*, 153:759–764.
- Chang JS, Ha KS, Young Lee K, Sik Kim Y, Min Ahn Y (2006) The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*, 67:461–467.
- Chen J, Muzina DJ, Kemp DE, Conroy C, Chan P, Serrano MB et al. (2011) Safety and efficacy of olanzapine monotherapy in treatment-resistant bipolar mania: a 12-week open-label study. *Hum Psychopharmacol*, 26:588–595.
- Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Ceconi D et al. (2003) Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry*, 64:451–458.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S et al. (2011) Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 378:1306–1315.
- Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M et al. (2009) Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord*, 11:76–81.
- Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM (1997) Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 58:470–478.
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S et al. (2010) A randomized add-on trial of an n-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 67:793–802.
- Evins AE, Demopulos C, Nierenberg A, Culhane MA, Eisner L, Sachs G (2006) A double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive donepezil in treatment-resistant mania. *Bipolar Disord*, 8:75–80.
- Erfurth A, Michael N, Stadtland C, Arolt V (2002) Bupropion as add-on strategy in difficult-to-treat bipolar depressive patients. *Neuropsychobiology*, 45 (Suppl 1):33–36.
- Fountoulakis KN (2012) Refractoriness in bipolar disorder: definitions and evidence-based treatment. *CNS Neurosci Ther*, 18:227–237.
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW et al (1991) Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 48:851–855.

- Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Walden J et al. (2007) A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 164:1242–1249.
- Garvey MJ, Hwang S, Teubner-Rhodes D, Zander J, Rhem C (1987) Dextroamphetamine treatment of mania. *J Clin Psychiatry*, 48:412–413.
- Gitlin M (2006) Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 11:227–240.
- Goldberg JF, Katherine EB, Carrie JE (2004) Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 161:564–566.
- González-Isasi A, Echeburúa E, Mosquera F, Ibáñez B, Aizpuru F, González-Pinto A (2010) Long-term efficacy of a psychological intervention program for patients with refractory bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res*, 176:161–165.
- Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC et al. (2003) Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*, 28:1374–1382.
- Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barocas A et al. (2012) Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 69:150–158.
- Inoue T, Nakagawa S, Kitaichi Y, Izumi T, Tanaka T, Masui T et al. (2006) Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: the relevance of unrecognized bipolarity. *J Affect Disord*, 95:61–67.
- Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, Hubbard B, Sekerke HJ (1972) Cholinergic reversal of manic symptoms. *Lancet*, 1:1236–1237.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA et al. (2002) The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59:530–537.
- Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, Cameiro RM, Weingarthner N, Marquardt AR et al. (2009) Bipolar I and II disorder residual symptoms: Oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33:94–99.
- Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A et al. (2003a) A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry*, 160:1651–1658.
- Keck PE, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K (2003b) Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*, 160:741–748.
- Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM et al. (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 67:626–637.
- Keck P, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus R, McQuade R, Forbes A (2007) Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*, 112:36–49.
- Keck PE Jr., McElroy SL (2001) Definition, evaluation, and management of treatment refractory mania. *Psychopharmacol Bull*, 35:130–148.
- Kelly T, Lieberman DZ (2009) The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS. *J Affect Disord*, 116:222–226.
- Kemp DE, Gilmer WS, Fleck J, Straus JL, Dago PL, Karaffa M (2007) Aripiprazole augmentation in treatment-resistant bipolar depression: early response and development of akathisia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31:574–577.
- Ketter TA (2008) Combination therapy versus monotherapy in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 69:e34.
- Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Culver JL, Alarcon AM (2006) Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry*, 18:169–172.
- Kora K (2014) Dirençli mani tedavisine yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 7(1):15-19.
- Kordy H, Krämer B, Palmer RL, Papezova H, Pellet J, Richard M, Treasure J (2002) Remission, recovery, relapse, and recurrence in eating disorders: conceptualization and illustration of a validation strategy. *J Clin Psychol*, 58:833–846.
- Koukopoulos A, Serra G, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Serra G (2012) The sustained mood-stabilizing effect of memantine in the management of treatment resistant bipolar disorders: findings from a 12-month naturalistic trial. *J Affect Disord*, 136:163–166.
- Lasser RA, Baldessarini RJ (1997) Thyroid hormones in depressive disorders: a reappraisal of clinical utility. *Harvard Rev Psychiatry*, 4:291–305.
- Levy NA, Janicak PG (2000) Calcium channel antagonists for the treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2:108–119.
- Lipsman N, McIntyre RS, Giacobbe P, Torres C, Kennedy SH, Lozano AM (2010) Neurosurgical treatment of bipolar depression: defining treatment resistance and identifying surgical targets. *Bipolar Disord*, 12:691–701.
- Macfadden W, Alphas L, Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C et al. (2009) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord*, 11:827–839.

- Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G et al. (2008) A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry*, 69:1237–1245.
- Malhi GS, Barch DM, Cashman E, Frye MA, Gitlin M (2012) The clinical management of bipolar disorder complexity using a stratified model. *Bipolar Disord*, 14 (Suppl 2):66–89.
- Menza M, Easton J, Flaum M, Frank D, Goldberg I, Michell M (1998) Approaches to the treatment of lithium-resistant mania. *Psychiatr Med*, 6:73–87.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M et al. (2007) Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 64:543–552.
- Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN et al. (2007) Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the systematic treatment enhancement program. *Arch Gen Psychiatry*, 64:419–426.
- Mukherjee S, Sackeim HA, Lee C (1998) Unilateral ECT in the treatment of manic episodes. *Convuls Ther*, 4:74–80.
- Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J (2000) Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. european valproate mania study group. *J Clin Psychopharmacol*, 20:195–203.
- Nierenberg AA, DeCecco LM (2001) Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl 16):5–9.
- Nierenberg AA, Wright EC (1999) Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 60 (Suppl 22):7–11.
- Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ et al. (2006) Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipose randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry*, 163:210–216.
- Oral TE (2014) Dirençli bipolar depresyon tedavisine yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry- Special Topics*, 2(1):20-23.
- Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Rush AJ, Keck PE et al. (2001) Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disord*, 3:259–265.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW et al. (2006) Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*, 189:124–131.
- Sachs GS (1996) Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am*, 19:215–236.
- Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W et al. (2006) Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*, 20:536–546.
- Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L et al. (2007) Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *New Engl J Med*, 356:1711–1722.
- Schaffer A, Levitt AJ (2005) Double-blind, placebo-controlled pilot study of mexiletine for acute mania or hypomania. *J Clin Psychopharmacol*, 25:507–508.
- Schaffer A, Zuker P, Levitt A (2006) Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord*, 96:95–99.
- Sharma V, Khan M, Corpe C (2008) Role of lamotrigine in the management of treatment-resistant bipolar II depression: a chart review. *J Affect Disord*, 111:100–105.
- Sheehan DV (2001) Attaining remission in generalized anxiety disorder: venlafaxine extended release comparative data. *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl 19):26–31.
- Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J (2009) Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar Disord*, 11:418–424.
- Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH et al. (1998) Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry*, 45:727–732.
- Smith LA, Cornelius V, Wamock A, Tacchi MJ, Taylor D (2007) Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*, 115:12–20.
- Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ (1999) Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*, 156:1164–1169.
- Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, Mackle M, Zhao J, Panagides J (2012) Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol*, 32:46–55.
- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL et al. (2004) Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry*, 184:337–345.

- Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN et al. (2009) The international society for bipolar disorders (ISBD) task force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 11:453–473.
- Tsai AC, Rosenlicht NZ, Jureidini JN, Parry PI, Spielmans GI, Healy D (2011) Aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar disorder: a critical review of the evidence and its dissemination into the scientific literature. *PLoS Med*, 8:e1000434.
- Van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyzer HJ et al. (2009) Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 70:223–231.
- Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, Carson WH Jr, Marcus RN, Sanchez R et al. (2008) Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 165:1316–1325.
- Weisler R, Dunn J (2003) P.2.150 Ziprasidone in adjunctive treatment of acute bipolar mania: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13:S344–45.
- Yatham LN (2004) Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 65 (Suppl 10):28–35.
- Yatham LN (2005) Atypical antipsychotics for bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 28:325–347.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M et al. (2013) 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 (2013) *Bipolar Disord*, 15:1–44.
- Yatham LN, Calabrese JR, Kusumakar V (2003) Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disord*, 5:85–97.
- Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B et al. (2010) A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*, 71:150–162.
- Zarate C Jr, Machado-Vieira R, Henter I, Ibrahim L, Diazgranados N, Salvadore G (2010) Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? *Harvard Rev Psychiatry*, 18:293–303.
- Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A et al. (2012) Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*, 71:939–946.
- Zomberg GL, Pope HG (1993) Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacology*, 13:397–408.

Elvan Özalp, Doç.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara; **Ersin Hatice Karslıoğlu**, Uzm.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

Yazışma Adresi/Correspondence: Elvan Özalp, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey.
E-mail: elvanozalp@yahoo.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

Çevrimiçi adresi / Available online: www.cappsy.org/archives/vol7/no4/

Geliş tarihi/Submission date: 12 Ocak/Jan 12, 2015 - **Çevrimiçi yayım/Published online** 9 Şubat/Feb 9, 2015
