
Tianeptinin Depresyon Dışında Diğer Klinik Etkileri ve Potansiyel Kullanım Alanları

İ. Tayfun UZBAY*

Tianeptin primer olarak depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Tianeptinin antidepresan etkisi deney hayvanlarında ve klinik çalışmalarla gerek tek başına gerekse başka referans antidepresanlarla karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir (Wagstaff ve ark. 2001). Tianeptin üzerine gerçekleştirilen prelinik veya klinik başka çalışmaların sonuçları bu ilacın antidepresan etkisinden başka etkileri ve yeni klinik kullanım alanları olabileceğine işaret etmektedir. Veriler tianeptinin anksiyete, alkol ve madde bağımlılığı, ağrı ve ilginç olarak bronşiyal astım tedavisinde etkili olabileceği yönündedir. Bu derleme makalede tianeptinin depresyon dışında kalan ve klinikte kullanılabilecek başka farmakolojik etkileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

ANKSİYETE TEDAVİSİNDE TIANEPTİN

Tianeptinin anksiyete giderici etkisi deney hayvanlarında çeşitli anksiyete modellerinde test edilmiş ve çelişkili sayılabilecek sonuçlar elde edilmiştir. Zethof ve arkadaşları (1995) fareler için tanımlanmış bir anksiyete modeli olan "stresle uyarılmış hipertermi" üzerine benzodiazepinler, alkol ve buspironun etkili, tianeptin, trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin gerilim inhibitörlerinin (SSRI) ise etkisiz olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu araştırmacıların aksine

"sosyal etkileşme testi", "yükseltilmiş artı labirent testi (elevated plus maze)" ve "ultrasonik vokalizasyon testi" gibi rodentler için geliştirilmiş başka anksiyete modellerinde tianeptin özellikle akut 10 mg/kg'lık dozunda buspiron gibi başka anksiyete giderici ilaçlar kadar etkili bulunmuştur (Cutler ve ark. 1997, Rodgers ve ark. 1997, Olivier ve ark. 1998). Çalışmaların çoğunluğu deney hayvanlarındaki geçerli anksiyete modellerinde tianeptinin anksiyete giderici etkisi olduğuna işaret etmektedir. Stresle uyarılmış hipertermi modeli tianeptin ve benzeri serotonerjik etkili ilaçların anksiyete giderici etkisini değerlendirmek için uygun bir model olmayabilir. Nitekim, antidepresan etkilerinin yanısıra anksiyete giderici etkileri de olduğu bilinen (Davidson 1998, Ninan 1999) SSRI'ların da bu modelde anksiyete giderici etkileri saptanamamıştır.

Tianeptinin anksiyete giderici etkisi klinik çalışmalarda özellikle ikincil bir problem olarak anksiyetesi de olan depresif hastalarda gösterilmiştir. Guelfi ve arkadaşları (1989) DSM-III ölçütlerine göre depresif ve FDA ölçütlerine göre anksiyetesi olan, yani depresyon ile birlikte anksiyete sorunu da yaşayan hastalarda tianeptinin anksiyete giderici etkisini amitriptilin ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada anksiyetenin şiddeti ve bunun üzerine ilaçların etkisi Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) kullanılarak tedavinin 1., 3. ve 6. haftalarında değerlendirilmiştir. Gerek amitriptilin gerekse tianeptin tedavinin 1. haftasından itibaren 6. haftaya doğru giderek artan bir şekilde HADÖ skorlarında istatistikçe anlamlı ölçüde düşüşlere neden

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

olmuştur. Anksiyete giderici etkinlik bakımından amitriptilin ile tianeptin arasında istatistikçe anlamlı bir fark gözlenmemiŐtir.

Defrance ve arkadaşları (1988) anksiyetesi de olan depresif hastalarda tianeptinin anksiyete belirtileri üzerine anlamlı etkileri olduğunu ileri sürmüŐlerdir.

Alby ve arkadaşları (1993) depresyonun yanısıra somatik anksiyete belirtileri de sergileyen hastalarda tianeptin ve fluoksetinin antidepresan etkilerinin yanısıra Humor Anksiyete Retardasyon Tehlike (Humor Anxiety Retardation Danger) (HART) ölçeği kullanarak her iki ilacın anksiyete giderici etkilerini de üç aylık bir süreçte değerlendirmişlerdir. Tianeptin (37.5 mg/gün) ve fluoksetin (20 mg/gün) alan hastaların HART skorlarında tedavinin 15. gününden itibaren 3. ay dahil giderek artan bir şekilde istatistikçe anlamlı ölçüde düşüŐler gözlenmiştir. Bu çalışmada ilginç olarak tianeptin ile tedavi edilen hastalarda tianeptinin yanısıra anksiyete giderici başka bir ilaç reçeteleme oranı fluoksetin grubuna göre %50 daha düşük bulunmuştur. Bu veri tianeptinin fluoksetine göre somatik anksiyete belirtilerini tedavi etmede daha etkili olduğu izlenimini vermektedir.

Depresyonun yanısıra anksiyete belirtileri de gösteren hastalar üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada da (Anseau ve ark. 1996) 7 hafta süre ile tianeptinin anksiyete giderici etkisi alprazolam ve mianserin ile karşılaştırılmış ve tianeptin anksiyete belirtileri üzerinde gerek alprazolam gerekse mianserin kadar etkili bulunmuştur.

Major depresyon ve distimi bulgusu olan 129 alkolik üzerinde gerçekleştirilen bir diğer çalışmada da (Löö ve ark. 1988), alkolden kesilme döneminde ortaya çıkan anksiyete belirtileri üzerine tianeptinin rutin olarak depresyon tedavisinde kullanılan dozlarında (37.5 mg/gün) amitriptilin kadar etkili olduğu ancak amitriptilinden daha iyi tolere edildiği ileri sürülmüŐtür. Bu çalışmada tianeptinin anksiyolitik etkisi HADÖ ile değerlendirilmiştir.

Biri yakın tarihlerde gerçekleştirilen ve tianeptinin anksiyetesi de olan depresiflerdeki etkilerini değerlendiren iki ayrı derleme makalede de tianeptinin anksiyete ve depresyon belirtilerini birlikte sergileyen hastalarda, anksiyete belirtileri üzerine, fluoksetin, sertralin, amitriptilin, klomipramin ve mianserin kadar ve maprotiline göre daha etkili olduğu ileri sürülmüŐtür (Wilde ve Benfield 1995, Wagstaff ve ark. 2001).

Bütün bu yayınların verileri birlikte değerlendirildiğinde tianeptinin anksiyetesi de olan depresif hastalarda iyi bir seçenek olabileceği izlenimini vermektedir. Her ne kadar deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmaların çoğu tianeptinin antidepresan etkisinden bağımsız bir anksiyete giderici etkisi de olabileceğini düşündürmekteyse de, tianeptinin antidepresan etkisinden bağımsız bir anksiyete giderici etkisi olduğunu güçlü bir şekilde ileri sürebilmek için, sadece anksiyetesi olan hastalarda ve değişik anksiyete tiplerinde selektif anksiyete giderici etkileri olan başka ilaçlarla karşılaŐtırılmalı olarak planlanmış çalışmalara gereksinim vardır.

TIANEPTİNİN ALKOL BAĞIMLILARINDA KULLANIMI

Alkol kötüye kullanımı veya alkol bağımlılığı ile birlikte depresyon oldukça sık görülen bir durumdur. Alkoliklerin yarıdan fazlasında depresyon belirtileri olduğu da saptanmıştır (Weissman ve Myers 1980, Malka 1988). Her iki bozukluk için ortak bir etiyolojik bağlantı olduğu düşünölmektedir. Uzun süreli alkol kullanımı sırasında depresyon belirtileri ortaya çıkabileceği gibi alkolün santral etkileri nedeniyle ikincil alkolizm tablosu da gelişebilir. Ayrıca kronik olarak alkol kötüye kullanımının ani olarak kesilmesini izleyen alkol yoksunluğu döneminde anksiyete ve depresyon belirtileri de ortaya çıkmaktadır (Winokur 1979, Tiller 1990). Bununla beraber, genetik, biyolojik, psikopatolojik ve kültürel faktörlerin gerek depresyon gerekse alkol kötüye kullanımında önemli katkıları olması kronik alkol kullanımı ve depresyon gelişimi arasında direkt bir ilişki kurmayı zorlaŐtırmaktadır. Nitekim kronik alkol kullanımı ile depresyon gelişimi arasında birebir bir ilişki bulunduğu hipotezini teyid edemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Merikangask ve ark. 1985).

Alkolün uzun süreli kullanılması durumunda kullanım süresi ve doza bağlı olarak, santral sinir sisteminde gerek morfolojik gerekse nörobiyokimyasal bir çok olumsuz değişikliğe yol açtığı iyi bilinmektedir (Carlen ve Wilkinson 1980, Thomas 1986, Uzbay 1996). Dolayısı ile kronik alkol kullanımı ile depresyon arasında direk bir ilişki bulunmasa da kronik alkol kullanımının diğer mental sorunlar gibi depresyona da zemin hazırlayabileceği veya var olan depresyonu daha da aĐırlaŐtırabileceĐi açıktır. Alkol kötüye kullanılan hastalarda alkolün kesilmesini izleyen yoksunluk döneminde antidepresanlar yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kronik alkol kullanımının kesilmesini izleyen dönemde ortaya çıkan depresyon ve somatik anksiyete belirtileri üzerine tianeptinin terapötik etkinliği çeşitli çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Löö ve arkadaşları (1988) uzun süreli alkol kötüye kullanımı sonlandırıldıktan sonra yoksunluk döneminde major depresyon veya distimik bozukluk ortaya çıkan 129 alkolikte 8 hafta süre ile tianeptin ve amitriptilin tedavisinin gerek depresyon gerekse somatik anksiyete belirtileri üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada hem tianeptin hem de amitriptilin tedavinin 7. gününden itibaren depresyon ve anksiyete skorlarında anlamlı ölçüde düşümlere neden olmuş ve etkinlik bakımından her iki ilaç arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bununla beraber, tianeptin gerek antikolinergik yan etkiler, gerekse kardiyovasküler güvenilirlik bakımından alkoliklerde amitriptiline göre daha tercih edilebilir bir ilaç olduğu izlenimini vermiştir. Bu çalışmada ayrıca tianeptin alan hastaların libido kayıplarında belirgin bir düzelme de saptanmıştır. Bu bulgu genellikle libido kaybından yakınan alkolikler açısından önemli olabilir. Çalışmada ayrıca, ilaç kötüye kullanımı açısından yüksek risk grubunda olan bu hastalarda tianeptini kötüye kullanma eğilimi veya tianeptinin bağımlılık yapabileceğini düşündürecek bir bulgu elde edilmemiştir.

Uzun süreli alkol kötüye kullanımının kesilmesini izleyen yoksunluk döneminde depresyon geçiren hastaların uzun süreli tedavisinde tianeptinin etkinlik ve güvenilirliği ise Malka ve arkadaşları (1990) tarafından araştırılmıştır. Bu araştırmacılar alkol kesilmesi döneminde depresyon geçiren ve somatik anksiyete belirtileri gözlenen yaşları 20 ile 68 arasında değişen 71'i erkek 51'i kadın 122 hastada standart tianeptin tedavisinin (günde üç kez 12.5 mg) terapötik etkileri ve yan etkilerini değerlendirmişlerdir. Hastaların %44'ünde major, %33'ünde yineleyen, %21'inde hafif depresyon epizodu bulunmaktaydı. Hastaların %68'inde distimik bozukluk bulunuyordu ve %55'i DSM-III ölçütlerine göre alkole bağımlı idi (diğer hastalarda alkol bağımlılığından çok alkol kötüye kullanımı söz konusuydu). Bir yıllık tedavi süresi boyunca, tianeptin, 14. günden başlayarak tedavinin sonuna kadar giderek artan bir şekilde hastaların gerek depresif gerekse somatik anksiyete belirtilerinde istatistikçe anlamlı ölçüde düzelmelere neden olmuştur. Tedavi süresince EKG ve EEG'de, kan basıncında, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Biyokimyasal parametrelerde saptan-

nan bazı değişiklikler ise olumlu yönde gerçekleşmiştir.

Malka ve arkadaşlarının (1990, 1992) değerlendirmelerine göre tianeptin alkol bağımlıları veya alkol kötüye kullananlarda alkol kesilmesi döneminde ortaya çıkan depresyon ve anksiyete üzerine olumlu etkilere sahip olmasının yanısıra bu hastalar tarafından iyi tolere edilebilmektedir. Yan etkilere özellikle duyarlı olan ve genellikle alkolizm nedeniyle somatik belirtiler sergileyen bu hasta popülasyonunda tianeptin sedatif etkilerinin olmaması, kardiyovasküler fonksiyonları bozmaması, somatik yakınmalar üzerine yararlı etkisi ve bilişsel işlevlerde düzelme sağlaması gibi nedenlerle kabul edilebilir bir ilaç olarak değerlendirilmektedir.

Alkolik depresyonlu ve anksiyeteli hastalarda karşılaşılan önemli bir sorun özellikle anksiyete giderici ajanların ve bazı antidepresanların alkol ile etkileşebilmesidir (Linnoila ve ark. 1979, Çelik 1988, Uzbay 1996). Bu durum özellikle tedavinin başlangıcında veya depresyon tedavisi görürken alkol alımını sürdüren hastalarda önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bununla beraber, literatürde tianeptinin alkol ile birlikte kullanımının kabul edilebilirliği hakkında fikir verebilecek yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır. Salvadori ve arkadaşları (1990) tianeptinin alkol ile birlikte alınması durumunda absorpsiyon hızının ve plazma düzeyinin %30 oranında azaldığını, ancak esas metaboliti olan pentanoikasitin (MC₅) alkol alımından etkilenmediğini göstermiştir. Tianeptin karaciğer sitokrom P450 enziminin 1A2, 2C, 2D6 ve 3A4 gibi alttipleri ile primer olarak metabolize edilmez. Bu nedenle, bu enzim sistemi ile metabolize edilen barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi sedatif-hipnotik özelliği olan ilaçlarla, başka antidepresanlarla ve klozapin gibi bazı antipsikotik ilaçlarla farmakokinetik olarak etkileşmez (Nemeroff ve ark. 1996, Caccia 1998, Wagstaff ve ark. 2001). Ayrıca kendisinin de sedatif etkisinin olmaması (Delalleau ve ark. 1988) kronik alkol alanlarda alkol alımı sırasında da kullanılabilirliği izlenimini vermekle beraber, Salvadori ve arkadaşlarının (1990) gözlemleri tianeptinin alkol ile birlikte kullanımında etkisinin azalabileceğine işaret etmektedir. Favre ve arkadaşları da (1997) tianeptinin alkoliklerdeki kullanımının depresyon ve alkolik relaps riski olan hastalarla kısıtlanmasını önermektedir. Tianeptin-alkol etkileşmesinin daha kapsamlı klinik çalışmalarla değerlendirilmesi alkol kullananlardaki güvenilirliği ve kabul edilebilirliği hakkında daha iyi fikir verecektir.

Tianeptinin alkol ve madde kötüye kullanımı ve

yoksunluk sendromu üzerine etkileri kısıtlı sayıda çalışma ile deney hayvanlarında değerlendirilmiştir. Daoust ve arkadaşları (1992) tianeptinin deneysel olarak alkolik yapılmıő sıçanlarda alkol alımını anlamlı ölçüde azalttığını ileri sürmüőtür. Tianeptinin alkol ve benzodiazepin yoksunluk sendromunun anksiyete komponenti üzerine etkileri sosyal etkileşme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi ile sıçanlarda değerlendirilmiştir. Tianeptin 2.5-10 mg/kg arası dozlarda, sıçanlarda, yükseltilmiş artı labirent testi ile alkol (File ve ark. 1993a) ve benzodiazepin (File ve ark. 1993b) yoksunluk sendromunun anksiyete belirtileri üzerine anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Bununla beraber, sosyal etkileşme testi ile ölçülen alkol yoksunluğu anksiyetesi üzerine 10 mg/kg dozda tianeptinin istatistikçe anlamlı düzeyde anksiyete giderici etkisi olduğu gözlenmiştir (File ve ark. 1993a). Yükseltilmiş artı labirent testinde gözlenen negatif sonuçlar tianeptinin klinikte saptanan anksiyete giderici etkilerine ters düőmekle beraber, sosyal etkileşme ve yükseltilmiş artı labirent testleri farklı anksiyete tipleri hakkında fikir verici olabilir. Ayrıca alkol ve benzodiazepin bağımlılığı esnasında gözlenen anksiyete tianeptinin etkili olduğu anksiyete tiplerinden farklı özelliklere ve santral etki düzeneğine sahip olabilir.

Sosyal etkileşme testi ile alkol yoksunluğunun anksiyete belirtileri üzerine yararlı etkileri ilacın alkol yoksunluk sendromunda faydalı olabileceği izlenimini vermektedir. Öte yandan kronik alkol alımı gerek deney hayvanlarında (Uzbay ve ark. 1998, Uzbay ve ark. 2000) gerekse insanlarda (Ballenger ve ark. 1979) santral serotonin metabolizmasını etkilemektedir. Deney hayvanlarında striatum ve korteks gibi bazı beyin bölgelerinde gerek alkol yoksunluğu döneminde (Uzbay ve ark. 1998) gerekse kronik alkol verilmesi esnasında (Uzbay ve ark. 2000) serotonin içeriğinde anlamlı azalmalar saptanmıştır. Bu bulgular da tianeptin gibi serotonin gerialımını arttıran ilaçların alkol kötüye kullanımı veya alkol yoksunluk sendromunun tedavisinde etkili olabileceğini düőündürmektedir. Tianeptinin alkol ve madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının tedavisinde kullanılabileceğini destekleyen daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya gereksinim vardır. Mevcut deneysel ve klinik çalışmalarda yoksunluk sendromunun sadece anksiyete komponenti değerlendirilmiştir. Deney hayvanlarında alkol yoksunluk sendromunun anksiyete dışında "ıslak köpek silkinmesi (wet dog shake)", "artmıő stereotipik davranıőlar", "ajitasyon", "artmıő lokomotor aktivite", "odiyojenik

tutarıklar", "rijidite", "postür ve yürüme bozukluğu" gibi başka belirtileri de vardır ve bu belirtiler özellikle sıçanlarda değerlendirilebilmektedir (Majchrowicz 1975, Uzbay ve Kayaalp 1995). Tianeptinin alkole bağımlı yapılmıő deney hayvanlarında yoksunluk sürecinin değişik zaman aralıklarında ortaya çıkan ve yukarıda bahsedilen tüm yoksunluk belirtileri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi bu ilacın alkol yoksunluk sendromunda faydalı olup olamayacağı konusuna önemli ölçüde katkı sağlayabilir.

TIANEPTİNİN ANALJEZİK ETKİSİ

Antidepresan ilaçların gerek deney hayvanlarında (De Felipe ve ark. 1986, Tura ve Tura 1990, Valverde ve ark. 1994, Schreiber 1999) gerekse insanlarda (Egbunike ve Chaffee 1990, Göksan ve ark. 1992, Atkinson ve ark. 2000) analjezik etkilere sahip olduğu bilinmektedir.

Klasik trisiklik antidepresanlar ve serotonin geri alım inhibitörlerine göre zıt serotonerjik etkilere sahip olan tianeptinin analjezik etkinliğini inceleyen sadece bir çalışma (Uzbay ve ark. 1999) yayınlanmıőtır. Bu çalışmada ilginç olarak 10 mg/kg'lık akut tek dozda uygulanan tianeptin farelerde termal analjezik testler olan "kuyruk kıpırdatma (tail-flick)" ve "sıcak zemin (hot-plate)" testlerinde anlamlı bir analjezik etki sergilemiőtir. İlacın 5 mg/kg'lık dozu ise her iki testte de etkisiz bulunmuştur. Tianeptinin 10 mg/kg dozdaki analjezik etkisi kompetitif serotonin sentez inhibitörü olan p-klorfenilalanin (p-CPA) (Valverde ve ark. 1994) ön uygulaması ile bloke edilmiştir. Bu bulgu tianeptinin analjezik etkisinin doğrudan serotonin sentezi ile iliőekli olabileceğine işaret etmektedir. Bu görüşü akut tianeptin uygulaması sonrası sıçan beyinde serotonin turnover'ında artış olduğunu gösteren çalışmaların sonuçları da (Fattaccini ve ark. 1990, Frankfurt ve ark. 1995) destekler niteliktedir. Uzbay ve arkadaşları (1999) ayrıca tianeptinin analjezik etki gösteren dozunda farelerin motor koordinasyonları üzerine etkisini de değerlendirmiş ve tianeptinin bu dozunda motor koordinasyonu bozucu sedatif veya kas gevőetici bir etkisi olmadığını da göstermişlerdir. Tianeptinin klinik çalışmalarda da sedatif bir yan etkisi bildirilmemiőtir (Delalleau ve ark. 1988). Bu bulgular da çalışmada gözlenen analjezik etkinin ilacın non-spesifik sedasyon veya kas gevőemesi yapıcı başka bir etkisi ile iliőekli olamayacağına işaret etmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları tianeptinin kronik ağrı ile birlikte seyreden depresyonların tedavisinde veya tek

başına ağrı tedavisinde kullanılabileceği izlenimini vermekle beraber, ilacın analjezik etkinliğinin kapsamlı klinik araştırmalar ile de doğrulanması gerekmektedir.

BRONŞİYAL ASTIM TEDAVİSİNDE TIANEPTİN

Bronşiyal astımın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bronşiyal astım hastalarında plazma serbest serotonin konsantrasyonunda artışlar gözlenmektedir. İlave olarak, plazma serbest serotonin konsantrasyonu hastalığın klinik seyri ile pozitif, pulmoner fonksiyonlar ile negatif bir korelasyon göstermektedir. Plazma serbest serotonin konsantrasyonu hastalığın semptomatik döneminde ve akciğer fonksiyonlarının bozulması ile orantılı olarak artmaktadır (Lechin ve ark. 1996).

Plazmadaki serbest serotonin konsantrasyonunun

düşürülmesinin astım ataklarının önlenmesinde faydalı olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla trombositlerde serotonin gerilimini arttırarak (Chamba ve ark. 1991) plazmada serbest serotonin düzeyini düşüren tianeptin bronşiyal astım tedavisinde denenmiştir. Bronşiyal astım hastası olan 69 çocukta, bir yıl süre ile tianeptin tedavisinin, plazma serbest serotonin düzeyindeki düşüşlerle orantılı bir şekilde astım ataklarında belirgin azalmaya ve akciğer fonksiyonlarında anlamlı ölçüde düzelmelere neden olduğu gösterilmiştir (Lechin ve ark. 1998a,b).

Bu gözlemler tianeptinin bronşiyal astım tedavisinde etkili olabileceğini açık bir şekilde göstermektedir. Bununla beraber, bu konudaki klinik araştırma sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu görüşü destekleyen daha kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim vardır.

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.
- Anseau M, Bataille M, Briole G ve ark. (1996) Controlled comparison of tianeptine, alprozalol and mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Human Psychopharmacol*, 11:293-298.
- Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR ve ark. (2000) Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain*, 88:137-145.
- Ballenger JC, Goodwin FK, Major LF ve ark. (1979) Alcohol and central serotonin metabolism. *Arch Gen Psychiatry*, 36:226-227.
- Caccia S (1998) Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet*, 34:281-302.
- Carlen PL, Wilkinson DD (1980) Alcoholic brain damage and reversible deficits. *Acta Psychiatr Scand*, (Suppl 286):103-118.
- Chamba G, Lemoine P, Flachaire E ve ark. (1991) Increased serotonin platelet uptake after tianeptine administration in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 6:609-617.
- Cutler MG, Rodgers RJ, Jackson JE (1997) Behavioural effects in mice of subchronic buspirone, ondansetron and tianeptine. I. Social interactions. *Pharmacol Biochem Behav*, 56:287-293.
- Çelik S (1988) Alkol-ilaç etkileşimleri. *GATA Bülteni*, 30:503-508.
- Daoust M, Compagnon P, Legrand E ve ark. (1992) Tianeptine, a specific serotonin uptake enhancer, decreases ethanol intake in rats. *Alcohol*, 27:15-17.
- Davidson JRT (1998) Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 17):47-51.
- De Felipe MC, De Caballos ML, Fuentes JA (1986) Hypoalgesia induced by antidepressants in mice: A case for opioids and serotonin. *Eur J Pharmacol*, 125:193-199.
- Defrance R, Marey C, Kamoun A (1988) Antidepressant and anxiolytic activities of tianeptine: An overview of clinical trials. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):74-82.
- Delalleau B, Dulcire C, Le Moine P (1988) Analysis of the side-effects of tianeptine. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):83-89.
- Egbunike IG, Chaffee BJ (1990) Antidepressants in the management of chronic pain syndromes. *Pharmacotherapy*, 10:262-270.
- 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.
- Favre JD, Guelfi-Sozzi C, Delalleau B ve ark. (1997) Tianeptine and alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7(Suppl 3):347-351.
- File S, Andrews N, Al-Farhan M (1993a) Anxiogenic responses of rats with withdrawal from chronic ethanol treatment: Effects of tianeptine. *Alcohol*, 28:281-286.
- File S, Andrews N, Zangrossi Jr H (1993b) Tianeptine counteracts the anxiogenic effects of benzodiazepine withdrawal, but not those of exposure to cat odour. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):75-80.
- Frankfurt M, McKittrick CR, McEwen BS ve ark. (1995) Tianeptine treatment induces regionally specific changes in monoamines. *Brain Res*, 696:1-6.
- Göksan K, Uzbay İT, Duman E ve ark. (1992) Gerilim başağrılı depresif hastalarda pizotifenin antidepresan etkisi. Trazadon ve plasebo kontrollü bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2:47-49.
- 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.

- Lechin F, van der Dijs B, Orozco B ve ark. (1996) Increased levels of free serotonin in plasma of symptomatic asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 77:245-253.
- Lechin F, van der Dijs B, Orozco B ve ark. (1998a) Neuropharmacologic treatment of bronchial asthma with the antidepressant tianeptine: A double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther*, 64:223-232.
- Lechin F, van der Dijs B, Orozco B ve ark. (1998b) The serotonin uptake-enhancing drug tianeptine suppresses asthmatic symptoms in children: A double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*, 38:918-925.
- Linnoila M, Mattila MJ, Kitchel BS (1979) Drug interactions with alcohol. *Drugs*, 18:299-311.
- Löo H, Malka R, Defrance R ve ark. (1988) Tianeptine and amitriptyline. Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology*, 19:79-85.
- Majchrowicz E (1975) Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacologia*, 43:245-254.
- Malka R (1988) Role of drug therapies in the treatment of alcoholism: Alcohol and anxiety-alcohol and depression. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):69-73.
- Malka R, Löo H, Ganry H ve ark. (1990) Long term efficacy and clinical safety of tianeptine in depressed alcoholic patients after alcohol withdrawal. *Drug Invest*, 2:225-234.
- Malka R, Löo H, Ganry H ve ark. (1992) Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal. *Br J Psychiatry*, 160(Suppl 15):66-71.
- Merikangas R, Leckman JF, Prusoff BA ve ark. (1985) Familial transmission of depression and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 42:367-372.
- Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG (1996) Newer antidepressants and cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry*, 153:311-320.
- Ninan PT (1999) The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 22):12-17.
- Olivier B, Molewijk HE, van der Heyden JA ve ark. (1998) Ultrasonic vocalizations in rat pups: Effects of serotonergic ligands. *Neurosci Biobehav Rev*, 23:215-227.
- Rodgers RJ, Cutler MG, Jackson JE (1997) Behavioural effects in mice of subchronic buspirone, ondansetron and tianeptine. II. The elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 56:295-303.
- Salvadori C, Ward C, Defrance R ve ark. (1990) The pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine and its main metabolite in healthy humans. Influence of alcohol co-administration. *Fundam Clin Pharmacol*, 4:115-125.
- Schreiber S, Backer MM, Pick CG (1999) The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci Lett*, 273:85-88.
- Thomas PK (1986) Brain atrophy and alcoholism. *Br Med J*, 292:787.
- Tiller JWG (1990) Antidepressants, alcohol and psychomotor performance. *Acta Psychiatr Scand*, (Suppl 360):13-17.
- Tura B, Tura SM (1990) The analgesic effect of tricyclic antidepressants. *Brain Res*, 518:19-22.
- Uzbay IT, Kayaalp SO (1995) A modified liquid diet of chronic ethanol administration: Validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol Res*, 31:37-42.
- Uzbay İT (1996) Alkol, farmakolojik özellikleri ve alkol bağımlılığının nörofarmakolojik yönü. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*, 1(2):227-254.
- Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyigit EE ve ark. (1998) Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: Association with behavioral signs. *Drug Alcohol Depend*, 53:39-47.
- Uzbay IT, Çınar MG, Aytemir M ve ark. (1999) Analgesic effect of tianeptine in mice. *Life Sci*, 64:1313-1319.
- Uzbay İT, Usanmaz SE, Akarsu ES (2000) Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain. *Neurochem Res*, 25:257-262.
- Valverde O, Mico J, Maldonado R ve ark. (1994) Participation of opioid and monoaminergic mechanisms on the antinociceptive effect induced by tricyclic antidepressants in two behavioral pain tests in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 18:1073-1092.
- Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM (2001) Tianeptine: A review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*, 15:231-259.
- Weissman MM, Myers JK (1980) Clinical depression in alcoholism. *Am J Psychiatry*, 137:372-373.
- Wilde MI, Benfield P (1995) Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs*, 49:411-439.
- Winokur G (1979) Alcoholism and depression in the same family, Alcoholism and Affective Disorders: Clinical, Genetic and Biochemical Studies. DW Goodwin ve P Erickson (Ed), New York, SP Medical and Scientific Books, s.49-56.
- Zethof TJ, Van der Heyden JA, Tolboom JT ve ark. (1995) Stress-induced hyperthermia as a putative anxiety model. *Eur J Pharmacol*, 294:125-135.