

Tianeptinin Neden Olduğu Hipomani; Bir Olgu Sunumu

Sema Gülen Yıldırım¹, Ayşe Devrim Başterzi², Erol Göka³

¹Dr., ²Uz. Dr., ³Doç. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Psikiyatri Kliniği, Ankara

ÖZET

Uzun zamandır trisiklik antidepresan ilaçlar, monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve hatta bupropion kullanımının mani ya da hipomaniye yol açabildiği bilinmektedir. Mani ya da hipomaninin, trisiklik antidepresanlara göre seçici serotonin geri alım inhibitörleriyle ortaya çıkması daha az olasıdır. Antidepresan tedavilerin manie kaymalara yol açtığı bilinmektedir ama bu kaymanın doza bağımlı olup olmadığı tartışmalıdır. Antidepresan kullanımı sonrası gelişen mani tablosu spontan manie göre daha kısa ve daha yumuşaktır ve daha az sanrı, varsanı, psikomotor ajitasyon ve bizar davranışlar izlenir. MAO inhibitörleri ve bupropion kullananlarda psikopatoloji şiddeti fluoksetin ve trisiklik antidepresanlara göre daha hafiftir. Antidepresanla sağaltılan bipolar bozukluğa sahip hastaların yaklaşık %15-25'inde manie kayma görülebilir. Distimik hastaların üçte birinde, sosyal fobi, obsesif-kompulsif bozukluk ve panik bozukluğu olan hastaların %10-30 kadarında hipomani ortaya çıkmaktadır. Bu makalede; yaygın anksiyete bozukluğu nedeniyle tianeptin kullanımı sonrasında hipomani gelişen bir hasta sunulacaktır. Yeni bir antidepresan olan tianeptin kullanımının yol açtığı mani durumlarına dair literatürde olgu sunumuna rastlanmamıştır. Tianeptinin kimyasal yapısının trisiklik antidepresanlara benzemesi hipomaniye yol açabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Sözcükler: Tianeptin, mani, hipomani, antidepresan.

(*Klinik Psikiyatri* 2004;7:177-180)

SUMMARY

Tianeptine Induced Mania: A Case Report

For a long time tricyclic antidepressant drugs, monoamine oxidase inhibitors, selective serotonin re-uptake inhibitors and moreover bupropion usage is known to be able to cause mania or hypomania. Occurrence of mania or hypomania is less probable with serotonin re-uptake inhibitors when compared with tricyclic antidepressants, Antidepressant treatments is known to be able to cause manic shift for a long time. But it must be argued that whether this manic shift depends on doses or not. The mania state that occurs after antidepressant usage is shorter and softer than spontaneous mania and less delusion, hallucination, agitation and bizarre behaviours are observed. About %15-25 of the patients with bipolar disorder who treated with antidepressants may show tendency to mania. 1/3 of the distimic patients and %10-30 of those who have social phobia, obsessive-compulsive disorder and panic disorder could have hypomania. In this report, a patient is presented who has hypomania that is developed after tianeptine usage owing to generalized anxiety disorder. Any case presentation relating to a new antidepressant tianeptine usage that cause mania situations is not found in the literature. The similarity of the chemical structure of tianeptine with tricyclic antidepressants is thought to be able to cause hypomania.

Key Words: Tianeptine, mania, hypomania, antidepressant.

GİRİŞ

Tianeptin yeni bir nörokimyasal profile sahip anti-depresan ilaçtır. Kimyasal yapısı trisiklik antidepresanlara benzemektedir. İnsan ve hayvanlarda beyin korteksi, hipokampus ve trombositlerde serotonin (5-hidroksitriptamin) alımını artırır (Chamba ve ark. 1991, Whitton ve ark. 1991). Tianeptin serotonin üzerinden etki etmekle birlikte etkisi diğer serotonerjik ilaçlardan önemli farklılıklar gösterir.

Tek ve yinelenen kullanımının ardından serotonin geri alımında presinaptik artışa neden olur (Yüksel 2003). Bu etki, özgül serotonin geri alm engelleyicilerinin etkisi ile tam bir zıtlık gösterir. Bu şekilde serotoninin sinaptik kullanımını azaltır (Yüksel 2003). Stres verici yaşam olayları, hipotalamo-hipofizo-adrenal eksen üzerindeki etkileriyle depresyonu tetikleyebilirler. Tianeptinin antidepresan etkinliğinin kısmen hipotalamo-hipofizo-adrenal ekseninde strese dayalı aktivasyonu engellemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. (Wilde ve Benfield 1995). Noradrenalin ya da dopamin alımı üzerinde doğrudan etkisi olmamasına rağmen beyin çeşitli bölgelerinde bu nörotransmitterlerin düzeyini yükseltir. Ana metabolitin (MC5; pentanoik asit) hayvanlarda bir miktar antidepresan etkinliği vardır. Kimi hayvan modellerinde anksiyolitik etkisi vardır (File ve Mabbutt 1991). Etkinliği seçici biçimde serotonerjik düzeneklere bağlı ve temel olarak presinaptik görünmektedir. Kötüye kullanılma eğilimi düşüktür. MAO inhibitörleriyle birlikte kullanılmaması önerilir (Wagstaff ve ark. 2001). Tianeptinle ilişkili istenmeyen etkiler pek çok yönden SSRI'larınkilere benzer. En yaygın istenmeyen etkiler bulantı, kabızlık, karın ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi ve rüya değişiklikleridir (Wilde ve Benfield 1995). Tianeptinin mitokondriyal β -oksidasyon enzimlerini inhibisyon yoluyla hepatotoksisiteye yol açma olasılığı vardır. Ancak hepatotoksisite ender görülmektedir; literatürde 3 hastada hepatotoksisite (karaciğer enzimlerinde yükselme) bildirilmiştir (Balleyguier ve ark. 1996). Tianeptinle ilişkili antikolinerjik etkiler ve sedasyon yapıcı etkinin az olması, psikotrop ilaçların istenmeyen etkilerine karşı duyarlılıkları artmış olan yaşlı ya da alkolik hastalarda özellikle önemlidir (Wilde ve Benfield 1995). Literatürde tianeptinin yol açtığı hipomani veya mani olgusuna rastlanmamıştır.

Bipolar bozuklukların hafif spektrumunun ortak paydası; hipomaninin ortaya çıkışıdır. Hipomani; birkaç günlük hafif duygudurum yükselmesi, keskin pozitif düşünceler, artan enerji ve aktivite düzeyleri ile karakterizedir. Bipolar II bozukluğun bir parçası olarak ortaya çıkan hipomani nadiren maniye ilerler; distraktibilite hipomanide yaygın değildir ve sıklıkla içgörü korunur. Hipomani bazen antidepresanlarla ortaya çıkarılabilir (Akiskal 2000). Unipolar bozukluğa sahip hastaların bir kısmı bipolar bozukluğu hazırlayan genleri taşırlar. Bu tür hastalar bazı yazarlar tarafından bipolar III bozukluğa sahip hastalar olarak adlandırılmış ve bazı tartışma ve araştırmaların konusu olmuşlardır. Bunlar bipolar bozukluğun aile öyküsü ile veya antidepresan tedavisine cevap olarak gelişen hipomani veya mani öyküsü ile tanımlanırlar (Kelsoe 2000). Uzun zamandır trisiklik antidepresan ilaçlar, monoaminooksidaz inhibitörleri, selektif serotonin geri alm inhibitörleri ve hatta bupropion kullanımının mani ya da hipomaniye yol açabildiği bilinmektedir (Peet 1994, Wehr ve Goodwin 1987). Antidepresanların tetiklediği hipomani dönemlerinin şiddeti hafif olmaktadır. Trisiklik antidepresanlara göre seçici serotonin geri alm inhibitörleriyle hipomani ve mani daha az ortaya çıkar. Antidepresan kullanımıyla ilişkili hipomani yalnızca major depresyonla sınırlı değildir. Antidepresanla sağaltılan bipolar bozukluğa sahip hastaların yaklaşık %15-25'inde maniye kayma görülebilir. Distimik hastaların üçte birinde, sosyal fobi, obsesif-kompulsif bozukluk ve panik bozukluğu olan hastaların %10-30 kadarında ortaya çıkmaktadır (Perugi ve ark. 1999). Antidepresan sağaltımla hipomani dönemine girmeleri bu hastalardaki iki uçluluğun ilk kanıtı sayılabilir. Daha kapsamlı araştırmalarla doğrulanması gereken bu görüş klinik uygulamalarda büyük önem taşıyabilir.

Bu makalede; yaygın anksiyete bozukluğu tanısıyla tianeptin başlanmasıyla hipomani gelişen bir hasta sunulacaktır. Hasta acil poliklinikte görülmüştür ve yaygın anksiyete bozukluğu tanısıyla tianeptin başlanmıştır. Tedavinin 2. gününde hipomani belirtileri ortaya çıkmıştır. Tianeptinin kesilmesiyle hipomani şiddeti hızla azalmıştır. Bu çalışma ile bir olgu sunumuyla yaygın anksiyete bozukluğunda tianeptinin neden olduğu hipomaniye klinisyenlerin dikkatinin çekilmesi amaçlanmaktadır.

OLGU SUNUMU

Olgu 24 yaşında, ortaokul mezunu, boşanmış, bir kız çocuk sahibi, Ankara'da ailesiyle yaşayan kadın bir hastadır. Ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü saptanmadı. Yaklaşık bir yıldır huzursuzluk, bunaltı, kabus görme, aniden uykudan uyanma, etrafındaki cisimleri canlı nesnelere benzetme, her an kötü bir şey olacaktıymış hissi, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, göğüste rahatsızlık hissi, uyuşma, ürperme ve boğazda düğümleme hissi olduğunu ifade etti. Yaklaşık yedi ay önce özel bir hekime başvuran hastaya venlafaksin 150 mg başlanmış ve semptomlarında azalma olduğu görülmüş. Yaklaşık dört ay ilacı kullanan hasta, düzeldiğini düşünerek ilacı kesmiş. Venlafaksini kestikten bir süre sonra şikayetlerinde artış olması üzerine başka bir hekime başvurmuş. Amitriptilin 10 mg tablet, haloperidol damla, hidrokşikobalamin ampul reçete edilmiş. Bir hafta bu ilaçları kullanan hasta fayda görmeyince ilaçları kesmiş. Göğüste rahatsızlık hissi ve bunaltı nedeniyle acil polikliniğine başvurmuş.

Hasta acil poliklinikte görüldüğu zaman ağlayarak oturduğu sandalyede öne arkaya doğru sallanıyordu. Göğsündeki sıkışmadan, ağız kuruluğundan ve iç sıkıntısından yakınıyordu. Acilde çekilen EKG normal olarak değerlendirilmişti. Özel bir merkezde yapılmış olan tam kan sayımı, açlık kan şekeri, sedimentasyon ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda bulunmuştu. Hastaya bir kapsül 5 mg diazepam peroral verildi. Alınan anamnez ve ruhsal değerlendirmenin ardından yaygın anksiyete bozukluğu tanısıyla 12.5 mg tablet tianeptin günde 3 kez reçete edildi. Hasta 1 hafta sonra kontrole çağrıldı. 2 gün sonra hasta telefonla servise ulaşarak ilacı almaya başladığından beri çok konuştuğunu söyledi. Hastaya ilacı kesmesi söylenerek kontrole çağrıldı. Hasta görüldüğünde 2 gündür çok konuştuğunu, enerjik olduğunu, uyumadığını ve çok neşeli olduğunu söylüyordu. Sürekli alışveriş yapmak istiyordu. Hastadan alınan öyküde bir gün farkında olmadan 150 mg'lık venlafaksinden iki tane içtiği ve o gün de çok konuştuğu ve hareketli olduğu öğrenildi. İki gün süresince bu neşeli halinin devam ettiğini bunun üzerine ilacı kestiğini belirtti. Ruhsal durum muayenesinde, düşünce akışı hızlı, duygudurumu kabarık, konuşması kendiliğinden ve hızlı, psikomotor aktivitesi artmış olarak saptandı.

Tianeptin kesildi. Haloperidol 5 mg başlandı. Hasta iki gün sonra kontrole çağrıldı. 2 gün sonraki muayenede; düşünce akışı normaldi. İçeriğinde hastalıkla ilgili temalar vardı. Konuşması soru cevap şeklindeydi. Duygudurum ötimik olarak değerlendirildi. Hastanın klinik tablosu hızla düzelmişti.

TARTIşMA VE SONUÇ

Hastamızda antidepresan tedavinin başlangıcından hemen sonra ortaya çıkan mani belirtilerinin tianeptinin kesilmesinin ardından hızla düzelmesi büyük bir olasılıkla tianeptin kullanımının neden olduğu maniyi düşündürmektedir.

Yaygın anksiyete bozukluğu değerşken ve karmaşık bir rahatsızlıktır. Tedavi, belirtilerin tipi ve şiddeti, belirtileri ortaya çıkartan etkenler, başa çıkma becerisi, kişilik özellikleri göz önüne alınarak düzenlenmelidir. Yaygın anksiyete bozukluğu olan kişilerde oldukça yüksek oranlarda eş zamanlı ruhsal bozukluk saptanır. Major depresyon ve distimiyle güçlü bir bağlantı bulunur (Brawman-Mintzer ve Lydiard 1996). Bu nedenle klinisyen anksiyete semptomlarına odaklanarak eşlik eden depresyonu gözden kaçırabilir. Yaygın anksiyete bozukluğunda psikolojik ve farmakolojik tedaviler etkili olmakla birlikte, kalıntı belirtiler ve stres karşısında kırılganlık sıklıkla kalıcıdır. Hastaların çoğunda psikolojik müdahale gereklidir; bazı hastalar ilaçlardan yarar görmektedir. İlaç tedavisi açısından bakıldığında, benzodiyazepinler uzun süre kullanılmaktadır ve belirtilerin hızla kontrol altına alınması için seçilecek ilk ilaçlardır. Antidepresanlar ya da buspiron diğer tedavi seçenekleridir. Bu ilaçlar, otonom sistem üzerinde kuvvetli etki oluşturmadığı için, bir benzodiyazepinle ya da beta-blokerle kombine edilmeleri bedensel belirtileri baskın olan hastalarda yararlı olabilir.

Antidepresan tedavilerin manik kaymalara neden olabildiği uzun zamandır bilinmektedir. Ama bu kaymanın doza bağımlı olup olmadığı tartışmalıdır. Antidepresan kullanımı sonrası gelişen mani tablosu spontan maniyeye göre daha kısa ve daha yumuşaktır ve daha az sanrı, varsanı, psikomotor ajitasyon ve bizar davranışlar izlenir (Stall ve ark. 1994). Psikopatoloji şiddeti MAO inhibitörleri ve bupropion kullananlarda fluoksetin ve trisiklik

antidepresanlara göre daha düşük seviyededir (Stall ve ark. 1994). Unipolar depresyon veya bipolar depresyon tanısı olup antidepresan tedavi ile mani veya hipomani epizodları geçiren hastalarla yapılan bir çalışmada cinsiyet, yaş, tanı ve ek tedavinin maniyeye kayma riskini etkilemediği saptanmıştır. Duygudurumda ortaya çıkan kaymalarının insidansı antikonvülzan alan hastalar ile almayanlar arasında farklılık göstermemiştir (Henry ve ark. 2001). Lityum alan hastalarda ise duygudurum kaymaları daha az olarak saptanmıştır. Önceki manik epizodların sayısı kayma olasılığını etkilemezken, hipertimik hastalarda kayma oranı yüksek olarak bulunmuştur. Yeni bir

antidepresan olan tianeptin kullanımının yol açtığı mani durumlarına dair literatürde olgu sunumuna rastlanmamıştır. Tianeptinin kimyasal yapısının trisiklik antidepresanlara benzemesi hipomaniye yol açabileceğini düşündürmüştür. Literatürde olgu sunumuna rastlanmaması henüz FDA'dan onay almamasına bağlanabilir.

Yazışma adresi: Dr. Sema Gülen Yıldırım, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Psikiyatri Kliniği D Blok Sıhhiye, Ankara, gulensema@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Akiskal HS (2000) Mood disorders: clinical features. Caplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA (ed) Lippincott Williams & Wilkins, 7. Baskı, 1. Cilt, Philadelphia, Anxiety, s. 1338-1377.
- Balleyguier C, Sterin D, Zioli M ve ark. (1996) Acute mixed hepatitis caused by tianeptine. Gastroenterol Clin Biol, 20:607-608.
- Brawman-Mintzer O, Lydiard RB (1996) Generalized disorder: Issues in epidemiology. J Clin Psychiatry, 57:3-8.
- Chamba G, Lemoine P, Flachaire E ve ark. (1991) Increased serotonin platelet uptake after tianeptine administration in depressed patients. Biol Psychiatry, 30:609-617.
- File SE, Mabbutt PS (1991) Effects of tianeptine in animal models of anxiety and on learning and memory. Drug Dev Res, 23:47-56.
- Henry C, Sorbara F, Lacoste J ve ark. (2001) Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. J Clin Psychiatry, 62:249.
- Kelsoe JR (2000) Mood disorders: genetics. Caplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA(ed) Lippincott Williams & Wilkins, 7. Baskı, 1. Cilt, Philadelphia s. 1308-1318.
- Peet M (1994) Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Br J Psychiatry, 164:549-550.
- Perugi G, Akiskal HS, Ramacciotti S ve ark. (1999) Depressive comorbidity of panic, social phobic and obsessive-compulsive disorders re-examined: is there a bipolar II connection? J Psychiatr Res, 33:53-61.
- Stall AL, Mayer PV, Kolbrener M ve ark. (1994) Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. Am J Psychiatry, 151:1642-1645.
- Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM (2001) Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. CNS Drugs, 15: 231-259.
- Wehr TA, Goodwin FK (1987) Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? Am J Psychiatry, 144:1403-1411.
- Whitton PS, Sarna GS, O'Connell MT ve ark. (1991) The effect of the novel antidepressant tianeptine on the concentration of 5-hydroxytryptamine in rat hippocampal dialysates in vivo. Neuropharmacology, 30:1-4.
- Wilde MI, Benfield P (1995) Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic profile of therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. Drugs, 49: 411-439.
- Yüksel N (2003) Psikofarmakoloji. 2. Baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s. 717.