

Depresyon Tedavisinde Tianeptin

İ. Tayfun UZBAY*, Nevzat YÜKSEL**

Depresyon kişinin sosyal yaşamını doğrudan etkileyen önemli psikiyatrik hastalıklardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde major depresyonun görülme sıklığı %5 kadardır. Kadınlarda erkeklere göre, yaşlılarda gençlere göre daha fazla görülür. Depresyon mutlaka izlenmesi ve tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır (Yüksel 2000).

Depresyon santral sinir sistemi ile ilişkili olmakla birlikte depresyonu modüle eden santral düzenekler hala net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bununla beraber, 1960'lı yıllarda depresyonun santral etki düzeneğini açıklamak üzere ileri sürülen "monoamin hipotezi" (Bunney ve Davis 1965, Schildkraut 1965) günümüzde artık yeterli görülmemektedir. Bu görüşe göre, depresyon olgularında santral sinir sisteminin monoamin yapısındaki önemli iki nörotransmitteri olan serotonin ve/veya noradrenalinin sinaptik nörotransmisyonunda ve bu nörotransmitterlerin miktarlarında önemli ölçüde azalmalar olmaktadır. Depresyonda noradrenalinin katkısı metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksi-fenilglolikolün (MHPG) idrarla atılımında depresyonlu hastalarda normal kontrollere göre anlamlı düzeyde düşüşler gözlenmesi ile de teyid edilmiştir (Maas ve ark. 1968).

Depresyonda serotoninin katkısı daha detaylı incelemelere konu olmuş ve serotoninin depresyon oluşumu ile ilişkili major monoamin olduğu görüşü zaman içinde ağırlık kazanmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarda depresif hastalarda beyin omurilik sıvısında serotoninin major metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) ve plazmada serotonin prekürsörü serbest triptofan miktarları depresif olmayanlara göre düşük bulunmuştur (van Praag 1982a). Post mortem incelemelerin sonuçlarına göre de beyin çeşitli bölgelerinde serotonin ve serotonin metabolitleri depresif olanlarda anlamlı ölçüde düşüktür (van Praag 1982b).

Depresyonda biyojenik aminlerin önemini kanıtlayan en önemli veri sinaptik aralıkta monoamin gerialımını (trisiklik antidepresanlar) veya enzimatik katabolizmayı (MAO inhibitörleri) inhibe ederek sinaptik aralıkta monoamin aktivitesini arttıran ilaçların antidepresan etkinliğe sahip olmasıdır. Yakın tarihlerde yan etkileri daha az ve bu monoaminlerin birine diğerine göre daha selektif, fluoksetin ve paroksetin gibi selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) ve reboksetin gibi selektif noradrenalin gerialım inhibitörleri de antidepresan tedaviye girmiştir (Pacher ve ark. 2001).

TİANEPTİN VE DEPRESYON

Tianeptin yeni bir antidepresan ilaçtır. Kimyasal yapı olarak trisikliklere benzemekle beraber monoaminler üzerine oluşturduğu etkileri bakımından hem trisikliklerden hem de diğer antidepresanlardan (MAO inhibitörleri ve SSRI'lar gibi) farklı bir farmakolojik etki

* Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, ANKARA

** Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

profiline sahiptir. Tianeptin biyojenik aminlerin sentezi veya metabolizmasını etkilemez. Sinaptik aralıkta gerilim inhibisyonu yapmaz, tersine sinir uçlarında serotoninin alımını (uptake) arttırır (Kato ve Weitsch 1988, Ansseau 1993). Tianeptin ve benzeri serotonin alım stimülatörleri de ilginç olarak antidepresan aktivite gösterirler (Anseau 1993, Kamoun ve ark. 1994).

Tianeptinin deneysel depresif hayvan modellerinde antidepresan etkinliği üzerine çalışmalar

Tianeptinin antidepresan etkinliği bir çok deneysel hayvan modelinde net bir şekilde gösterilmiştir. Tianeptin farelerde rezerpin ile oluşturulmuş davranışsal umutsuzluğu ve izolasyona bağlı olarak gelişen agresyonu inhibe etmiştir (Poignant 1981, Mocæer ve ark. 1988). Olfaktör bulbektomi yapılarak (Kelly ve Leonard 1990) veya stresle (Whitton ve ark. 1991, Thiebot ve ark. 1992) oluşturulmuş deneysel depresyon modellerinde tianeptin antidepresan etkinlik göstermiştir. Tianeptinin antidepresan etkinliği immobilizasyon stres modelinde klasik antidepresanlara yakın düzeyde bulunmuştur (Whitton ve ark. 1991).

Tianeptinin klinik antidepresan etkileri üzerine çalışmalar

Tianeptinin klinik antidepresan etkinliği çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda antidepresan etkinliği iyi bilinen başka ilaçlarla da karşılaştırılmak suretiyle kanıtlanmıştır.

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'ne (HDDÖ) göre minumun 45 puan alan 18 kadın ve 12 erkek, yaşları 25-75 arasında değişen toplam 30 endojen depresyonlu hastada tianeptinin antidepresan etki potansiyeli araştırılmıştır (Bourgeois ve ark. 1991). Hastaların 15 tanesi daha önce başka antidepresanlarla tedaviye yanıt vermemişti. Ayrıca, depresyon tablosuna melankoli de eşlik etmekteydi. Bu çalışmada hastalara tianeptin bölünmüş dozlar şeklinde günde üç kez 12.5 mg dozunda (toplam 37.5 mg/gün) verilmiş ve hastalar 42 gün boyunca yedi günlük aralıklarla değerlendirilmiştir. Hastaların HDDÖ skorlarında 7. günden başlayarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Tedavinin 4. haftasında HDDÖ skorlarındaki düşüş maksimuma ulaşmış ve bu düzey 6. haftaya kadar korunmuştur. Bireysel olgu analizleri tedavinin sonunda 30 hastadan 17 tanesinde belirgin düzelmeye işaret etmektedir. Çalışma esnasında daha önce mani öyküsü olmayan iki hastada geçici hipomani gözlenmiştir. Bu

da dolaylı olarak ilacın antidepresif etkinliğine işaret etmektedir.

Ondokuz ayrı merkezde gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada (Löö ve ark. 1992) yaşları 21-82 arasında değişen %54'ü kadın, %46'sı erkek, DSM-III ölçütlerine göre %70'i major depresyonlu, %30'u distimli 160 hastada standart tianeptin uygulamasının (günde üç kez 12.5 mg, 37.5 mg/gün) bir yıllık etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada hastalar tedavinin 14. günü ile 1., 6., 9. ve 12. aylarında Global Klinik İzlenim (GKI) ve Montgomery & Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ) skorları bakımından değerlendirilmişlerdir. Tianeptin ile tedavinin 14. gününden itibaren GKI ve MADDÖ skorlarında başlangıca göre anlamlı düşüşler gözlenmiş, bu düşüşler 1. ay gözlemlerinde başlangıca göre %40'a ulaşarak izleyen aylarda da daha hafif düşmeye devam etmiş ve 12 ay boyunca anlamlılığını korumuştur. Çalışmanın 1. ayında ve 12. ayında her iki ölçekteki düşüşler değerlendirildiğinde, 12. ayda 1. aya göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla düşüş gözlenmiştir. Bu çalışmada tianeptinin hastaların hematolojik değerlerinde, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında, total protein, kan glukozu ve kan lipid değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklikler oluşturmamış ve oluşan yan etkiler tolere edilebilir düzeyde bulunmuştur.

Depresif hastalarda relaps ve rekürrens oluşumu üzerine tianeptinin bir yıl süreli etkilerini inceleyen bir başka çalışmanın sonuçları da tianeptinin zaman içinde depresyonun yinelenmesini de önlediğine işaret etmektedir (Löö ve ark. 1991).

Bu iki çalışmanın sonuçları tianeptinin major depresyon ve distimi olgularında etkinliğinin giderek artarak 12 ay gibi uzun bir süre devam ettiğine ve bu süre içinde hastalar tarafından iyi tolere edildiğine, tianeptinin ayrıca uzun süreli tedavide depresyonun yinelenmesini de önlediğine işaret etmektedir.

Costa e Silva ve arkadaşları (1997) melankolinin eşlik ettiği veya etmediği major depresyon ve bipolar depresyonda 42 günlük 25-50 mg/gün tianeptin tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini plasebo ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmaya yaşları 18-60 arasında değişen DSM-III ölçütlerine göre major depresyon tanısı almış 126 hasta katılmıştır. Hastaların %60'ı DSM-III ölçütlerine göre melankolik özellikler de göstermekteydi. Tianeptin ile tedavinin ilk haftasından başlayarak melankoli ile birlikte olan veya olmayan depresyon olgularının

MADDÖ skorlarında tedavinin başlangıcına göre düşüşler gözlenmiştir. Bununla beraber bu düşüşler ancak altı haftalık (42 günlük) tianeptin tedavisi sonunda plaseboya göre anlamlı düzeye erişmiştir. Bu çalışmada tianeptinin güvenilirliği de tatminkar seviyede bulunmuştur. Plasebo kontrollü olan bu çalışmanın sonuçları tianeptin ile anlamlı bir antidepresan etkinlik elde etmek için 6 hafta gibi latent bir süreye gereksinim olduğuna işaret etmektedir.

Tianeptinin antidepresan etkinliğini klasik trisiklik antidepresanlardan amitriptilin ile kıyaslayan üç ayrı çalışmada (Löö ve ark. 1988, Guelfi ve ark. 1989, Invernizzi ve ark. 1994) DSM-III ölçütlerine göre depresyon tanısı konmuş tianeptin ile tedavi edilen 339 hasta, 75 mg/gün dozunda amitriptilin ile tedavi edilen 345 hasta ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya kabul edilme ölçütleri olarak MADDÖ skorunun minimum 20 (Löö ve ark. 1988, Guelfi ve ark. 1989) ve HDDÖ skorunun minimum 18 puan olması (Invernizzi ve ark. 1994) öngörülmüştür. Çalışmalardan birinde depresyona eşlik eden anksiyete semptomları da değerlendirilirken (Guelfi ve ark. 1989), bir diğerinde alkolizm ile ilişkili depresif sendrom ele alınmıştır (Löö ve ark. 1988). Her üç çalışmada da tianeptin günde üç kez 12.5 mg (total 37.5 mg/gün) dozunda 28-56 gün arasında değişen sürelerde hastalara verilmiştir. Her üç çalışmada da tedavilerin 7. gününden itibaren gerek MADDÖ gerekse HDDÖ skorlarında anlamlı düşüşler gözlenmiş ve depresyon skorlarını düşürücü (tedavi edici) etkinlik bakımından tianeptin ve amitriptilin arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Cassano ve arkadaşları (1996) major depresyonlu %56'sı kadın %44'ü erkek 186 hastada 37.5 mg/gün dozda tianeptinin etkinliğini 150 mg/gün imipramin ile 6 hafta süreli plasebo kontrollü bir çalışma ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada gerek tianeptin gerekse imipramin MADDÖ skorlarında plaseboya göre anlamlı ölçüde düşüşler oluşturmuş ve antidepresan etkinlik bakımından tianeptin ve imipramin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tianeptin imipramine göre özellikle kardiyovasküler yan etkiler bakımından değerlendirildiğinde daha güvenilir bulunmuştur.

Bu iki çalışmanın sonuçları tianeptinin klasik trisiklik antidepresanlar olan amitriptilin ve imipramin kadar depresyon tedavisinde etkili olduğunu ve yan etki profili bakımından tianeptinin daha tercih edilebilir bir ilaç olabileceğini göstermektedir. Nitekim yukarıdaki çalışmaların sonuçlarını ve başka çok merkezli

araştırmaların sonuçlarını değerlendiren yazarlar da tianeptinin çeşitli depresyon türlerinde trisiklikler kadar etkili olduğuna işaret etmektedirler (Guelfi 1992, Stanner ve Mendeliwicz 1993, Löö ve ark. 1993).

Tianeptinin antidepresan etkinliği menopozal ve premenopozal depresif kadınlarda gerçekleştirilen 60 gün süreli bir çift-kör çalışma ile tetrasiklik bir antidepresan olan maprotilin ile karşılaştırılmıştır (Chaby ve ark. 1993). Bu çalışmada yaş ortalaması 50 civarında olan 42 hasta tianeptin grubunda, 41 hasta ise maprotilin grubunda yer almıştır. Gerek tianeptin gerekse maprotilin MADDÖ skorlarında tedavinin 15. gününden itibaren 60 gün boyunca istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüşlere neden olmuştur. Tedavinin 60. gününde tianeptinin MADDÖ skoru üzerine etkisi maprotiline göre istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar tianeptinin menopozal ve premenopozal kadınlarda görülen depresyonlarda maprotilinden daha etkili olabileceği izlenimini vermektedir.

Tianeptinin klinik antidepresan etkinliği SSRI'lar ile de karşılaştırılmıştır. Waintraub ve arkadaşları (2000) DSM-IV'e göre major depresyon tanısı alan %34.6'sı kadın, %65.4'ü erkek 277 hasta üzerinde yakın tarihlerde gerçekleştirdikleri bir çalışmada 3 ay süreli 37.5 mg/gün tianeptin uygulamasının antidepresan etkinliğini 20 mg/gün paroksetin ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada hastaların 138 adedi tianeptin, 139 adedi ise paroksetin grubunda yer almıştır. Tedavinin 3. ayı sonunda gerek tianeptin gerekse paroksetin MADDÖ ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) skorlarında anlamlı ölçüde düşüşler oluştururken, tianeptin ve paroksetin arasında antidepresan etkinlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Alby ve arkadaşları (1993) major depresyon veya distimiye eşlik eden somatik yakınmaları olan 206 hastada 90 günlük bir tedavi sürecinde 37.5 mg/gün tianeptinin antidepresan etkinliğini 20 mg/gün fluoksetin ile karşılaştırmışlardır. Tianeptin grubunda 102 (31 kadın 71 erkek), fluoksetin grubunda 104 (30 kadın, 74 erkek) hasta yer almıştır. Tianeptin grubundaki hastaların yaş ortalaması 45.2, fluoksetin grubundaki hastaların yaş ortalaması ise 43.0'dır. İlaçların antidepresan etkinlikleri Humor Anksiyete Retardasyon Danger (HARD) ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda hem tianeptin hem de fluoksetin ile anlamlı antidepresan etkinlik saptanmış, ilaçların

antidepresan etkinlikleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Daha yakın tarihlerde gerçekleştirilen çok uluslu başka bir çalışmada da yine 37.5 mg/gün tianeptin ile 20 mg/gün fluoksetin uygulamasının depresif episod-daki, yineleyici (rekürrent) depresif hastalığı olan veya bipolar afektif hastalığı olanlardaki etkileri değerlendirilmiştir (Löö ve ark. 1999). Bu çift-kör çalışmada paralel grup tasarımı kullanılmıştır; 1 haftalık plasebo döneminden sonra hastalar 6 hafta süreyle tianeptin veya fluoksetin grubuna dahil olmuşlardır. Bu çalışmaya tianeptin grubunda 191, fluoksetin grubunda 196 olmak üzere toplam 387 hasta katılmıştır. Hastalar tedaviyi izleyen 1, 2, 4 ve 6. haftalarda ilaçların MADDÖ ve GKİ skorları üzerine etkileri bakımından değerlendirilmişlerdir. Tianeptin ve fluoksetin tedavinin ilk haftasından itibaren 6. haftaya kadar giderek artan bir şekilde ve istatistiksel olarak anlamlı ölçüde MADDÖ ve GKİ skorlarında azalmalara neden olurken, iki ilaç arasında etkinlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunamamıştır.

Biri Macaristan'da (Szádóczy ve Füredi 2000) diğeri ülkemizde (Oral ve ark. 2001) gerçekleştirilmiş olan yakın tarihli iki çalışmada da, DSM-IV ölçütlerine göre majör depresyon tanısı konmuş 400 hastada 37.5 mg/gün dozunda tianeptinin ve 50 mg/gün dozunda sertralinin antidepresan etkinlikleri 42 haftalık bir tedavi sürecinde birbirleri ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Her iki çalışmada da ilaçların antidepresan etkilerinin değerlendirilmesinde MADDÖ ve GKİ ölçüde kullanılan ölçümlerdir. Çalışmaların sonuçları gerek tianeptinin gerekse sertralinin MADDÖ ve GKİ skorlarında başlangıçta göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşümlere neden olduğuna ve antidepresan etkinlik bakımından tianeptin ve sertralin arasında anlamlı bir fark bulunmadığına işaret etmektedir.

Bu çalışmaların sonuçları tianeptinin depresyon tedavisinde SSRI'lar kadar etkili olduğuna işaret etmektedir. Tianeptinin etki düzeneğinin SSRI'lardan farklılığı göz önüne alındığında bu bulgular oldukça ilginçtir.

Tianeptinin yaşlılarda gözlenen depresyonların tedavisinde üzerine etkileri

Depresyon yaşlılarda sık rastlanan psikiyatrik bozukluklardan biridir (Blazer 1989). İleri yaşlarda fiziksel sağlığın giderek bozulması yaşlılarda depresyon görülme sıklığını artırıcı önemli bir faktördür. Genel popülasyonda 65 yaşın üzerindeki bireyler arasında depre-

sif belirtilerin ortaya çıkması sıklığı %15, major depresyon sıklığı ise %3 kadardır. Gerek fiziksel etkileri gerekse beslenme problemleri ve intihar riski gibi ciddi sonuçlara da ulaşabilen yaşlılık depresyonunda yineleme (rekürrens) ve kronikleşme riski de oldukça fazladır (Yüksel 2000). İlave olarak, yaşlı hastalar antidepresan ilaçlar ile tedavi esnasında ortaya çıkabilecek olan özellikle kardiyovasküler yan etkilere de daha duyarlıdır (Aronow 1990, Yüksel 2000). Yaşlılarda özellikle 70 yaşın üzerinde olanlarda karaciğer ve böbrek gibi önemli itrah organlarının fonksiyonları da genç popülasyona göre azalmıştır. Buna bağlı olarak yaşlılar ilaçların geç atılması ve vücutta birikmesine bağlı olarak yan etkileri veya aşırı doz sorunlarını daha fazla yaşarlar. Yaşlı popülasyon birden fazla ilaçla tedavi esnasında gözlenen ilaç-ilaç etkileşmelerine de daha duyarlıdır. Bu nedenlerden dolayı yaşlılarda kullanılabilecek antidepresan ilaçların iyi tolere edilebilmesi ve özellikle kardiyovasküler yan etkilerinin bulunmaması veya bu yan etkilerin yaşlılar tarafından tolere edilebilir düzeyde olması tedavinin başarısı için oldukça önemlidir (Salzman 1990).

Chapuy ve arkadaşları (1991) 70 yaş ve üzerinde %75'i kadın %25'i erkek 140 depresyon hastasında bir yıl süre ile uygulanan tianeptinin antidepresan etkinliğini ve kabul edilebilirliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada hastalara 4-7 günlük bir plasebo uygulamasının ardından standart olarak günde iki kez 12.5 mg (50 mg/gün) dozunda tianeptin verilmiştir. Tianeptin dozu bazı olgularda ilacı tolere edebilmesi veya daha iyi etki sağlanması amacıyla 12.5 mg/gün'e düşürülmüş veya 37.5 mg/gün'e çıkarılmıştır. Hastalarda ilacın antidepresan etkisi uygulamanın 14. günü ile 1., 3., 6. ve 9. aylarında MADDÖ ve GKİ skorları kullanılarak değerlendirilmiştir. Toplam MADDÖ skorunda tedavinin 14. gününden itibaren anlamlı bir azalma gözlenmiş ve bu azalma 12. aya kadar giderek artan bir şekilde devam etmiştir. Hastalığın genel seyri GKİ ile değerlendirildiğinde birinci ayın sonunda hastaların %66'sında belirgin veya farkedilir derecede düzelme görülmüş ve 12. ayda bu oran %88'e ulaşmıştır. Bu çalışmada tianeptinin yaşlı hastalardaki depresyonla birlikte seyreden anksiyete belirtileri üzerine etkileri de Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) ile değerlendirilmiş ve tianeptinin çalışmanın 14. gününden itibaren 12. aya kadar giderek artan bir şekilde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde HADÖ skorlarını da azalttığı, dolayısı ile antidepresan etkisinin yanısıra anksiyolitik etkisinin de olduğu gözlenmiştir. Tianeptin çalışma süresince yaşlı hastaların EKG'leri,

kan basınçları, vücut ağırlıkları, kan glukoz, kreatinin, total kolesterol, trigliserit düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri üzerinde de anlamlı bir etki oluşturmamıştır.

Raffaitin de (1993) Chapuy ve arkadaşlarının (1991) çalışmasının yanısıra, 70 yaş ve üzeri yaşlılardaki depresyonun tedavisinde üç ay süreli benzer dozlarda tianeptin uygulayan iki ayrı çalışmanın sonuçlarını da analiz ettiği derleme makalesinde, tianeptinin yaşlılık depresyonundaki etkinliği ve güvenilirliği ile ilişkili olarak aynı görüşleri ileri sürmüştür.

Yaş ortalaması 79 olan 315 depresif hasta üzerinde yürütülen bir başka çalışmanın sonuçları da tianeptinin mianserine eşit düzeyde antidepresan etkinliğe sahip olduğuna işaret etmiştir (Brion 1996).

Ruiz ve arkadaşları (1997) 65 yaş ve üzerinde (ortalama 68.8) 44 kadın, 19 erkek depresyon hastasında (%55.6 major depresyon, %44.4 disitimi) üç ay süre ile tianeptinin antidepresan, anksiyolitik ve bilişsel performans üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Yukarıda çalışmalar ile aynı depresyon ve anksiyete değerlendirme ölçekleri kullanılan bu çalışmada da tedavinin 14. gününden itibaren, tianeptin, yaşlı hastalardaki gerek depresyon gerekse depresyona eşlik eden anksiyete üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde iyileştirici etkiler oluşturmuştur. Bu çalışmada ilave olarak tianeptinin yaşlı depresiflerin Mini Mental Durum (Mini Mental State) Muayenesi skorları üzerinden değerlendirilen bilişsel performanslarında da istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler gözlenmiştir.

Bu ekin ilk makalesinde de belirtildiği gibi tianeptinin yaşlılardaki biyoyararlanımı %85 gibi yüksek sayılabilecek bir düzeydedir. Bununla beraber, özellikle 70 yaşın üzerindekielerde eliminasyon yarılanma ömrü daha uzundur. Bu nedenle özellikle 70 yaşın üzerinde olan vakalarda tianeptin dozunun ayarlanması gerekir (Carlhant ve ark. 1990, Demotes-Mainard ve ark. 1991, Yüksel 2000). Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda da ilacın eliminasyon yarılanma ömrü uzadığından (Salvadori ve ark. 1990) yaşlılıkla birlikte böbrek fonksiyonları da bozuk olan hastalarda tianeptin kullanımında doz mutlaka çok iyi titre edilmelidir.

Yukarıdaki çalışmaların sonuçları tianeptinin yaşlı depresyon hastaları için uygun bir antidepresan olabileceği izlenimini vermektedir. Tianeptin yaşlılarda sık görülen depresyona eşlik eden anksiyete belirtileri üzerine de olumlu etkiler sergilemektedir (Chapuy ve ark. 1991, Ruiz ve ark. 1997). Bilişsel fonksiyonlar

üzerine olan olumlu etkileri de (Ruiz ve ark. 1997) yaşlılarda tercih edilebilirliği bakımından dikkat çekicidir. Ancak bu konuda daha kesin konuşabilmek için daha fazla denek sayısına sahip daha fazla kontrollü çalışmaya gereksinim vardır. Sedatif etkisinin olmaması (Delalleau ve ark. 1988, Poirier ve ark. 1993) ve yaşlılarda kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkilerinin klasik trisikliklere göre oldukça düşük olması (Juvent ve ark. 1990) tianeptini yaşlılarda özellikle klasik trisikliklere göre daha avantajlı bir ilaç konumuna getirmektedir. Antikolinergik etkilerinin bulunmaması da (Delalleau 1988) prostat sorunu olan yaşlılarda tianeptinin antikolinergik yan etkisi olan antidepresanlara göre tercih nedeni olabilir.

Depresyon tedavisinde tianeptinin olası etki düzeneği

Tianeptin esas olarak serotonerjik sistem üzerine etkili bir antidepresandır. Tianeptinin diğer bir çok antidepresan gibi serotonin gerialımını inhibe edici özelliği yoktur, aksine gerek beyinde gerekse trombositlerde selektif olarak serotonin gerialımını arttırmaktadır. Bu etkisi hem akut hem de kronik uygulamalarda ortaya çıkmaktadır (Mennini ve ark. 1987, Kato ve Weitsch 1988, Fattacini ve ark. 1990). Depresyonlu hastaların trombositlerinde serotonin gerialımının azalmış olduğu gösterilmiştir (Wood ve Coppen 1985). Tianeptinin depresif hastalarda trombositlerde serotonin gerialımını da arttırmaktadır (Chamba ve ark. 1991).

Tianeptin, SSRI'lar gibi diğer bir çok antidepresan ilacın aksine, serotonin gerialımını arttırmak suretiyle santral sinir sistemindeki serotonerjik sinapslarda serotonin aktivitesini ve miktarını azaltıcı yönde etki yapmaktadır. Burada serotonerjik sistem üzerine birbirine zıt etkiye sahip olan tianeptin ve SSRI'ların her ikisinin de antidepresan etkinlik sergilemesi ve antidepresan etkinlikleri arasında anlamlı bir fark olmaması (Alby ve ark. 1993, Löö ve ark. 1999, Waintraub ve ark. 2000) depresyon ile ilişkili santral etki düzeneklerinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğine işaret eden oldukça ilgi çekici bir noktadır. Bu noktada tianeptinin antidepresan etki düzeneğini açıklayabilmek için aşağıdaki görüşler ileri sürülebilir (Ansseau 1993, Yüksel 2000).

İlk görüşe göre, depresif hastalıklar serotonin azalmasından çok serotonin nörotransmisyonundaki fazlalık ile karakterize edilebilir ve bu nedenle tianeptin gibi serotonin düzeylerini azaltan bileşikler antidepresan olarak iyi bir etkiye sahiptir. Aslında birçok

antidepresan ilacın bir dereceye kadar 5-HT reseptör blokajı da yapabildiği ve reseptör bloke edici etkilerin serotonin gerialımı inhibisyonu yolu ile serotonerjik aktiviteyi arttırıcı etkilere baskın olabileceği bildirilmiştir. Bu görüş çeşitli nedenlerle artmış serotonerjik aktiviteye dayanan depresyon hipotezini de (Aprison ve ark. 1982) destekler niteliktedir. Gerçekte pek çok trisiklik ve atipik antidepresan ilaç belirgin şekilde post-sinaptik 5-HT₂ reseptörlerini bloke edici özelliğe sahiptir. Örneğin, amitriptilin orta derecede serotonin gerialım inhibisyonu yaparken, aynı zamanda serotonin 5-HT₂ reseptörlerinde güçlü bir blokaj oluşturur ve net etki serotonin nörotransmisyonunda bir azalma şeklindedir (Nagayama ve ark. 1980, Willner 1985). Bu görüşü destekleyen diğer bir bulgu da selektif 5-HT₂ reseptör blokörü ritanserin antidepresan etkinliğe de sahip olmasıdır (Reyntjens ve ark. 1986). Bununla beraber, antidepresan ilaçların 5-HT reseptörlerini bloke etmesi yoluyla onların serotonin gerialım inhibisyonunu arttırıcı etkileri üzerine baskın olması bu ilaçların genel bir özelliği değildir (Ansseau 1993).

İkinci görüşe göre, serotonin gerialım inhibisyonu ile SSRI'ların klinik antidepresan aktivitesi arasında bir ilişki olmayabilir. Şöyle ki; SSRI'lar ile tedavinin ilk gününden itibaren serotonin gerialımı inhibe edilirken, bu ilaçların antidepresan etkilerinin ortaya çıkması için 2-3 hafta gibi latent bir süreye gereksinim vardır (Quitkin ve ark. 1984, Kato ve Weitsch 1988). Ayrıca imipramin ve desipramin gibi klasik trisiklikler in vitro ve akut verildiklerinde serotonin gerialım inhibisyonu yaparken, kronik verildiklerinde giderek serotonin gerialımını arttırıcı etkiler oluşturduğu bilinmektedir (Barbaccia ve ark. 1983). Benzer etki fluvoksamin

için de bildirilmiştir (Brunello ve ark. 1987). İlaçların bu etkilerini antidepresan tedaviyi izleyen klinik değişikliklerle ilişkilendirmek de olasıdır. Nitekim serotonin gerialımını inhibe eden ilaçlarla tedavide sıklıkla tedavinin ilk 1-2 haftasında depresif sendromda bir miktar daha ağırlaşma ve bunu izleyerek hızlı bir klinik düzelmeye gözlenmesi de (Ansseau 1988) bu görüşü doğrulayabilir. Bu tip bifazik klinik değişiklikler özellikle fluvoksamin gibi SSRI'larda daha belirgindir (Den Boer ve Westenberg 1988). Bu hipoteze göre; tianeptin, antidepresan tedavinin daha başlangıcından itibaren diğer ilaçlarda daha geç ortaya çıkan etkileri oluşturan bir antidepresan ilaç olabilir. Tianeptin ile antidepresan tedavinin başlangıcında semptomların daha da kötüleşmemesi ve daha hızlı bir antidepresan etkinlik görülmesi de bu görüşü desteklemektedir.

Üçüncü bir görüş olarak, depresyonun serotonerjik etkinlikte artma veya azalma ile karakterize farklı alt tiplerinin olabileceği (Willner 1985) ve serotonerjik etkinlikte artış ile karakterize olan depresyonlarda tianeptinin, artış ile karakterize olan depresyonlarda SSRI'lar gibi serotonin gerialımını inhibe eden ilaçların etkili olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak tianeptinin antidepresan aktivitesinin gösterilmesine kadar; depresyonda azalmış serotonerjik nörotransmisyonun rolü olabileceği hipotezi tutarlı görülüyordu ve SSRI'larla gözlenen antidepresan etkinlik bu görüşü daha da güçlendiriyordu. SSRI'lara zıt etki düzeneğine sahip olan tianeptin, depresif hastalıkların biyokimyasal temelini yeniden değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Alby JM, Ferreri M, Cabane J ve ark. (1993) Efficacy of tianeptine in the treatment of major depression and dystimia, with somatic complaints. *Ann Psychiatr*, 8:136-144.
- Ansseau M (1988) Les antidépresseurs. *Méd et Hyg*, 46:2314-2321.
- Ansseau M (1993) The paradox of tianeptine. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):89-93.
- Aprison MH, Hintgen JN, Nagayama H (1982) Testing a new theory of depression with an animal model; neurochemical-behavioral evidence for postsynaptic serotonergic receptor involvement, *New Vistas in Depression*. SZ Langer ve ark. (Ed), New York, Pergamon Press, s.171-178.
- Aronow WS (1990) Cardiac risk factors: Still important in the elderly. *Geriatrics*, 45:71-80.
- Barbaccia ML, Gandolfi O, Chuang DM ve ark. (1983) Modulation of neuronal serotonin uptake by a putative endogenous ligand of imipramine recognition sites. *Proc Natl Acad Sci*, 80:5134-5138.
- Blazer DG (1989) Depression in the elderly. *N Engl J Med*, 320:164-166.
- Bourgeois M, Delaleau B, Féline A ve ark. (1991) Tianeptine in major endogenous depression with melancholia. *Presse Med*, 20:1837-1843.
- Brion S (1996) Major depressive episodes in patients over 70 years of age. Evaluation of the efficiency and acceptability of tianeptine and mianserin. *Presse Med*, 25:465-468.
- Brunello N, Riva M, Volterra A ve ark. (1987) Effect of some tricyclic and non tricyclic antidepressants on 3H imipramine

- binding and serotonin uptake in rat cerebral cortex after prolonged treatment. *Fundam Clin Pharmacol*, 1:327-333.
- Bunney WE, Davis JM (1965) Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry*, 13:483-494.
- Cassano GB, Heinze G, Löö H ve ark. (1996) A double-blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes. *Eur Psych*, 11:254-259.
- Carlhant D, Le Garrec J, Guedes Y ve ark. (1990) Pharmacokinetics and bioavailability of tianeptine in the elderly. *Drug Invest*, 2:167-172.
- Chaby L, Grinsztein A, Weitzman JJ ve ark. (1993) Etats anxiodépressifs de la femme en période préménopausique et ménopausique. *Presse Med*, 22:1133-1138.
- Chamba G, Lemoine P, Flachaire E ve ark. (1991) Increased serotonin platelet uptake after tianeptine administration in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 6:609-617.
- Chapuy P, Cuny G, Delomier Y ve ark. (1991) One-year open study of tianeptine in 140 elderly patients with depression. *Presse Med*, 20:1844-1852.
- Costa e Silva JA, Ruschel SI, Caetano D ve ark. (1997) Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes. *Neuropsychobiology*, 35:24-29.
- Delalleau B, Dulcire C, Le Moine P ve ark. (1988) Analysis of the side-effects of tianeptine. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):83-89.
- Demotes-Mainard F, Galley P, Manciet G ve ark. (1991) Pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine steady state in elderly. *J Clin Pharmacol*, 31:174-178.
- Den Boer JA, Westenberg HGM (1988) Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorder; a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. *Int Clin Psychopharmacol*, 3:59-74.
- Fattaccini CM, Bolanos- Jimenez F, Gozlan H ve ark. (1990) Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxytryptamine in vivo in the rat brain. *Neuropharmacology*, 29:1-8.
- Guelfi JD, Pichot P, Dreyfus JF (1989) Efficacy of tianeptine in anxious-depressed patients. Results of a controlled multicentre trial versus amitriptyline. *Neuropsychobiology*, 1:41-48.
- Guelfi JD (1992) Efficacy of tianeptine in comparative trials versus reference antidepressants. An overview. *Br J Psychiatry*, 160(Suppl 15):72-75.
- Invernizzi G, Aguglia E, Bertolino A ve ark. (1994) The efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder results of a controlled double-blind multicentre study vs. amitriptyline. *Neuropsychobiology*, 30:85-93.
- Juvent M, Douchamps J, Delcourt E ve ark. (1990) Lack of cardiovascular side effects of the new tricyclic antidepressant tianeptine. A double-blind, placebo-controlled study in young healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol*, 13:48-57.
- Kamoun A, Delalleau B, Ozun M (1994) Can a serotonin uptake enhancer be an antidepressant. *L'Encephale*, 20:521-525.
- Kato G, Weitsch AF (1988) Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):43-50.
- Kelly JP, Leonard BE (1990) The effect of tianeptine on the olfactory bulbectomized (OB) rat model of depression. *Psychopharmacology*, (Suppl 101):28.
- Löö H, Ganry G, Dufour H ve ark. (1991) Role of tianeptine in prevention of depressive relapse and recurrence. *La Presse Médicale*, 20:1864-1868.
- Löö H, Malka R, Defrance R ve ark. (1988) Tianeptine and amitriptyline. Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology*, 19:79-85.
- Löö H, Ganry H, Marey C ve ark. (1992) Results of tianeptine psychotrope monotherapy in depressed patients treated for one year. *Eur J Psychiatry*, 6:29-39.
- Löö H, Delalleau B, Kamoun A (1993) Tianeptine: Clinical properties. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):103-109.
- Löö H, Saiz-Ruiz J, Costa e Silva JA ve ark. (1999) Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord*, 56:109-118.
- Maas JW, Fawcett J, Dekimejian H (1968) 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG) excretion in depressive patients. *Arch Gen Psychiatry*, 19:129-134.
- Mennini T, Mocaer E, Garattini S (1987) Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 336:478-482.
- Mocäer E, Rettori MC, Kamoun A (1988) Pharmacological antidepressive effects and tianeptine induced 5-HT uptake increase. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):32-42.
- Nagayama H, Hinntgen JN, Aprison MH (1980) Pre- and post-synaptic serotonergic manipulations in an animal model of depression. *Pharmacol Biochem Behav*, 13:575-579.
- Oral ET, Zeliha T ve ark. (2001) Efficacy and acceptability of tianeptine versus sertraline: A multi center, double-blind, controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11(Suppl 3):206.
- Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V ve ark. (2001) Current trends in the development of new antidepressants. *Curr Med Chem*, 8:89-100.
- Poignant JC (1981) Etude pharmacologique d'un nouvel antidépresseur: La tianeptine. *Biol Psychiatry*, 5:573-578.
- Poirier MF, Galinowski A, Amado-Boccaro I ve ark. (1993) Effects of tianeptine on attention, memory and psychomotor performances using neuropsychological methods in young healthy volunteers. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):95-102.
- Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D ve ark. (1984) Duration of antidepressant drug treatment. What is an adequate trial. *Arch Gen Psychiatry*, 41:238-245.
- Raffaitin F (1993) Efficacy and acceptability of tianeptine in the elderly: A review of clinical trials. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):117-124.
- Reyntjens A, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML ve ark. (1986) Thymosthenic effects of ritanserin (R55667), a centrally acting serotonin S2 receptor blocker. *Drug Dev Res*, 8:205-211.
- Ruiz S, Montes JM, Alvarez E ve ark. (1997) Tianeptine therapy for depression in the elderly. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, 25:79-83.
- Salvadori C, Ward C, Defrance R ve ark. (1990) The pharma-

- cokinetics of the antidepressant tianeptine and its main metabolite in healthy humans. Influence of alcohol co-administration. *Fundam Clin Pharmacol*, 4:115-125.
- Salzman C (1990) Practical consideration in the pharmacologic treatment of depression and anxiety in the elderly. *J Clin Psychiatry*, 51:40-43.
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorder: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122:509-522.
- Stanner L, Mendelewicz J (1993) Efficacy of tianeptine in the treatment of major depression and depressed bipolar disorders. Illustration of the interest of surveillance of a European multicentre double-blind study in progress: Tianeptine versus placebo and imipramine. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):11-115.
- Szádóczy E, Füredi J (2000) Efficacy and acceptability of tianeptine and sertraline in acute treatment phase of depression. *Neoropsychopharmacologia Hungarica*, 11:171-177.
- Thiebot MH, Martin P, Puech AJ (1992) Animal behavioural studies in the evaluation of antidepressant drugs. *Br J Psychiatry*, 160(Suppl 15):44-50.
- van Praag HM (1982a) The significance of biological factors in the diagnosis of depressions: I. Biochemical variables. *Compr Psychiatry*, 23:124-135.
- van Praag HM (1982b) Depression, suicide and metabolism of serotonin in the brain. *J Affect Disord*, 4:275-290.
- Waintraub L, Septien L, Azoulay P (2000) Efficacy and safety of tianeptine in major depression: Evidence from a 3-month controlled clinical trial versus paroxetine. *Eur Neuropsychopharmacol*, 10(Suppl 2):51.
- Whitton PS, Sarna GS, Curzon G (1991) Effects of tianeptine on stress-induced behavioural deficits and 5-HT dependent behaviour. *Psychopharmacology*, 104:81-85.
- Willner P (1985) Depression. A Psychobiological Synthesis, New York, Wiley.
- Wood K, Coppen A (1985) Platelet transport and receptor sites in depressive illness. *Psychopharmacology Recent Advances and Future Prospects*. SD Iversen (Ed), Oxford, Oxford University Press, s. 21-32.
- Yüksel N (2000) Birinci Basamakta Depresyon: Tanı ve Tedavi. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi.