
Tianeptin: Depresyon ve Eşlik Eden Anksiyete Tedavisindeki Yeri

Nevzat Yüksel

Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

Farmakodinamik özellikler ve etki düzenekleri

Tianeptin, dibenzotiazepin çekirdeği ve terminal asidik grupla birlikte uzun bir aminoheptanoik asit yan zinciri içeren trisiklik yapıda antidepresan bir ilaçtır. Yapısal olarak amineptine benzer. Merkezi halkanın 5 pozisyonunda bir elektron donörü heteroatom ve benzen halkasının 3 pozisyonunda bir elektron alıcısı içerir. Bu yapısı ile klasik antidepresan ilaçlardan ayrılır. Rasemik yapıda bir madde olup klinik etkisinin (-) enantiomerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Tianeptin analoglarının antidepresan ve antipsikotik etkisi vardır. Bu maddeler henüz araştırma aşamasındadır. Bu grupta yeni ilaçların geliştirilmesi beklenmektedir (Sanchez-Mateo ve ark. 2003).

Tianeptin, serotonin üzerinden etki etmekle birlikte etkisi diğer serotonerjik ilaçlardan farklılık gösterir. Tianeptin hem akut hem de süregen uygulamalarda serotonin geri alımında presinaptik artışa neden olur. Örneğin serotonerjik etki ile oluşturulan ıslak köpek silkinmesi davranışını tianeptin azaltmaktadır. Bu etki doz artımı ile artmamaktadır (Oluyomi ve ark. 1997). Sağlıklı gönüllülerde deksfenfluramin uygulamasına yanıt olarak oluşan prolaktin salgısını kütleştirir. (+) izomeri bu etkileri göstermemektedir. Antidepresan etkisi; rezepin benzeri bileşikler, bulbektomi, immobilizasyon stresi, ögenilmiş çaresizlik gibi standart depresyon modellerinde ve izolasyonla oluşan saldırgan

davranış üzerindeki etkileri ile gösterilmiştir. Dopamin ve noradrenalin geri emilimi üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur. Ancak birçok beyin alanlarında dopamin ve norepinefrin düzeyini arttırmaktadır. Bu etki geri emilim engelleyicilerinin etkisi ile tam bir zıtlık gösterir. Bu şekilde serotoninin sinaptik kullanımını azaltır. Bu etki korteks ve hipokampus gibi bölgelerde izlenirken mezensefalonda izlenmez. Aynı etkiyi tomboositlerde de gösterir. Antidepresan ilaçlarda sık olarak izlediğimiz ciddi bilişsel, psikomotor, uyku, kardiyovasküler sistem ve metabolizma üzerinde olumsuz etkileri yoktur. Cinsel yan etkileri de diğer antidepresan ilaçlara göre ileri derecede azdır. Tianeptin GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterler tarafından oluşturulan iyon akımlarını inhibe etmektedir. Dorsal Raphe'de serotonin 1a agonistleri tarafından oluşturulan hücre içine K⁺ akımını da düzeltmektedir (Kim ve ark. 2002). Bu etki ile bu bölgede serotonerjik nöronların uyarılabilirliğini arttırması sözkonusudur.

Endojen serotoninin öğrenme ve bellek üzerinde daha belirgin olmak üzere bilişsel işlevler üzerinde modülatör bir işlevi vardır. Bu açıdan serotonin üzerinde farklı etkileri olan antidepresan ilaçların karşılaştırılması önemlidir. Bilindiği gibi serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI) serotonin geri alımını inhibe ederken tianeptin tam zıttı biçimde serotonin geri alımını arttırmaktadır. Tianeptinin belleği güçlendirici etkisi vardır. Bu etki 5-HT_{1d}, 2a,

2c antagonisti ketanserin tarafından arttırılmaktadır. Oysa 1a agonisti (WAY 100635), SB-224289 (5-HT_{1b} invers agonist), SB-200646 (5-HT_{2b}, 2c) antagonist), ondansetron (5-HT₃ antagonist), GR 127487 (5-HT₄ antagonist), SB-04-6790 (5-HT₆ antagonist), DR 4004 (5-HT₇ antagonist) ve fluoksetin ise tianeptinin etkisini bloke etmektedir. Serotonin depresyonu maddeler uygulanması ise tianeptinin etkilerini tersine çevirmektedir. Tianeptin skopolamin ve dizosilpin (non-kompetitif glutamaterjik antagonist) ile oluşan bellek bozukluklarını da düzeltmektedir. Tianeptin ve fluoksetinin birlikte uygulanması bellek konsolidasyonu üzerinde olumlu bir etki yapmamaktadır (Meneses 2002). Yineleyen uygulamalarda metohexamin ve fenilefrine bağlı araştırmacı hiperaktiviteyi ve klonidine bağlı saldırganlığı potansiyalize etmektedir. Bu işlevler bilindiği gibi α_1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. Yineleyen uygulama kortikal α_1 reseptörlerde prazosin bağlamasını arttırmaktadır. Bu gözlemler tianeptinin yineleyen uygulamalarının α_1 adrenerjik sistemin yanıt verebilme özelliğini arttırdığını göstermektedir (Rogóz ve ark. 2001). Tianeptin CA1 piramidal hücrelerde ateşleme hızını arttırırken klasik trisiklik antidepresanlar azaltır. Tianeptin ile dorsal Raphe nöronlarında değişiklik olmazken trisiklik antidepresanlar ile bu hücrelerde ateşleme hızı azalır. Tianeptin serotonin ile ortaya çıkan davranışsal belirtileri düzeltir, trisiklik antidepresanlar ise bu belirtileri arttırmaları. Strese bağlı davranış bozukluklarını da düzeltir. Hayvan deneylerinde dikkat, bellek ve öğrenme üzerine olumlu etki yapar. Klasik antidepresan ilaçlar bu parametreleri bozmaktadır. Serotonin reseptörlerine bağlanmaz. Etkisini presinaptik düzeyde gösterir. Merkezi sinir sisteminde hücre dışı serotonin düzeyi üzerindeki etkileri de diğer antidepresan ilaçlardan farklıdır. Örneğin paroksetin uygulaması Raphe çekirdeğinde hücre dışı serotonin düzeyini önemli ölçüde arttırırken tianeptin böyle bir etki yapmamaktadır (Malagié ve ark. 2000).

Son yıllarda affektif hastalıkların oluşumu konusunda yapısal plastisite bozuklukları ve hücresel dayanıklılık sorunlarının önemli olduğu konusunda görüşler artmıştır. Bu görüşlerin odağında da hipokampal alan bulunmaktadır. Hipokampusun bilindiği gibi epizodik bellek, ifade bellek, içerik ve uzaysal bellekte birincil önemi vardır. Hipokampusun bu işlevi yanında başta

ACTH salgısı olmak üzere vejetatif ve otonomik işlevleri kontrol eden bir rolü de vardır. Hipokampusun inme, kafa travması gibi etkilere, yaşlanma ve yineleyen stres etkilerine diğer beyin alanlarına göre daha duyarlı bir yapısı vardır. Hipokampusta iki tip steroid reseptörleri de bulunmaktadır. Bunlar bilindiği gibi mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörleridir. Bu reseptörler ile nöronal uyarılabilirlik, nörokimyasal değişimler ve yapısal plastisite kontrol edilmektedir. Bu etkilere uyarıcı amino asitlerin ve NMDA sisteminin birincil bir rolü vardır. Adrenal steroidler geri dönüşlü olarak hipokampal nöronların uyarılabilirliğini modüle ederler. Bu şekilde öğrenme ve bellekte önemli olan uzun süreli potensiyasyon (LTP) denen süreci değiştirir ve uzun süreli depresyon (LTD) oluştururlar. Antidepresan ilaçların da bu bozuklukları düzelttiği düşünülmektedir. Depresyon olgularında hipokampal dendritik yapılanma değişmekte, girus dentatusta nörogenез baskılanmaktadır. Bu iki alanda bu değişikliklerle apoptosis koşutluk göstermektedir. Dentatusta hücre dönüşümünde azalma depresyon oluşumunda ve depresyon olgularındaki hipokampal hacim azalmasında önemli rol oynamaktadır. Bu hacim azalması olasılıkla dendritik dallanma değişimleri ve atrofilerine bağlıdır. Girus dentatusta nörogenезin arttırılması antidepresan etki yapmaktadır. Gerçekten lityum, elektrokonvulzif tedavi ve birçok antidepresan ilaç dentatusta nörogenезi arttırmaktadır. Antidepresan ilaçlar bu işlevi cAMP yanıt elemanına bağlanan protein (CREB), BDNF, Bcl-2, MAP kinazlar gibi hücre büyüme ve gelişmesinde önemli olan sistemleri modüle ederek yapar. Tianeptin tedavisi temporal korteks ve girus dentatusta apoptozisi önemli ölçüde azaltmaktadır (Lucassen ve ark. 2004). Nöronal dayanıklılığı arttırmakta, hipokampal dendritik atrofiyi önlemektedir (Fuchs ve ark. 2002). Aynı etki fluoksetin ve fluvoksaminde izlenmemektedir. Yaşamın ilk yıllarındaki stres etkenleri insanları depresyona yatkın hale getirmektedir. Hayvan modellerinde prenatal stresin de böyle bir etkisi olduğu bilinmektedir. Prenatal stres HPA eksen aktivitesinde geri bildirimle kontrol düzeneğini bozmaktadır. CRH uygulaması ve stres karşısında kolinerjik duyarlılık artışı olmaktadır. Ayrıca bunlara ek olarak kortikosteron salgısı ile biyolojik ritim bozulmaktadır. Uyku ritmi de bozulmaktadır. Prenatal strese tabi tutulmuş sıçanlarda tianeptin uygulaması immobi-

lizasyon süresini belirgin ölçüde azaltmaktadır (Morley-Fletcher ve ark. 2003). Serotonin HPA eksenini uyardığı ve prolaktin salınımını arttırdığı bilinmektedir. Serotonin agonistleri ACTH düzeyini artırır. Antagonistleri ise azaltır. Etki düzeneği farklı olduğu halde tianeptin de benzer etkiler göstermektedir (Mück-Şeler ve ark. 2002, McEwen ve Magarinos 2001).

D₂, 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT_{1a}, 1b, 1c, 5-HT₃, α₁, α₂, β adrenerjik, reseptörler ve imipramin bağlanma bölgelerinde ligandların bağlanmalarını etkilemez. GABA, glutamat, benzodiazepin, muskarinik, nikotinik, adenozin 1, adenozin 2, histamin reseptörleri ve kalsiyum kanallarını etkilemez veya afinitesi ileri derecede düşüktür. Nukleus akkumbenste ve frontal kortekste hücre dışı dopamin konsantrasyonunu artırır. Bu etkinin antidepresan etkiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. β reseptör sayısını azaltması ile klasik ilaçlardan ayrılır. Etkisi tümüyle presinaptik düzeyde gibi görünmektedir. Monoamin oksidaz aktivitesini de etkilemez. Tianeptin serotonin metabolizmasını da değiştirir. Hayvan deneylerinde hücre dışı 5-HIAA artar. Sedasyon yapmaz. Myokard iletimini etkilemez. Doza bağlı olarak farelerde lokomotor aktiviteyi artırır. Tianeptin dopamin geri emilimini bloke etmemesine ve taşıyıcılarına ve reseptörlerine bağlanmamasına karşın bu etki dopamin antagonistlerince önlenmektedir. Rezerpin ve tetrabenazine bağlı pitozu yüksek dozlarda inhibe eder. Düşük dozlarda Porsolt testinde immobilitiyi inhibe eder. Farelerde termal uyarı ile oluşan ağrıyı giderici etkisi vardır. Apomorfinele oluşturulan hipotermiyi antagonize eder. Yohimbin toksisitesini potansiyalize eder. Hayvan deneylerinde bellek üzerinde olumlu etki yapmaktadır. Yine hayvan deneylerinde alkol alımını azaltır. Etanol yoksunluğu belirtilerini de azaltır. Alkolik hastalarda yinelemeleri azaltabileceği, alkolden uzak kalma süresini arttıracığı düşünülmektedir (Favre ve ark. 1997).

Lokus seruleusta noradrenerjik nöronların ateşleme hızını azaltır. Dorsal Raphe serotonin nöronlarını etkilemez. Ancak CA1 ve CA3 nöronlarındaki ateşlemeyi artırır. Akut stres CA1 nöronlarında uzun süreli potansiyasyonu bloke eder. Bu etki tianeptin ile geri dönmektedir. EEG parametrelerini, toplam uyku süresini, uykuya geçiş zamanını, gece uyanmaları, yavaş dalga uykusunu,

REM süresi ve latansını önemli ölçüde değiştirmez. Elektrofizyolojik veriler tianeptinin hipokampal piramidal hücre aktivitesini arttırdığını göstermektedir. Ek olarak inhibitör maddelerin etkilerinin bitme süresini de kısaltmaktadır (Kim ve ark. 2002). Anksiyete için bazı hayvan modellerinde anksiyete giderici etki yapmaktadır. Bu etkileri fluoksetin tarafından geri çevrilmektedir.

Tianeptin strese bağlı HPA eksen aktivitesini normale döndürmektedir. Strese bağlı davranış bozukluklarını da inhibe etmektedir. Doğal olarak yukarıda da bahsedildiği gibi strese bağlı nöronal atrofiyi de önler. Örneğin strese bağlı CA3 hipokampal nöronlarda strese bağlı dendritik dallanma azalmasını normale döndürmektedir. Tianeptinin serotonin geri alımının artırılması ile HPA eksenindeki baskılayıcı işlevi koşutluk gösterir. Bilindiği gibi serotonin stres ile depolardan salınır. Bu salınım adrenokortikal sistemi aktive eder (Wagstaff ve ark. 2001). Tianeptinin diğer bir etkisi de CA3 nöronlarında strese bağlı glutamaterjik sinaptik vezikül reorganizasyonunu da önlemesidir. Stres veya glukokortikoidlerle oluşan spasyal bellek sorunlarını da düzeltmekte, bellek retansiyonunu arttırmaktadır (Morris ve ark. 2001).

Depresyon olgularında sitokin salgısında bir artış olduğunda birleşilmektedir. Özellikle kanda interlekin 6 ve γ interferon düzeyinde artma olmaktadır. Stres ile depresyon oluşmasının altında yatan düzenek olasılıkla sitokin artışıdır. Sitokinlerin merkezi sinir sistemine aktif olarak taşınması depresyon olgularındaki immün aktivasyonda kilit bir rol oynar. Sitokinler astrosit ve mikroglial hücreleri aktive eder. Sitokin oluşumu artar. Sitokinler bu etkileri yanında serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik iletimi de önemli ölçüde etkiler. Sitokin düzeylerini etkileyen ilaçlar olası antidepresanlar ilaçlar olabilirler (Hindmarch 2001). Hayvan deneylerinde tianeptin stresin hipokampus üzerindeki etkilerinden hipokampusu korumakta, sitokin indükleyicisi olan lipopolisakkaridlerin davranışsal ve nöroendokrin etkilerini de azaltmaktadır. Lipopolisakkaridler HPA eksenini aktive eder ve paraventriküler çekirdekte Fos ifadesini artırır. Uzun süreli tianeptin uygulaması bu etkileri azaltmaktadır (Castanon ve ark. 2003). Hastalık davranışında periferik ve beyin kaynaklı sitokinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin rolü bilinmektedir. Sitokinler nörotoksik etki

yaparlar. Bu özellikleri ile de tianeptin nöral koruyucudur (Castanon ve ark. 2004). Hipoksiye karşı nöral hasardan da hücreyi korumaktadır. NMDA ile gerçekleşen eksitotoksistide ise etkisizdir (Plaisant ve ark. 2003). Nitrik oksidin (NO) merkezi sinir sisteminde serotonin, dopamin, GABA ve glutamat gibi birçok nörotransmitteri modüle ettiği bilinmektedir. Ayrıca noradrenalin, öğrenme, saldırganlık, lokomasyon, anksiyete ve depresyonda regülatör etki yapar. Nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleri de antidepresan ilaçlara benzer etkiler göstermektedir. Sitalopram, paroksetin, tianeptin, imipramin hipokampal NOS aktivitesini önemli ölçüde azaltmaktadır (Wegener ve ark. 2003, Wegener ve ark. 2003).

Dikkat, bellek ve yargılama gibi bilişsel işlevler tianeptinden olumsuz olarak etkilenmemektedir. Psikomotor performans ve araba kullanmada performans da etkilenmez. Normal gönüllülerde EEG'de hafif düzeyde aktivasyona neden olur. Duygudurum ve dikkat olumlu yönde etkilenir.

Farmakokinetik

Biyoyararlanımı %99 kadardır. %95 oranında proteine bağlanır. Hızla ve tam olarak emilir. Gıda ile alımı emilimini hafif olarak geciktirir. Plazma en yüksek düzeyi de gıda ile alındığında %25 kadar azalır. Plazma en yüksek düzeyine ulaşma süresi de yarım saat kadar gecikir. Eğri altında kalan alan değişmez. Alkolle alımı ile emilimi ve plazma düzeyi azalır. Dağılım hacmi düşüktür. Yarı ömrü 2.5 saattir. Plazma denge düzeyine bir ayda ulaşır. Bu düzey 3 ay devam eder. Üç aydan sonra tianeptinin birçok farmakokinetik özelliği tek doz uygulamasının ardından izlenenlere benzerlik gösterir. Üç ay sonraki eğri altında kalan alan başlangıçta tek doz uygulamasındaki kadar belirgin olarak yüksektir. 1-3. aylar arasında farmakokinetik özellikler değişmez. Kendi metabolizmasını indüklemeyebilir. Bu özellikler tianeptini birçok ilaç yanında doz ayarlamaya gereksinimi, olası etkileşimler açısından güvenilir kılmaktadır. Yarılanma süresinin kısalığı doz atlamada sorun oluşturabilir.

İlk geçiş metabolizmasına uğramaz. %8 oranında değişmeden böbreklerden atılır. Temel metabolizma yolu alifatik yan zincirin iki basamaklı β oksidasyon sürecidir. Bu yolla üç temel metaboliti olan MC₅ (pentanoik asit) ve MC₃ (propionik asit) ve N-

laktam türevi (LMC5) oluşur. MC₅ farmakolojik olarak aktiftir. Metabolizmasında heptanoik asit yan zincirinin dealkilasyonu da minör bir yol olarak görülmektedir (Pacher ve ark. 2001). Metabolizması CYP sisteminin dışında olduğu için bu enzim sistemi içinde yer alan enzimlerin indükörleri, inhibitörleri ve substratları ile etkileşmez. Kompense sirotik olgularda farmakokinetiği önemli ölçüde değişmez. Bu nedenle bu olgularda doz ayarlaması gerekmez. Bazı metabolitleri de antidepresan etki gösterir. Süregen böbrek yetmezliğinde tek doz 12.5 mg uygulamada farmakokinetik önemli ölçüde değişmez. Ancak yarı ömrü uzar. Bazı metabolitleri artar. Bu da metabolizma hızının azalmasına bağlıdır. Bu nedenle böbrek hastalarında doz ayarlaması gerekir. Yaşlılarda yarı ömrü uzamaktadır. 70 yaşın üzerindeki olgularda günlük doz 25 mg'a inilmelidir. Sağlıklı kişilerde doz ve plazma konsantrasyonu ilişkisi çizgiseldir (Caccia 1998).

Terapötik etkinlik ve anksiyete üzerindeki etkileri

Tianeptinin antidepresan ve bunaltı giderici etkisi birçok karşılaştırmalı çalışmada denenmiştir. Major depresyon, distimi, uyum bozukluğu, bipolar depresyon gibi durumlarda kullanılmıştır. Bu çalışmalarda tianeptin diğer antidepresan ilaçlara eşdeğer düzeyde etkin bulunmaktadır. Trisiklik antidepresanlar ile arasında çok sayıda karşılaştırmalı çalışma vardır. Amitriptilin, klomipramin, maprotilin, dothiepin, mianserin ile karşılaştırılmıştır. Depresyon ile anksiyetenin eşlik ettiği karma klinik tablolarda yüksek oranda etkindir. Depresyona eşlik eden anksiyetede amitriptilin, klomipramin ve mianserin kadar etkindir. Maprotilinden ise belirgin düzeyde üstün bulunmaktadır.

Tianeptin SSRI'lerden fluoksetin, paroksetin, sertalin ile de karşılaştırılmıştır. Tianeptin araştırma süresinde bu ilaçlara eşdeğer etkinlikte bulunmuştur. Tianeptin karşılaştırıldığı bu ilaçlara göre cinsel yan etkiler açısından belirgin olarak daha iyi bulunmaktadır. Cinsel performans yanında libidoyu da etkilemez. Cinsel işlev bozuklukları ilaçlara bağlı olabilmekle birlikte depresyon olgularında da sık olarak izlendiği bilinmektedir. Tedavinin başında cinsel işlev bozukluğu hastalar tarafından önemli bir sorun olarak görülmemekle birlikte duygudurumun düzelmesi ile birlikte önemli bir sorun olarak getirilmektedir. Ayrıca cin-

sel işlev bozukluklarının kültürümüzde ciddi bir biçimde ifade edilme ve paylaşılma sorunu vardır. Sorulmadığı takdirde anlatılmamakta, tedavide sorun yok gibi görülebilmekte, yalnızca bu nedenle olgular yeni tedavi arayışlarına girebilmektedirler. SSRI ile tedavide cinsel yan etkiler %60'lara dek çıkmaktadır. SSRI'larda bazen ciddi bir sorun olan kesilme belirtileri tianeptinde izlenmemekte veya çok hafif geçmekte ve kısa süreli olmaktadır (Lôo ve ark. 1999).

Bilindiği gibi anksiyete sık olarak depresyona eşlik etmektedir. Bazı araştırmalarda anksiyete ve depresyon birlikteliği %80 gibi rakamlara ulaşmaktadır. Anksiyete, depresyon olgularında tedaviyi zorlaştıran, özkıyım olasılığını arttıran bir risk etkeni olarak durmaktadır. Anksiyete-depresif sendromları ayrı bir tanı kategorisi olarak ele alınması gerektiğini önerenler vardır (Lepine ve ark. 2001). Tianeptin hayvan deneylerinde benzodiazepinlere benzer düzeyde bunaltı giderici etki yapmaktadır (Cutler ve ark. 1997). Depresyona eşlik eden bunaltı tedavisinde tianeptin fluoksetine eşittir. Bazı çalışmalarda olgulara ek olarak bunaltı giderici ilaç verme olasılığı tianeptinde daha düşük olmuştur. Depresyona eşlik eden anksiyete üzerinde sertralin ve paroksetinle de karşılaştırılmıştır. Anksiyete üzerindeki etkileri benzerdir. İki grubun da ek bunaltı giderici ilaç alma gereksinimi aynı düzeyde olmuştur. Paroksetine göre tianeptinde tolerans sorunları daha az olmuştur. Amitriptilin, klomipramin, mianserin ve maprotilinle de depresyon ve eşlik eden anksiyete tedavisinde karşılaştırmalı çalışmalarda denemiştir. Tianeptin maprotilinden üstün, diğerleri ile eşdeğer etkinlikte bulunmuştur. Bu araştırmalarda tolerans sorunlarının daha az olması tianeptin lehine bir gözlemdir (Kasper ve Olié 2002)

Yaşlılarda da ciddi bir tolerans sorunu yaşanmadan kullanılabilir. Uzun ve kısa süreli tedavilerde kardiyak parametrelerden hiçbirini etkilemez. Bu özelliği ile kalp sorunu olanlarda güvenilir bir ilaçtır. Saiz-Ruiz ve arkadaşları (1998) 63 yaşlı depresyon olgusunda tianeptini 3 aylık süre ile 25 mg/gün dozunda denemişlerdir. Bu araştırmada yan etkiye bağlı olarak araştırmadan çekilen hasta olmamıştır. Düzelme depresyon belirtileri yanında bilişsel performansta da olmuştur. Tolerans sorununun hekimler arasında ilaç seçiminde önemli bir sorun olduğu unutulmamalıdır (Depont ve ark. 2003).

Uzun süreli kullanımda yinelemeleri önleyici etkisi de kanıtlanmıştır. Plasebo kontrollü çalışmalarda bir yıl içinde yineleme olasılığı plasebo grubunda yaklaşık 2.5 kat daha fazla bulunmaktadır. Karşılaştırma daha önce geçirilen atak sayısına göre yeniden yapıldığında aradaki fark tianeptin lehine daha da artmaktadır. Uzun süreli kullanımda da ciddi tolerans sorunları izlenmemektedir. İştah ve kilo üzerinde, cinsel işlevler üzerinde uzun vadeli kalıcı etkilerinin olmaması bir üstünlük gibi durmaktadır.

Alkol bağımlılığına eşlik eden depresyonda ve yoksunlukta da etkindir. Bu dönemlerde bunaltı giderici etki de gösterir. Alkolden uzak kalma süresini de uzatır.

Doz ve uygulama

Piyasada 12.5 mg'lık tabletler şeklinde satılmaktadır. Olağan etkin doz 37.5 mg/gün'dür. Zorunlu hallerde 50 mg/gün'e dek çıkılabilir. Yaşlılar bazen 12.5 mg/gün gibi düşük dozlardan da yararlanabilmektedir. Terapötik etkisinin birinci haftanın sonundan itibaren ortaya çıktığı kabul edilir. Buna karşın düzelme bazı olgularda birkaç ay süre ile düzenli bir biçimde artabilmektedir.

15 yaşın altında kullanım güvenliği kanıtlanmamıştır. Diğer antidepresan ilaçlara benzer biçimde MAOI ile kombine edilemez. Tianeptinden MAOI'ye geçmek gerektiğinde 2 hafta kadar ara verilmelidir.

Yan etkileri

Yan etkileri sıklıkla hafif-orta düzeyde ve kalıcı değildir. Yan etkileri arasında ağız kuruluğu, kabızlık, ağızda acı tat, rüya içeriğinde değişme, baş ağrısı, baş dönmesi, uyusukluk, bulantı, karın ağrısı, kilo alma, ajitasyon, gerginlik, bulantı bulunmaktadır. Yan etki nedeni ile ilacı bırakma oranı %5 kadardır. Bunlar dışında daha seyrek olarak, postural hipotansiyon ve taşikardi izlenebilir. Bağımlılık ve yoksunluğa neden olmaz. Depresyon olgularında hematolojik, metabolik, biyokimyasal, böbrek ve karaciğer ile ilgili parametreleri önemli ölçüde etkilemez (Yüksel 2003). Yan etkileri tedavi süresi uzadıkça azalmaktadır. Libidoyu etkilemez. Nadiren karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden olur. İlacın piyasaya çıktığı tarihten (1988) bu yana 3 olgu bildirilmiştir (Wagstaff ve ark. 2001).

SSRI'lerden farklı olarak dikkat ve belleği etkilemez. Vücut ağırlığını etkilemez.

Karşılaştırmalı çalışmalarda advers olay olasılığı 37.5 mg/gün tianeptin ile %19.4, 50 mg/gün sertralin ile %15.2 verilmektedir. Hiç bir olumsuz etkinin gözlenmediği olguların oranı ise tianeptinle % 17.2, sertraline ile %11.2 kadardır. Tianeptinle advers olaylar %4.8 oranında dispne, %2.9 kadar gastrik rahatsızlık, ve %1 kadar dismenore; sertralinle ise %3.7 kadar gastrik rahatsızlık, %2.8 egzantem, %1 oranında da tremor izlenmiştir.

Yaşlılarda kalp sorunu olanlarda bile kardiyak parametreler üzerinde olumsuz bir etki olmadan kullanılabilir. Sedasyon yapmaması ve antikolinergik etkisinin olmayışı yaşlılarda kullanım güvenliğini arttırmaktadır. Yaşlılarda eklem ağrılarında yol açabilmekle birlikte bu etki sıklıkla geçici olmaktadır.

Bağımlılık potansiyeli ileri derecede düşüktür. Örneğin opiyat bağımlıları 1-2 aylık izleme süresinde tianeptin dozunu arttırma eğilimi göstermemişlerdir. Tianeptin bırakılmasının ardından ilaç arama davranışı ve hernagi bir fizyolojik parametrede değişiklik izlenmemiştir.

Toksikite belirtileri de hafiftir. 337.5 mg tek dozda yalnızca geçici bulantı kusma ve sedasyon izlenmektedir. 7 ay süre ile 1875 mg/gün alan bir olguda bile toksik etki izlenmemiştir. Çok yüksek dozlarında uyarıcı etki izlenmektedir. Zehirlenme durumlarında hemodializ etkin değildir. Yüksek dozlarının güvenli olduğu kabul edilir.

Nadiren hepatotoksik olabilir. Metabolitlerine karşı aşırı duyarlılık olabilmektedir. Farelerde mikrovessiküler steatoz bildirilmiştir (Selim ve Kaplowitz 1999). Ağır olgular dışında mikrovessiküler steatoz prognozu genellikle iyidir (Fromenty ve Pessayre 1997).

KAYNAKLAR

- Caccia S (1998) Metabolism of newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet*, 34: 281-302.
- Castanon N, Konsman J, Medina C ve ark. (2003) Chronic treatment with the antidepressant tianeptine attenuates lipopolysaccharide-induced Fos expression in rat paraventricular nucleus and HPA axis activation. *Psychoneuroendocrinology*, 28: 19-34.
- Castanon N, Médina C, Mormède C ve ark. (2004) Chronic administration of tianeptine balances lipopolysaccharide-induced expression of cytokines in spleen and hypothalamus of rats. *Psychoneuroendocrinology*, 29: 778-790.
- Cutler MG, Rodgers RJ, Jackson JE (1997) Behavioral effects in mice of subchronic buspirone, ondansetron and tianeptine. I. Social interactions. *Pharmacol Biochem Behav*, 56: 287-293.
- Depont F, Rambelomanana S, Le Puil S ve ark. (2003) Antidepressants: psychiatrist' opinions and clinical practice. *Acta Psychiatr Scand*, 108: 24-31.
- Favre JD, Guelfi-Sozzi C, Delalleu B ve ark. (1997) Tianeptine and alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7: 347-351.
- Fromenty B, Pessayre D (1997) Impaired of mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol*, 26 (Suppl 2): 43-53.
- Fuchs E, Czéh B, Michaelis T ve ark. (2002) Synaptic plasticity and tianeptine: structural regulation. *Eur Psychiatry*, 17(Suppl 3): 311-317.
- Hindmarch I (2001) Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 16: 203-218.
- Kasper S, Olić JP (2002) A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry*, 17(Suppl 3): 331-340.
- Kim Y, Shin M, Kim S ve ark. (2002) Modulation of tianeptine on ion currents induced by inhibitory neurotransmitters in acutely dissociated dorsal raphe neurons of Sprague-Dawley rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12: 417-425.
- Lepine JP, Altamura C, Anseau M ve ark. (2001) Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study. *Hum Psychopharmacol*, 16: 219-227.
- Lôo H, Saiz-Ruiz J, Silva JAC ve ark. (1999) Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord*, 56: 109-118.
- Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B (2004) Antidepressant treatment with treatment reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry*, 55: 789-796.
- Malagie I, Deslandes A, Gardier Amigdala (2000) Effects of acute and chronic tianeptine administration on serotonin outflow in rats: comparison with paroxetine by using in vivo microdialysis. *Eur J Pharmacol*, 403: 55-65.
- McEwen BS, Magarinos AM (2001) Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol*, 16: 7-19.
- McEwen BS, Magarinos A, Reagan LP (2002) Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets. *Eur Psychiatry*, 17(Suppl 3): 318-330.
- Meneses A (2002) Tianeptine 5-HT uptake sites and 5-HT(1-7) receptors modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. *Neurosci Biobehav Rev*, 26: 309-319.

- Morley-Fletcher S, Darnaudery M, Koehl M ve ark. (2003) Prenatal stress in rats predicts immobility behavior in the forced swim test. Effects of chronic treatment with tianeptine. *Brain Res*, 989: 246-251.
- Morris RGM, Kelly SSRI, Burney D ve ark. (2001) Tianeptine and its enantiomers: effects on spatial memory in rats with medial septum lesions. *Neuropharmacology*, 41: 272-281.
- Mück-Şeler D, Pivac N, Sagud M ve ark. (2002) The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 1235-1243.
- Oluoyomi AO, datla KP, Curzon G (1997) Effects of the (+) and (-) enantiomers of the antidepressant drug tianeptine on 5-HTP-induced behavior. *Neuropharmacology*, 36: 383-387.
- Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V ve ark. (2001) Current trends in the development of new antidepressants. *Curr Med Chem*, 8: 89-100.
- Plaisant F, Dommergues MA, Spedding M ve ark. (2003) Neuroprotective properties of tianeptine: interactions with cytokines. *Neuropharmacology*, 44: 801-809.
- Rogóz Z, Skuza G, Dlaboga D ve ark. (2001) Effect of repeated treatment with tianeptine and fluoxetine on the central α_1 -adrenergic system. *Neuropharmacology*, 41: 360-368.
- Saiz-Ruiz J, Montes JM, Alvarez E ve ark. (1998) Tianeptine therapy for depression in the elderly. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 22: 319-329.
- Sánchez-Mateo CC, Darias V, Auxiliadora DM ve ark. (2003) Neuropharmacological study of hetero[2,1]benzothiazepine derivatives analogues of tianeptine. *Farmaco*, 58: 1-10.
- Selim K, Kaplowitz N (1999) Hepatotoxicity of psychotropic drugs. *Hepatology*, 29: 1347-1351.
- Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM (2001) Tianeptine: A review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*, 15: 231-259.
- Wegener G, Volke V, Harvey BH ve ark. (2003) Local but not systemic, administration of serotonergic antidepressants decreases hippocampal nitric oxide synthase activity. *Brain Res*, 959: 128-134.
- Yüksel N (2003) Antidepresan İlaçlar. *Psikofarmakoloji. Çizgi Tıp Yayınevi*, Ankara.