

DERLEME

Bipolar Bozukluk-Manik Dönemin Akut ve İdame Tedavisi

Acute and Long Term Treatment of Manic Episodes in Bipolar Disorder

Murat İlhan ATAGÜN¹, Timuçin ORAL²¹İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye²Serbest Hekim, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Bipolar bozukluk erken ölüm ve engelliliğe sebep olabilen psikiyatrik bir bozukluktur. Yeni gelişmelere rağmen, tedavide kısmen başarı sağlanabilmekte ve yanıt yetersiz kaldığında yaşam kalitesi kaybı ortaya çıkabilmektedir. Günümüzde yaygın yaklaşım hastalığın belirtileri, hastanın tedavi geçmişi ve deneyimlerini birlikte göz önünde bulundurularak kişiye özel planlama yapılması biçimindedir. Bu yazında manik dönem tedavisinde antipsikotik ilaçlar, ve duygudurum dengeleyicilerin bilimsel çalışmalar ışığında etki/yan etkileri incelenmiş, kanıta dayalı tedavi kılavuzlarında yer alan basamaklı algoritmalar kısaca

incelenmiş ve yazının klinisyenlere yönelik güncel, özet bir kaynak olması hedeflenmiştir. Literatürde karma dönemler, psikotik belirtilerle ilgili gelişmeler olmakla birlikte kanıta dayalı tedavi seçeneklerinin hala kısıtlı olduğu görülmektedir. Duygudurum dengeleyicilerin etkilerinin uzun sürede ortaya çıkması ve ek tedavilere sıklıkla ihtiyaç duyulması ve antipsikotiklerin yan etkileri, kullanımlarını kısıtlayan faktörler olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle tedavi kararlarında klinisyenin tecrübesi ve hastanın tedavi öyküsü önemlerini korumaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: Mani, bipolar bozukluk, tedaviye direnç

ABSTRACT

Bipolar disorder is a disabling psychiatric disorder which causes premature death and loss of quality of life. Despite the developments, novel treatments are partially effective and insufficient responses to treatment may cause loss of quality of life. Contemporary approaches to treatment planning is done by taking current symptoms and personal treatment history of the patient into account and tailoring them to treatment for each patient, i.e. individualized treatment. In this article, effects and side effects of antipsychotics, mood stabilizers and sedative hypnotic medications are reviewed and presented briefly for clinicians. Although novel developments have been observed in the literature about

mixed states and psychotic symptoms, evidence based options are still limited. Efficacy of mood stabilizers may be prolonged and additional medications may also be needed frequently in patients, treated with mood stabilizers. Antipsychotics may cause several side effects and cannot be maintained for a long time in some of those patients. These factors may limit the use of mood stabilizers or antipsychotics. Therefore, the experience of the clinician and personal history of the patient still have importance in the procedure.

Keywords: Mania, bipolar disorder, treatment resistance**Cite this article as:** Atagün Mİ, Oral T. Bipolar Bozukluk-Manik Dönemin Akut ve İdame Tedavisi. Arch Neuropsychiatry 2021; 58:(Ek 1):24-30.

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) manik ve depresif duygudurum dönemleri görülen bir psikiyatrik bozukluktur. Duygudurum değişimleri önceden tahmin edilemeyen düzensiz ve dağınık dönemler halinde ortaya çıkmaktadır. Mani ve depresyon dönemlerinin sıklığı ve seyri her vakada değişiklik gösterebilir, çevresel faktörler ve hastaların yatkınlıkları belirleyici olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yaşam boyu görülme sıklığının %2,4, bir yılda görülen yeni vaka sıklığının %1,4 oranlarında olduğu bildirilmiştir (1). Bipolar spektrum bozuklukları arasında BB tip 1 (BB-1), tip 2 (BB-2), siklotimik bozukluk ve başka türlü tanımlanamayan BB yer almaktadır (2). Depresif belirtiler ve dönemler daha sık görülmeyle birlikte, tanı için manik dönemler belirleyicidir. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) Tanı ve İstatistik El Kitabının son sürümünde (DSM-5) tanımlandığı şekliyle manik dönemlerde hastalar coşkun ya da iritabl duygudurum, hiperaktivite, konuşma hızında ve miktarında artış, fikir uçuşması, benlik saygısında artış, uyku ihtiyacında azalma, dikkatin kolayca dağılabilmesi ve riskli etkinliklere karşı ilgi duyma

gibi belirtiler göstermektedirler. Tedavi edilmemesi durumunda bir manik dönem 4–13 ay sürebilmektedir. Sıklık bakımından belirtiler, konuşma hızında artış (%98), konuşmada artış (%89), aktivite artışı (%87), uyku ihtiyacında azalma (%81), cinsel etkinlikte artış (%57), aşırı para harcama (%55) şeklinde sıralanmaktadır (3). Bununla birlikte, çeşitli kaynaklarda sık yer almasına ve günlük klinik görüşmelerde sık söz edilmesine karşın "aşırı para harcama" bir tanı ölçütü olarak yer almamaktadır.

Hipomani, tanı kriterleri göz önünde bulundurulduğunda mani belirtilerinin sosyal ve mesleki işlevselliği daha az etkilenen bir formu olarak tanımlanmaktadır (2). Ayrıca DSM-5 tanı kriterlerinde manik dönemle hipomanik dönem arasındaki diğer bir fark süre kriterindedir. Mani için 1 hafta süre, hipomani için 4 gün süre (her iki tanıda hastaneye yatış olması durumunda süre kriteri geçersiz kalmaktadır) gereklidir. Ancak yine de, hipomaninin de uzun sürmesi, sık tekrarlama gibi durumlarda işlevsellik olumsuz etkilenebilir. DSM-IV'ten DSM-5'e geçişte hipomani tanımı

bakımından değişim aktivite ve enerji artışının iki ana belirtiden biri haline gelmesidir. Ayrıca ilaç veya tedavilerin etkisiyle ortaya çıkan hipomanik dönemlerin bipolar bozukluk tanısı için yeterli olabileceği notu da eklenmiştir. BB-I'de de hipomanik ve manik dönemler görülebilmektedir. BB-II hastalarında manik dönem görülmemekte, yalnızca depresif ve hipomanik dönemler görülmektedir. Küçük bir grup BB-1 hastasında da yalnızca manik dönemler görüldüğü (unipolar mani) bildirilmiştir (4, 5). Klinikte mani dönemleri, hafif bilişsel ve duygudurum belirtileri görülen hastalardan, ciddi davranışsal organizasyon bozuklukları gösterenlere kadar farklı görünümde ortaya çıkabilmektedir. Bu belirtilerin hafif olması durumunda, örneğin hipomanik dönemlerde, üretkenlik artışından söz edilebilmektedir. Mani döneminde hastalığın kontrolden çıkması, kişinin kendisi ve toplum için tehlike oluşturabilecek durumların ortaya çıkmasına yol açabilir. Özellikle kendini yaralama davranışı, kişinin olağan yaşantısına uymayan cinsel davranışlar, gelişigüzel ve gereksiz para harcama, aşırı aktivite ve riskli davranışlar gibi ciddi sonuçlar doğurma olasılığı olan durumlar, kişinin çevresini ve klinik çalışanlarını tedirgin edebilmektedir. Bu riskli durumlara karşı tedbirli olmak amacıyla hastalar, hasta yakınları ve hekimler manik dönemlere karşı daha fazla önlem alma eğilimindedirler; dolayısıyla BB'nin belirtisiz dönemlerindeki tedavi seçiminin maniyeye karşı koruyuculuğu daha fazla hedeflediği söylenebilir (6). Öte yandan, bu şekilde düzenlenen görece ağır tedavi rejimlerinde tedaviye uyum da nispeten daha düşük olmaktadır. Bu nedenle tedavi hedeflerinin en baştan belirlenmesi önem kazanmaktadır. Tedavi hedefleri arasında akut mani ve depresyon dönemlerinin tedavi edilmesi, akut tedavi sırasında diğer uca kaymanın önlenmesi, düzelleme (remisyon) dönemlerinde depresyonun (relaps) engellenmesi, intihar davranışı ve sosyal uyumu etkileme potansiyeli olan davranışların önlenmesi yer almaktadır. Tedavinin belirlenmesinde ayrıca duygudurumda oynaklık (labilite), disforik manide olduğu gibi karma belirtiler, hızlı döngülü seyir, diğer uçlara kayma öyküsü, geçmişte geçirilen dönem sayısı, eşlik eden psikotik belirti olup olmaması, alkol madde kullanımı öyküsü, psikiyatrik ve bedensel eş tanılar gibi özellikler de etkili olabildiğinden (7, 8) bu faktörlerin değerlendirilmesi önemlidir.

Tedaviye yanıt, tedaviye direnç, düzelleme ve iyileşme (recovery) gibi tanımlamalar tedaviyle ilgili olarak sık kullanılan kavramlardır (9, 10). Manik dönemlerin şiddetinin değerlendirilmesinde Türkçe geçerlik ve güvenilirliği de yapılmış bulunan Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) yaygın biçimde kullanılmaktadır (11). Tedavi yanıtı 8-10 haftalık bir tedavi sürecinde bu ölçekten alınan puanlarda "%25'in altında, %25-49, %50-74, %75-100 arasında azalma" gibi ifadelerle değerlendirilir. Tedavi sürecinde YMDÖ puanları gerilerken depresyon ölçeklerinden alınan puanlar da takip edilmelidir. Diğer taraftan 8-10 haftalık bir tedavi süresi sonunda YMDÖ puanında %25'ten az veya hiç düşme olmaması tedaviye direnç olarak kabul edilmektedir. Düzelleme ölçek toplam puanının beş ve altında kalması olarak tanımlanmaktadır. Belirtilerin tamamen ortadan kalkması veya düzelleme sonrasında en az iki hafta boyunca en çok iki belirti görülmesi de iyileşme olarak tanımlanmaktadır (10, 12).

Tedavide öncelikle içgörü ve hastanın tutum olarak iş birliği içinde olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ayrıca tedavi reddi, şiddete eğilim, dürtüsellik ve kontrolsüz davranışlar, gibi riskli ve acil müdahale gerektiren durumlar açısından değerlendirme yapılmalıdır. Riskli durumlar ve hastanın iş birliği içinde olmaması hastaneye yatırılmayı ve daha hızlı sonuç alınacak tedavilerin tercih edilmesini gerektirir. O sırada kullanıcıya ise antidepressan ilaçların kesilmesi, alkol-madde kullanımına engel olunması, tiroid hormonu alan hastalarda düzey tetkikinin yapılması gibi genel önlemler alınmalı, tedavi bundan sonra düzenlenmelidir. Manik dönemin fizyopatogenezinde dopaminerjik nörotransmisyonun aşırı hale gelmesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu düşünce D2/D3 reseptörlerinin aktivitesinin düzenlenmesiyle manik dönemin düzelmeye ve dopaminerjik reseptörlerin aşırı bloke olmalarıyla duygudurumun depresif yöne kayması gibi gözlemlerden kaynaklanmıştır (13). Diğer taraftan

daha sonra yapılan araştırmalarda dopaminerjik hücrelerin kendiliğinden (intrinsic) etkinlikleri bakımından ve dopaminerjik hücrelerde hiperdopaminerjik/hipodopaminerjik durumlar gözlenmemiştir. Bipolar bozukluğun manik döneminin tedavisinde duygudurum dengeleyiciler (lityum, valproik asit, karbamazepin), antipsikotikler, hipnosedatifler, elektrokonvülsif tedavi (EKT), vagal sinir uyarımı, transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) gibi terapötik nöromodülasyon tedavileri, psikososyal girişimler ve psikoterapötik yaklaşımlar gibi uygulamalar bulunmaktadır. Yazının devamında bu tedaviler ve kullanımlarından bahsedilecektir (9, 10).

AKUT MANİ DÖNEMLERİNİN TEDAVİSİNDE DUYGUDURUM DENGELİYİCİLER

Tek ilaç olarak ya da kombine tedaviler içinde duygudurum dengeleyiciler (DD) akut mani tedavisinde kullanılabilmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) lityum ve valproatın akut mani endikasyonu ile kullanımını onaylamıştır. Duygudurum dengeleyiciler içinde lityum (Li) ve antikonvülsanlardan karbamazepin ile valproat mani tedavisinde kullanılabilen ilaçlardır. Lamotrijin, topiramet, gabapentin ve okskarbazepinin ise profilaksizde ve manik dönemlerin tedavisinde etkili olmadığı bilinmektedir (14). Bunlar arasında yalnızca lamotrijinin depresif dönemlerin engellenmesinde profilaktik etkisi söz konusudur.

Yan etkilerden ve ilaç etkileşimlerinden kaçınabilmek amacıyla duygudurum dengeleyicilerin mümkün olduğunca tek ilaç olarak kullanılmaları önerilmektedir. Diğer taraftan manik dönemlere karşı koruyuculukları yüksek olmasına rağmen, akut etkileri geç başladığı için tek ilaç olarak kullanılmaları durumunda akut mani dönemleri uzayabilmekte ve riskli durumlar oluşabilmektedir. Bir istisna olarak, valproat hızlı titrasyon ve yükleme dozu uygulaması sayesinde daha hızlı etki başlangıcı avantajı sağlayabilir. Bu yüzden duygudurum dengeleyicilerin maninin akut tedavisinde, özellikle riskli ve acil durumlarda tek ilaç olarak kullanılmaları önerilmemektedir (14, 15). Öte yandan, hafif ve orta şiddetli dönemlerde, hastanın yakından izlenmesi kaydıyla, mani tedavisinde tek ilaç olarak kullanılmaları mümkündür. Psikotik belirtiler, riskli davranışlar, yetersiz tedavi uyumu gibi durumlarda duygudurum dengeleyicilerin antipsikotiklerle birlikte kullanılması gerekir. Diğer yönden, maniyi takiben depresyon ortaya çıkması riskini azaltmak açısından antipsikotiklere göre daha iyi bir seçenek oluştururlar.

Lityum, bu grupta en sık kullanılan ilaç olarak göze çarpmaktadır. Lityumun, tek ilaç olarak plaseboyla karşılaştırıldığı tüm çalışmalarda, akut mani tedavisinde plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (16). Antipsikotiklerle kombine edilmesi tedaviyi hızlandırmakta ve maninin kontrol altına alınabilmesini kolaylaştırmaktadır; ancak, çoklu ilaç kullanımı durumunda, uzun dönemde hastaların tedavide kalma olasılığının belirgin biçimde düşmesi nedeniyle antipsikotiklerin mümkün olduğunda erken kesilerek tek başına lityumla devam edilmesi önerilmektedir (17). Birinci kuşak antipsikotikler, özellikle de haloperidol lityumla bir arada kullanıldığında yan etkilerde belirgin artış olabildiği için birlikte kullanılmaları önerilmemektedir. Lityum tek ilaç olarak kullanılıyor ve uyku ihtiyacında azalma, aşırı aktivite artışı, anksiyete ve ajitasyon gibi belirtiler ön plana çıkıyor ise, bunların kontrol edilmesi için benzodiazepinler denenebilir ve hasta yarar görüyor ise 7-10 gün düzenli olarak kullanılabilirler (18). Bazı tedaviye dirençli ve hızlı döngülü hastalarda da tiroid beziyle ilgili sorunlar tespit edilebilmektedir; bu hastalarda lityuma tiroid hormonu eklenmesinin lityumun etkililiğini artırdığı belirtilmektedir (19).

Lityum başlanmadan önce tam kan sayımı, tiroid hormonları, böbrek ve karaciğer işlevlerini içeren biyokimyasal tetkikler yapılmalı, elektrokardiyogramla kalp ritmi değerlendirilmelidir. Kararlı kan düzeyine ulaşma süresi, yaklaşık beş yarılanma ömrü olarak tanımlandığı için bu lityum için 5-6 gün civarındadır. Genellikle 300-600 mg/gün dozunda başlanmakta ve hastadan hastaya değişimle birlikte ortalama 600-1500

mg/gün dozlarında kullanılmaktadır. Yaş, cinsiyet, böbrek işlevleri, genel tıbbi durum, hastanın lityuma cevabı gibi etkenler doz ve serum düzeyi için belirleyici olabilecek faktörler arasındadır. Manik dönem sırasında serum lityum düzeyinin 0,8-1,2 mEq/L olması önerilmektedir. Terapötik aralığın bu üst sınırı bazı hastalar için rahatsızlık verici olabilir; bu durumda bu hastaların daha düşük dozlarda kullanmaları önerilir. Klasik bilgi olarak lityumun öforik manide daha etkili olduğu kabul edilmektedir. Cilt, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, tiroid, paratiroid ve böbrek üzerinde yan etkilere neden olabilmekte, nörolojik yan etkiler de ortaya çıkarabilmektedir. Profilakside kullanıldığında intihar girişimlerini ve mortaliteyi azaltmaktadır. Fakat terapötik aralığının dar olması, etkisinin yavaş başlaması, olası yan etkileri ve hastaların tedavi katılımının düşük olması lityumun kullanımını kısıtlayan en önemli dezavantajlardır (16).

Valproat, akut mani tedavisinde, tek ilaç olarak plaseboya göre anlamlı derecede üstün (0,55 etki büyüklüğü ve 0,25-0,86 güven aralığı) ve randomize çalışmalarda lityum kadar etkili bulunmuştur (20, 21). Ayrıca eşlik eden alkol madde kullanımı ve nörolojik hastalık varlığında, karma dönem, hızlı döngülülük, iritabl mani gibi bazı dönem özellikleri olan hastalarda daha etkin olduğu gözlenmiştir (7). Ayrıca antipsikotiklerle birlikte kullanıldığında, valproatın antipsikotik dozlarının daha düşük olabilmesine, tedaviye hızlı yanıt alınmasına ve tedavi sonunda daha iyi sonuçlar alınmasına olanak sağladığı bildirilmiştir (22). Tedaviye yanıtız ve dirençli bazı hastalarda valproatın lityumla birlikte kullanılması da mümkündür ve bazı hastalarda iyi yanıt alınabilmektedir; ancak, yan etkilerin belirginleştiği kişilerde mümkün olduğunca kısa süre kullanılarak kombinasyon tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir. Valproat, bağırsaktan hızla emilir ve ilk dört saat içinde kanda tepe düzeyine ulaşır. Valproik asitin yarı ömrü kısa olduğundan, sodyum valproat ile kombine edilen uzatılmış salınımlı form daha yaygın kullanılmaktadır. Karaciğerde glukuronize edilir ve böbrekten atılır. Hepatotoksisiteye yol açabildiği, kan amonyak düzeylerini yükseltebildiği bilinmektedir. Karaciğerle ilgili bir sorun olması durumunda amonyak düzeyleri belirgin artarak ensefalopatiye yol açabilir. Ayrıca, pankreatit riski oluşturduğundan pankreatik enzimlerin izlenmesi de önerilmektedir. Kadınlarda hirsutizm, polikistik over sendromu gibi yan etkiler ortaya çıkarabilmekte, kilo alımı, tremor ve saç dökülmesine sebep olabilmektedir. Bipolar bozukluk için terapötik aralığı 50-120 mcg/ml olarak belirlenmiştir. Hastalar arasında değişkenlik göstermekle birlikte, ortalama 1000-2500 mg/gün dozunda kullanıldığında bu aralıkta bir kan düzeyi elde edilmektedir. Lityuma göre antimanik özelliği daha hızlı ortaya çıkabilmektedir. Parenteral formu bulunmaktaysa da, psikiyatrideki kullanımı oldukça sınırlı kalmıştır ve parenteral form için olan endikasyonlarda genellikle parenteral formu olan antipsikotikler tercih edilmektedir (23).

Karbamazepin akut mani tedavisinde tek ilaç olarak kullanıldığında plaseboya göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur (24) ve FDA tarafından akut mani tedavisindeki kullanımı onaylanmıştır. Karbamazepinin lityum (25, 26) ve antipsikotiklerle (27) karşılaştırıldığı çalışmalarda, etki bakımından fark bulunmamıştır. Bununla birlikte birçok rehberde karbamazepine ilk sıra önerileri arasında yer verilmemektedir. Bunun en önemli nedeni etkiyle ilgili bir sorun olması değil, karbamazepinin ciddi yan etkileridir. Ancak özellikle kadınlarda karbamazepine başvurulması gereken durumlar sık ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle kullanım sıklığı azalmış olsa da ortadan kalkmamıştır. Ayrıca antipsikotiklerle kombinasyonda da oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (28). Karaciğerde sitokrom enzimleri tarafından metabolize edildiği ve hepatotoksisite potansiyeli de olduğu için karbamazepine başlamadan önce karaciğer işlevleri kontrol edilmelidir. Ayrıca kemik iliğini baskılama potansiyeli sebebiyle, ilaca başlamadan evvel ve sonrasında düzenli aralıklarla tam kan sayımı yapılmalıdır. Teratojenite riski, hiponatremi, cilt üzerindeki yan etkileri ve Stevens Johnson Sendromu gibi önemli yan etkileri gebelikteki kullanımının kısıtlanmasına neden olmuştur. Ortalama 400-1200 mg/gün dozunda kullanılması ve serum ilaç düzeyinin 4-12

mcg/mL aralığında olması önerilmektedir. Daha az kilo alımına sebep olması, eşlik eden nörolojik hastalıklarda kullanılabilmesi ve madde kullanım bozukluklarında daha etkili olması avantajları arasında yer almaktadır; ama karmaşık ilaç etkileşimlerinin olması ve ciddi yan etkileri kullanımının belirgin biçimde azalmasına neden olmuştur (24, 25).

AKUT MANİ DÖNEMLERİNİN TEDAVİSİNDE ANTİPSİKOTİKLER

Antipsikotikler, duygudurum bozukluklarındaki bazı belirtilerin kontrol edilmesinde ve ayrıca duygudurum dengeleyici olarak kullanılabilirler (29). Haloperidol ve klorpromazin birinci kuşak antipsikotikler içinde, akut mani tedavisinde etkili oldukları gösterilmiş ajanlardır (30). Klorpromazin akut mani tedavisinde endikasyon alan ilk ajandır. Birinci kuşak antipsikotikler dopamin reseptörlerini ortalama %70-80 gibi yüksek bir oranda bloke ettikleri için potent oldukları kabul edilir ve bu özellikleri sayesinde de daha hızlı etki gücüne sahiptirler fakat somnolans ve ekstrapiramidal yan etkiler sık görüldüğü için uzun dönemde kullanımları kısıtlıdır. Günümüzde, daha çok tedavinin başlangıç döneminde hızlı sonuç alabilmek amacıyla, özellikle de ajitasyon ve taşkın davranışların hızla kontrol edilmesinin gerektiği durumlarda tercih edilmektedirler. İkinci kuşak antipsikotiklerin dopamin reseptörlerini ortalama %50-60 gibi görece daha düşük oranda bloke etmesi sebebiyle ekstrapiramidal yan etkiye neden olma olasılığı daha düşüktür. Kilo alımı ve somnolans gibi yan etkilerle yeterince baş edilebilirse birinci kuşak ilaçlardan daha uzun süre kullanılabilirler. Uzun dönemde bu ilaçlarla tedavi gören hastaların yaşam kalitesinin belirgin olarak arttığı iddia edilmektedir (31). Diğer taraftan da, metabolik yan etkiler ikinci kuşak antipsikotik ilaçların kullanımlarını kısıtlamakta ve daha kısa süre kullanıma sebep olmaktadır. Şiddetli ve psikotik belirtilerin eşlik ettiği olgularda sağladıkları yarar, uzun etkili parenteral kullanıma uygun formlarının bulunması ve diğer uca kayma riskinin daha az olması, akut mani tedavisinde genel olarak antipsikotik ilaçların, özellikle de ikinci kuşaktakilerin sağlayabilecekleri avantajlar olarak göze çarpmaktadır. Birçok ajan benzer biçimde metabolik yan etkiler neden olduklarından, açlık kan glukoz ve lipit düzeyi, tam kan sayımı, üre ve elektrolitler, karaciğer, böbrek ve tiroid hormon testleri, kan basıncı, nabız, kilo, beden kitle indeksi, göbük çevresi, prolaktin düzeyi, elektrokardiyogram ve mümkünse plazma ilaç düzeyleri izlenerek kullanılmaları önerilir.

Olanzapin, risperidon, ketiyapin, ziprasidon, aripiprazol ve asenapin tek ilaç olarak veya duygudurum dengeleyicilerle birlikte kullanıldıkları kontrollü çalışmalarda plaseboya göre üstün bulunmuş ikinci kuşak antipsikotik ajanlardır (7, 15, 32, 33). Akut manik dönem tedavisinde olanzapin, risperidon, ketiyapin, aripiprazol ve asenapin FDA tarafından onaylanmıştır. Ayrıca sürdürüm döneminde olanzapin, aripiprazol, ketiyapin ve ziprasidonun tek ilaç olarak kullanımı da onaylanmıştır. Olanzapin, risperidon ve ketiyapine sürdürüm döneminde duygudurum dengeleyicilerle birlikte kullanım için de onay verilmiştir. Rastgele kontrollü çalışmaların meta-analizlerinde olanzapin, risperidon ve haloperidol duygudurum dengeleyicilere ve diğer antipsikotiklere göre anlamlı derecede üstün bulunmuşlardır (32, 34). Bu bilgiler, tedavinin uzun dönemde etkili ve istikrarlı biçimde sürdürülebilmesi bakımından önem taşımaktadır. Mani dönemlerinin tedavisinde, olanak varsa antipsikotiklere önce düşük dozlarda başlanıp zamanla yanıt ve yan etkilere göre doz artışı yapılmalıdır. Örneğin risperidon 2-4 mg/gün, paliperidon 6-9 mg/gün, olanzapin 5-10 mg/gün, ketiyapin 300-600 mg/gün, aripiprazol 5-10 mg/gün dozunda başlanmalı ve ihtiyaca göre zaman içinde doz artışı yapılmalıdır. Yeni antipsikotiklerden kariprazin 2-4 mg/gün dozunda mani dönemi için güçlü ama depresif dönem tedavisinde de etkili ve güvenilir bulunmuştur (35, 36). Karma özellikler gösteren mani dönemlerinin tedavisinde ise aripiprazol, asenapin, kariprazin, olanzapin, risperidon ve ziprasidon önerilmektedir (37).

Tedavi reddi olan ve ilaç kullanmak istemeyen hastalar için akut etkili parenteral antipsikotik ilaçlar tercih edilmektedir. Örneğin bir defada 5-10 mg haloperidol kas ya da nadiren damar içine, 25 mg klorpromazin kas içine, 50 mg züklopentiksol kas içine uygulamada akut etkili, parenteral formu olan birinci kuşak antipsikotiklerdir. Akut ekstasyon, ajitasyon, deliryum gibi hastayla iletişimin mümkün olmadığı ve/veya tedavinin hastanın rızası dışında uygulandığı durumlarda kullanılmaktadırlar. Nöroleptik malign sendrom riskinin yüksek olması ve ekstrapiramidal yan etkilerin sık görülmesi sebebiyle bu uygulama şeklinin mümkün olduğunca kısa tutulması ve mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçilmesi önerilmektedir.

Tedaviye katılımın düşük olması ya da hastanın tercih etmesi durumunda uzun etkili formu olan parenteral uygulamalar da yapılmaktadır. İki haftada bir flupentiksol dekanat 20 mg, züklopentiksol 200 mg veya dört haftada bir 50-100 mg haloperidol dekanat bu tür birinci kuşak antipsikotiklerdir. Birinci kuşak antipsikotiklere has yan etkiler uzun etkili formlarda da görülebildiği için dikkatle kullanılmaları gerekir. İki ila dört haftada bir uygulanan 150, 210, 300, 410 mg olanzapin pamoat, iki haftada bir uygulanan 25, 37,5, 50 mg parenteral risperidon, ayda bir 75, 100, 150 mg, üç ayda bir 175, 263, 350, 525 mg dozlarında uygulanan paliperidon palmitat ile ayda bir 400 mg olarak kas içine enjekte edilen aripiprazol uzun etkili formu olan ikinci kuşak antipsikotiklerdir. Olanzapinin pamoatta görülebilen ve "enjeksiyon sonrası sendromu" adı verilen özgün klinik tablo bu preparatın kullanımını önemli ölçüde kısıtlamıştır. Bu tabloda sedasyon, ajitasyon, konfüzyon, ajitasyon ve anksiyete görülebilmektedir ve bundan kaçınabilmek amacıyla hastanın enjeksiyon sonrası 2-4 saat sağlık merkezinde izlenmesi önerilmektedir. Risperidon uzun etkili enjeksiyonu ise etkili ve oldukça yararlı olmasına karşın, başlangıçta ilaç moleküllerinin kanda çözünür hale geçmeleri ve ilacın kanda kararlı bir etki düzeyine erişmesi için 4-6 hafta zamana ihtiyaç göstermesi nedeniyle etkide gecikmeye sebep olmaktadır. Paliperidon palmitat ve aripiprazol görece daha hızlı etki etmektedir, paliperidon aripiprazolden de hızlı etki eder. Uzun etkili formu olan ilaçların kullanımında, etki ve yan etkilerin bir süre oral tedaviye değerlendirilmeleri sonrasında uzun etkili formun uygulaması, elde edilen etkinin sürekliliğinin sağlanması açısından en uygun yöntem olacaktır.

Yukarda söz edilmeyen bir diğer ikinci kuşak antipsikotik ise aslında dirençli olguların tedavisinde önemli bir seçenek olan klozapindir. Dirençli bipolar bozukluk hastalarında (38), karma özellikler gösterenlerde (39) ve hızlı döngülü olanlarda (40) klozapin etkili bulunmuştur. Bipolar bozukluğun diğer dönemlerinde de oldukça etkili olması sebebiyle, kaymaya sebep olmadan etkili biçimde akut dönemlerin tedavisinde ve sürdürümde kullanılabilmesi, yani aslında klozapinin bir duygudurum dengeleyici olarak da kullanılabilmesi öne sürülmüştür (41); ancak ciddi yan etkileri pratikte yaygın kullanımını engellemektedir. Valproatla birlikte daha kolay kullanılabilmesi ve oldukça yararlı olmakta, karbamazepinle birlikte kullanıldığında hematolojik yan etki riskinin daha da artabileceği vurgulanmaktadır (42).

AKUT MANİK DÖNEM TEDAVİSİNDE DİĞER SEÇENEKLER

Topiromat (43), gabapentin ve okskarbazepin (44) gibi antikonvülanlarla ilgili olarak yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte genel izlenim bu ilaçların akut manik dönemlerin tedavisinde anlamlı derecede etkili olmadıkları yönündedir. Elektrokonvülsif tedavi, deliryumlu/konfüze manik dönemlerde (ateş, dehidratasyon ve otonom disfonksiyon gibi belirtiler eşlik edebilir), tedaviye dirençli hastalarda ya da kontrol edilemez ajitasyon ve ekstasyon durumlarında kullanılacak bir seçenektir. Allopürinol, ekleme tedavisi olarak kullanıldığı rastgele, kontrollü çalışmalarda plaseboya kıyasla anlamlı derecede üstün bulunmuştur (45). Tamoksifenin de hem tek ajan

olarak hem de duygudurum dengeleyicilere eklenerek kullanıldığında mani dönemlerinin tedavisinde plaseboya göre üstün bulunduğu bildirilmiştir (46). Benzer biçimde medroksiprogesteronun duygudurum dengeleyicilere ek olarak kullanıldığı çalışmalar vardır ancak kullanılması önerilmemektedir (15). Yakın zamanda yapılmış bir araştırmada lityum ve risperidona melatonin eklenmesi durumunda hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri görülmüştür (47). Ayrıca, intranazal olanzapin (INP105) ve deksmedetomidin film (BXCL501) çalışılmakta olan ve akut ajitasyonların kontrolünde umut vaat eden yeni ajanlar olarak değerlendirilmektedirler (44). Diğer tedavilerin yanı sıra folik asit eklemesinin de mani tedavisinde yararlı olabileceğine ilişkin bilgiler de bulunmaktadır (48). Manik dönemlerde magnezyumun ajitasyonu azalttığı, triptofanın belirti şiddetini azalttığı ve hızlı döngülü manik dönemdeki hastalarda tedaviye kolin eklenmesinin olumlu etkiler ortaya çıkardığı da iddia edilmektedir ancak omega 3 yağ asitlerinin manide depresyonda olduğu kadar etkili olmadıkları bildirilmiştir (46).

Manik dönemlerde elektrokonvülsif tedavi (EKT) etkilidir ancak invazif bir işlem olması ve bellek üzerine olumsuz yan etkileri (49) kullanım endikasyonlarını sınırlandırmaktadır. EKT endikasyonları arasında hızla kontrol edilmesi gereken taşkın davranışlar, katatonik belirtiler, mevcut tedaviye direnç ve gebelik ya da yaşlılık gibi ilaç kullanımını kısıtlayan sebepler bulunmaktadır (50, 51). Daha az invaziv olan tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyarımın (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: rTMS) manik dönemlerin tedavisinde başarılı bulunduğu (52, 53) ve bulunmadığı (54) çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmaların farmakolojik tedavilere ekleme olarak rTMS uygulanması yoluyla yapılmış olmaları karıştırıcı bir faktör olabilir. Ayrıca çalışmalar arasındaki yöntemsel farklılıklar da bu karmaşık sonuçların nedeni olabilir. Örneğin araştırmalarda uygulama bölgesiyle ilgili farklılıklar dikkat çekmektedir ve rTMS uygulamasındaki bölge farklılıkları, farklı etkiler ortaya çıkarabilmektedirler. Bu sebeple daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde transkraniyal direk akım uyarımı (transcranial Direct Current Stimulation: tDCS) ile ilgili yalnız bir vaka bildirimini tespit edilmiştir (55). Yine de bipolar bozukluğun diğer dönemlerinde yapılan çalışmalarda tDCS'nin umut vaat ettiği bildirilmektedir (56).

GÜNCEL TEDAVİ KILAVUZLARINDA AKUT MANİK DÖNEM TEDAVİSİ İÇİN ÖNERİLER

Basamaklı tedavi algoritmaları dirençli ve zor hastaların idaresinde klinisyenler için rehber niteliğindedirler. Tedavi kılavuzları hazırlanırken literatür sistematik olarak gözden geçirilmekte ve mevcut kanıtlar derlenmektedir. İlaçların etkinlikleriyle ilgili kontrollü çift kör çalışmalar birincil, açık desenli, kontrollü olmayan çalışmalar ikincil, olgu serileri üçüncül düzeyde kanıt olarak değerlendirilmekte, hakkında birincil veya ikincil derecede kanıt olmayan ajanlar için vaka bildirimleri ve uzman değerlendirmeleri de dikkate alınabilmektedir (Tablo 1). Burada amaç, hazırlanacak olan basamaklı, sistematik öneriler silsilesinde mevcut ilaçların kanıt düzeyine göre sıralanmasıdır. Öte yandan, hekimlerin ilaç seçiminde geçmiş tedavi deneyimleri, ilaç etkileşimleri, yan etkiler ve ilaca uyum gibi birçok nokta da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle oldukça etkili olduğu bilinen ajanlar yan etkileri nedeniyle öneri algoritmasında alt sıralara alınabilmektedir. Tedavi kılavuzları mevcut literatür ışığında öneride bulunmakta oldukları için EKT, TMS gibi tedavi yöntemleriyle araştırma yapmanın zorlukları ve araştırmalardaki hata olasılıkları, bu yöntemin kısıtlılıkları olarak göze çarpmaktadır. Tıbbi uygulamada son karar hekim tarafından verilmektedir (Tablo 1).

Son beş yıl içinde bipolar bozukluğun tedavisi için çok sayıda kılavuz yayınlanmıştır (10, 14, 15, 33, 57). Nesnel ölçütlere göre hazırlandıkları için de beklenebileceği üzere aralarında büyük benzerlikler bulunmaktadır. Yalnızca yan etkilere ve tedaviye uyumu etkileyen faktörlere yaklaşım ya da yayınlandığı tarihteki literatür verilerine göre sıralamalarda bazı değişiklikler olabilmektedir. Bazı kılavuzlarda mani döneminin tedavisi

Tablo 1. Basamaklı öneri listesi

Basamak	Öneri	Tedavi
Birinci basamak	Bedensel muayene ve tetkik yapılmalı, tetikleyici faktörler değerlendirilmeli, antidepresan kullanıyorsa kesilmeli, acil durumlar değerlendirilmeli, varsa önlem alınmalı	Tek ilaç ketiyapin, risperidon, valproat, lityum; acil durum varsa olanzapin, haloperidol
İkinci basamak	Tedaviye uyum değerlendirilmeli, ilk basamakta yeterli dozda ve sürede ilaç alınmasına rağmen yanıt yoksa ikinci basamağa geçilmeli	Tek ilaç olanzapin, haloperidol, karbamazepin; DD ile birlikte olanzapin, aripiprazol, haloperidol, ketiyapin, risperidon, paliperidon
Üçüncü basamak	Tedaviyi zorlaştırabilecek etkenler değerlendirilmeli, özgeçmiş ve soygeçmiş ayrıntılı incelenmeli	Farmakolojik tedavilere ek olarak elektrokonvülsif tedavi; karma özellikler gösteren hastalarda ziprasidon
Dördüncü basamak	Kanıt düzeyi düşük tedaviler değerlendirilebilir, önceki basamaklarda önerilen ilaçlar denenebilir	Klorpromazin, pimozid, tamoksifen, allopürinol

Tablodaki öneriler, ilaçların etki ve yan etki profilleri göz önünde bulundurularak oluşturulmuştur. DD: duygudurum dengelleyici

Tablo 2. Son 10 yıl içinde yayınlanmış bipolar bozukluk tedavi kılavuzlarında manik dönem tedavisinde kullanılan tedaviler için kabul edilen kanıt düzeyleri ve öneri sıralamaları

	CANMAT		WFSBP*		CINP	RANZCP
	KD	ÖS	KD1	ÖS2	KD	KD
Lityum	1	1	F/F	3/5	2	1
Valproat	1	1	C/F	4/3	1	1
Karbamazepin	1	2	C/F	4/-	4	1
Risperidon	1	1	C/E	4/4	1	1
Ketiyapin	1	1	E/C	3/2	1	1
Olanzapin	1	2	A/A	2/3	2	1
Aripiprazol	1	1	B/F	3/-	1	1
Paliperidon	1	1	B/E	3/-	-	2
Kariprazin	1	1	C/F	4/-	-	-
Asenapin	1	1	E/F	4/-	1	2
Ziprasidon	1	2	C/F	3/4	-	1
Haloperidol	1	2	C/E	4/-	2	1
Elektrokonvülsif tedavi	3	2	F/C	4/-	4	-

KD: Kanıt Düzeyi, ÖS: Öneri sıralaması, CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Disorders, WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry, CINP: International College of Neuropsychopharmacology, RANZCP: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. *Karma özellikler gösteren manik dönemler, A: Kontrollü çalışmalardan elde edilmiş açık kanıt, B: Kontrollü çalışmalardan elde edilmiş açık olmayan kanıt, C: Kontrollü olmayan çalışmalardan elde edilmiş kanıt, D: Çelişkili bilgiler, E: Olumsuz kanıt, F: Yetersiz bilgi; 1 Monoterapi / kombinasyon; 2 Akut manik karma dönem tedavisi / Manik karma dönemlerin önlenmesi.

için yapılmış olan öneriler, benzer ve ayrışan özellikleriyle Tablo 2'de özetlenmiştir. Güncel Kanada tedavi algoritmasında (CANMAT) (14) akut mani tedavisinde ilk sıra önerisi olarak lityum, ketiyapin, valproat, asenapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon ve kariprazin monoterapisi, lityum ve valproatla birlikte kullanım için de ketiyapin, aripiprazol, risperidon ve asenapin bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısının ilk sıra önerilerinden birine uygun doz ve yeterli sürede, yani en az 3-4 hafta içinde yanıt verebilecekleri belirtilmiştir. İkinci sıra önerilerde olanzapin, karbamazepin, ziprasidon, haloperidol, lityum veya valproatla birlikte olanzapin, lityumla valproatın birlikte kullanımı ve EKT yer almaktadır.

Alternatif olarak klozapin, klonazepam, klorpromazin, karbamazepin ve lityum/valproat birlikte kullanımı, TMS ve tamoksifenin yalnız veya lityum/valproatla birlikte kullanımı önerilmektedir. Ancak allopürinol, omega 3 yağ asitleri ve diğer antikonvülsanlar önerilmemektedir. Ayrıca ajitasyon durumlarında ilk basamakta hızlı etkili kas içi aripiprazol, olanzapin, lorazepam ya da inhaler loksapin önerilmektedir. İkinci aşamadaysa yine kas içi haloperidol, midazolam, ziprasidon ya da ağızda dağılan risperidon tablet önerilmektedir. Son olarak ilk iki aşamadaki girişimlere yanıt vermeyen hastalarda üçüncü basamakta loksapin, ketiyapin ya da risperidon tablet önerilmektedir.

Dünya Biyolojik Psikiyatri Toplulukları Federasyonları Birliği (WFSBP) tarafından hazırlanmış kılavuzda (57) karma belirtiler görülen manik dönemlerin tedavisi için kanıtlar incelenmiş, her ilaç için kanıt düzeyi ve öneri sıralaması belirtilmiştir. Bu listede olanzapin (tek ilaç olarak kanıt düzeyi A, kombinasyonlarda kanıt düzeyi A, öneri sıralamasında ikinci derece), risperidon (tek ilaç olarak kanıt düzeyi C, kombinasyonlarda kanıt düzeyi E, öneri sıralamasında dördüncü derece), aripiprazol ve paliperidon (tek ilaç olarak kanıt düzeyi B, kombinasyonlarda kanıt düzeyi E, öneri sıralamasında üçüncü derece), ketiyapin (tek ilaç olarak kanıt düzeyi E, kombinasyonlarda kanıt düzeyi C, öneri sıralamasında üçüncü derece), ziprasidon (tek ilaç olarak kanıt düzeyi C, kombinasyonlarda kanıt düzeyi E, öneri sıralamasında üçüncü derece), kariprazin, karbamazepin, valproat (tek ilaç olarak kanıt düzeyi C, kombinasyonlarda kanıt düzeyi F, öneri sıralamasında dördüncü derece), gabapentin ve birinci kuşak antipsikotikler (tek ilaç olarak kanıt düzeyi C, kombinasyonlarda kanıt düzeyi E, öneri sıralamasında dördüncü derece), EKT (tek başına kanıt düzeyi F, kombinasyonlarda kanıt düzeyi C, öneri sıralamasında dördüncü derece) yer almaktadır (Tablo 2).

Standart tedavilerin sekiz hafta süreyle ve iki farklı tedavinin terapötik dozlarda kullanılmasına rağmen belirtilerde %50'nin üstünde iyileşme olmaması durumunda tedaviye dirençten söz edilmektedir. Bipolar bozuklukta bu iki denemeden birinde çoklu tedavi uygulanmış olması gerektiği düşünülmektedir (9, 33). Tedaviye dirençli hastalarda; hızlı döngü, karma özellikler, uzun süren depresif dönem öyküsü ve anksiyete görülebilmektedir (9). Yazarlar ayrıca tedaviye dirençle ilişkilendirilebilen diğer faktörlerin; kadın olmak, yaşlılık, geç başlangıç yaşı, ailede dirençli hasta öyküsü, yoğun stres faktörleri, eşlik eden tıbbi durumlar, kişilik ve mizaç özellikleri, elektroensefalografide tespit edilen anormallikler, inflamasyon, sık benzodiazepin kullanımı, alkol/madde kullanım bozuklukları, kötü yaşam tarzı ile iç görünüm ve tedaviye uyumun düşük olması gibi etkenler olduğunu belirtmişlerdir. Dirençli hastalarının tedavisinde izlenebilecek stratejilerin değerlendirildiği araştırmalar yetersizdir. Duygudurum dengeleyicilere cevabı yetersiz bulunan hastalarda olanzapin, ketiyapin, aripiprazol ve asenapin eklendiğinde olumlu sonuç alınmış, ancak ziprasidon, topiramid ve paliperidon eklendiğinde ek bir fayda sağlanmamıştır (9). Ayrıca duygudurum dengeleyicilerin birlikte kullanılmaları ve diğer ilaçlarla kombinasyonları ek katkı sağlayabilmektedir (58). Lityumla birlikte allopürinol ve dipiridamol kullanılan randomize, kontrollü bir çalışmada iki ajanın da manik hastaların tedavisinde ek bir yarar sağladığı bildirilmiştir (59). Dirençli hastalar arasında EKT'ye yanıt oranları yüksektir (50, 51). Klozapine yanıt ise yüksek dozlarda ve geç ortaya çıkmaktadır (60, 61).

SONUÇ

Bu yazıda bipolar bozukluğun akut mani döneminin tedavisinde kullanılan farmakolojik ve diğer medikal tedavi seçenekleri incelenmiştir. Olanzapin, haloperidol, ve risperidon hızlı etki istenen hastalar için uygun seçenekler gibi görünmekteyken, psikotik belirtilerin eşlik ettiği hastalarda tüm antipsikotik ilaçlar etkili olabilirler. Ancak, unutulmaması gereken antipsikotik ilaçların yan etkileri sebebiyle uzun süre kullanılmayacak olmalarıdır. Yeni kullanıma sunulmuş antipsikotik ilaçların mani tedavisinde etkililikleriyle ilgili de daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç

duyulmaktadır. Diğer taraftan, duygudurum dengeleyiciler manik dönem tedavi edildikten sonra da uzun süreli olarak kullanılabilirler. Bu nedenle tedavide istikrar sağlayabilmeleri açısından önemlerini korumaktadırlar. Tedavide hedef, akut dönemin bir an evvel tedavi edilerek hastanın olağan yaşamına geri dönmesidir. İlk hedef için medikal tedaviler yeterlidir ancak ikinci hedef için medikal tedavilerin yanı sıra psikoöğitim, psikososyal girişimler ve aile odaklı terapilerin uygulanması gerekir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - MIA, TO; Tasarım - MIA, TO; Denetleme - MIA, TO; Kaynaklar - MIA, TO; Material: (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi (-); Analiz ve/veya Yorum - (-); Literatür Taraması - MIA, TO; Yazıyı Yazan - MIA; Eleştirel İnceleme - TO.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazıyla ilgili çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu yazı için finansal bir destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-552. [Crossref]
- American Psychiatric Association - APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington, VA, USA: American Psychiatric Association; 2013.
- Goodwin FK, Jamison KR. In: Goodwin FK, Jamison KR, editors. Manic-Depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression. New York: Oxford University Press; 2007. p.29-86.
- Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Coryell WH, Mueller TI, Posternak MA, Keller BM. Unipolar mania over the course of a 20-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2003;160:2049-2051. [Crossref]
- Yazici O. Unipolar mania: a distinct entity? *J Affect Disord* 2014;152-154:52-56. [Crossref]
- Koukopoulos A, Ghaemi SN. The primacy of mania: a reconsideration of mood disorders. *Eur Psychiatry* 2009;24:125-134. [Crossref]
- Janicak PG, Marder SR, Pavuluri MN. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p.367-462.
- Oral TE. Treatment of acute mania. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26 Suppl 1:9-25. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361986/
- Fountoulakis KN, Yatham LN, Grunze H, Vieta E, Young AH, Blier P, Tohen M, Kasper S, Moeller HJ. The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:230-256. [Crossref]
- Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Murray G, Porter R, Singh AB. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:1087-1206. [Crossref]
- Karadag F, Oral T, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2001;13:107-114.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:97-170. [Crossref]
- Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, Howes OD. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry* 2017;22:666-679. [Crossref]
- Rosa AR, Fountoulakis K, Siamouli M, Gonda X, Vieta E. Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:167-177. [Crossref]
- Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, Kasper S, Moeller HJ. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:180-195. [Crossref]
- McKnight RF, de La Motte de Broons de Vauvert S, Chesney E, Amit BH, Geddes J, Cipriani A. Lithium for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD004048. [Crossref]
- Simonetti A, Koukopoulos AE, Kotzalidis GD, Janiri D, De Chiara L, Janiri L, Sani G. Stabilization Beyond Mood: Stabilizing Patients With Bipolar Disorder in the Various Phases of Life. *Front Psychiatry* 2020;11:247. [Crossref]
- Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1992;53:47-52. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1541605/
- Kusalic M. Grade II and grade III hypothyroidism in rapid-cycling bipolar patients. *Neuropsychobiology* 1992;25:177-181. [Crossref]
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, Dilsaver SC, Davis JM, Rush AJ, Small JG, Garza-Treviño ES, Risch SC, Goodnick PJ, Morris DD, Shu V, Johnson P, Blake M, Javors M, Ereshefsky L, McLeod T, Shoaib A, Johnson M, Kimmel S, Wesley A, Qualtiere R, Trivedi C, Javadi J, Peterson J, Lambert M, Zielinski M, Orsulak P, Sharp L, Akers L, Miller M, Kellams J, Woodham G, Frazer A. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994;271:918-924. [Crossref]
- Jochim J, Rifkin-Zybutz RP, Geddes J, Cipriani A. Valproate for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD004052. [Crossref]
- Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. 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* 2000;20:195-203. [Crossref]
- Boyce P, Irwin L, Morris G, Hamilton A, Mulder R, Malhi GS, Porter RJ. Long-acting injectable antipsychotics as maintenance treatments for bipolar disorder-A critical review of the evidence. *Bipolar Disord* 2018;20:25-36. [Crossref]
- Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA, Group SPDS. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:478-484. [Crossref]
- Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, Small IF. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:915-921. [Crossref]
- Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987;48:89-93. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3546274/
- Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, Itoh H, Otsuki S, Watanabe S, Sarai K, Hazama H, Inanaga K. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:250-259. [Crossref]
- Lusznat RM, Murphy DP, Nunn CM. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988;153:198-204. [Crossref]
- Tohen M, Vieta E. Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania. *Bipolar Disord* 2009;11:45-54. [Crossref]
- Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:442-455. [Crossref]
- Nour H, Baslet G, Janicak PG. The Role of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Mood Disorders Part I: Acute Bipolar Mania. Janicak PG, Pavuluri MN, editors. *Contemporary Psychiatry* 2003;2:1-8.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spinelli LM, Goodwin GM, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1306-1315. [Crossref]
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, Coghill DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H, Holmes EA, Howes O, Hudson S, Hunt N, Jones I, Macmillan IC, McAllister-Williams H, Miklowitz DR, Morriss R, Munafo M, Paton C, Saharkian BJ, Saunders K, Sinclair J, Taylor D, Vieta E, Young AH. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;30:495-553. [Crossref]
- Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:375-389. [Crossref]
- Pinto JV, Saraf G, Vigo D, Keramatian K, Chakrabarty T, Yatham LN. Cariprazine in the treatment of Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2020;22:360-371. [Crossref]

36. Stahl SM, Laredo S, Morrissette DA. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020;10:2045125320905752. [\[Crossref\]](#)
37. Chakrabarty T, Keramatian K, Yatham LN. Treatment of Mixed Features in Bipolar Disorder: an Updated View. *Curr Psychiatry Rep* 2020;22:15. [\[Crossref\]](#)
38. Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, Meltzer HY. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:759–764. [\[Crossref\]](#)
39. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry* 1992;32:270–280. [\[Crossref\]](#)
40. Frye MA, Altschuler LL, Bitran JA. Clozapine in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:87–90. [\[Crossref\]](#)
41. Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995;56:108–112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7883728/>
42. Kando JC, Tohen M, Castillo J, Centorrino F. Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994;55:255–257. [\[Crossref\]](#)
43. Pigott K, Galizia I, Vasudev K, Watson S, Geddes J, Young AH. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD003384. [\[Crossref\]](#)
44. Vasudev A, Macritchie K, Vasudev K, Watson S, Geddes J, Young AH. Oxcarbazepine for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD004857. [\[Crossref\]](#)
45. Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carra G. Allopurinol as add-on treatment for mania symptoms in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2017;210:10–15. [\[Crossref\]](#)
46. Palacios J, Yildiz A, Young AH, Taylor MJ. Tamoxifen for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2019;33:177–184. [\[Crossref\]](#)
47. Moghaddam HS, Bahmani S, Bayanati S, Mahdavinasa M, Rezaei F, Akhondzadeh S. Efficacy of melatonin as an adjunct in the treatment of acute mania: a double-blind and placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2020;35:81–88. [\[Crossref\]](#)
48. Behzadi AH, Omrani Z, Chalian M, Asadi S, Ghadiri M. 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* 2009;120:441–445. [\[Crossref\]](#)
49. Bag S, Canbek O, Atagun IM, Kutlar TM. Early effects of modern electroconvulsive therapy on subjective memory in patients with mania or depression. *Indian J Psychiatry* 2016;58:198–203. [\[Crossref\]](#)
50. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:359–371. [\[Crossref\]](#)
51. Canbek O, Menges OO, Atagun MI, Kutlar MT, Kurt E. Report on 3 years' experience in electroconvulsive therapy in bakirkoy research and training hospital for psychiatric and neurological diseases:2008–2010. *J ECT* 2013;29:51–57. [\[Crossref\]](#)
52. Prahara SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord* 2009;117:146–150. [\[Crossref\]](#)
53. Pathak V, Sinha VK, Prahara SK. Efficacy of Adjunctive High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Right Prefrontal Cortex in Adolescent Mania: A Randomized Sham-Controlled Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015;13:245–249. [\[Crossref\]](#)
54. Gold AK, Ornelas AC, Cirillo P, Caldieraro MA, Nardi AE, Nierenberg AA, Kinrys G. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in bipolar disorder. *Brain Behav* 2019;9:e01419. [\[Crossref\]](#)
55. Schestatsky P, Janovik N, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Schestatsky S, Shiozawa P, Fregni F. Rapid therapeutic response to anodal tDCS of right dorsolateral prefrontal cortex in acute mania. *Brain Stimul* 2013;6:701–703. [\[Crossref\]](#)
56. Donde C, Neufeld NH, Geoffroy PA. The Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Bipolar Depression, Mania, and Euthymia: a Systematic Review of Preliminary Data. *Psychiatr Q* 2018;89:855–867. [\[Crossref\]](#)
57. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, Yatham L, Mosolov S, Möller HJ, Kasper S; WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2018;19:2–58. [\[Crossref\]](#)
58. Ogawa Y, Tajika A, Takeshima N, Hayasaka Y, Furukawa TA. Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: a systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus monotherapy. *CNS Drugs* 2014;28:989–1003. [\[Crossref\]](#)
59. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G, Cunha A, Souza DO, Zarate CA Jr, Kapczinski F. 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* 2008;69:1237–1245. [\[Crossref\]](#)
60. Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, Chang H, Zarate C Jr, Posener J, Lee H, Dawson R, Richards C, Cole JO, Schatzberg AF. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000;157:982–986. [\[Crossref\]](#)
61. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S, Chiavacci MC, Fenzi M, Cassano GB. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:329–334. [\[Crossref\]](#)