

Tianeptin: Genel Bilgiler, Farmakolojisi ve Kullaným Güvenliđi

İ. Tayfun UZBAY*

Tianeptin molekülü 1980'li yılların başlarında, Fransa'da Servier araştırma enstitüsünde trisikliklere göre daha etkili ve daha güvenli yeni antidepresan ilaçlar geliştirmeye yönelik çalışmalar sırasında sentezlenmiştir. Moleküler formülü $C_{21}H_{24}ClN_2NaO_4S$ şeklindedir. Moleküler yapısında bir substitüe dibenzotiazepin çekirdeği ve bir uzun amino heptanoik yan zincir içerir. Trisiklik antidepresanlardan bu 7 karbon atomlu amino asit $[NH-(CH_2)_6-COONa]$ yan zincirine sahip olması ile ayrılır (Şekil 1). Tianeptinin molekül ağırlığı 458.95'tir. Suda, kloroformda ve metanolde kolayca çözünme özelliğine sahiptir. Beyaz toz şeklindeki etken madde ışığa duyarlıdır (Labrid ve ark. 1988, IRIS 1993).

Tianeptin sodyum tuzu şeklinde 12.5 mg'lık tabletler olarak 1988'den itibaren Fransa'da depresyon tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Ansseau 1993). Ülkemizde de depresyon tedavisi için reçetelenmektedir. Tablet dışında başka bir farmasötik formu yoktur. Optimal antidepresan etkinlik için 12.5 mg'lık tabletlerin günde 3 kez alınması (37.5 mg/gün) tavsiye edilmektedir (Kayaalp 2001). Gerek duyulduğunda dozu günde 50 mg'a kadar arttırılabilir.

TİANEPTİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

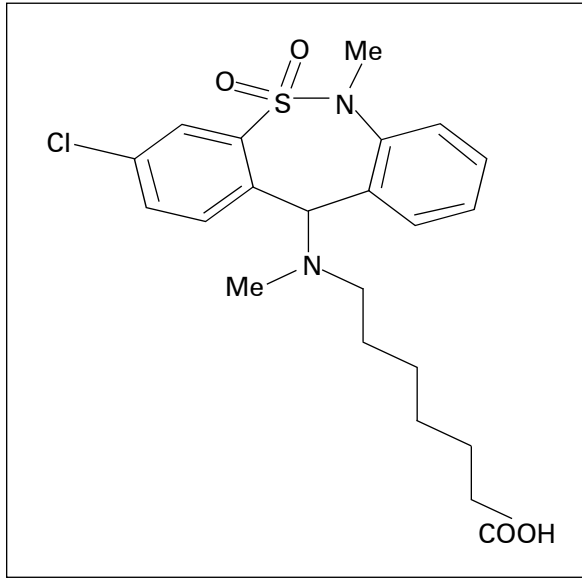
Santral nörotransmitter ve reseptör sistemleri üzerine etkileri

Etki düzeneğini anlamaya yönelik deneysel çalışmalar diğer klasik trisiklik antidepresanların aksine tianeptinin sıçan beyinde özellikle korteks ve hipokampusta in vivo 5-HT gerialımını belirgin bir şekilde arttırdığını göstermektedir (Mennini ve Garattini 1987, Mennini ve ark. 1987, Mocaër ve ark. 1988, Fattaccini ve ark. 1990). Depresif hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada da tianeptin tedavisini izleyerek trombositlerde 5-HT gerialımının arttığı gözlenmiştir (Chamba ve ark. 1991).

Bu gözlemler akut tianeptin verilmesi sonrası 5-HT'nin major metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asidin (5-HIAA) sıçanların çeşitli beyin bölgelerinde arttığını gösteren çalışmaların sonuçları ile de desteklenmiştir (Fattaccini ve ark. 1990, Ortiz ve ark. 1991, De Simoni ve ark. 1992). Ayrıca Ortiz ve arkadaşları (1991) sadece sıçanların beyin bölgelerinde değil, plazmalarında da akut tianeptin uygulanmasını izleyerek 5-HIAA düzeylerinde artışlar saptamışlardır. Tianeptinin serotonin salıverilmesi üzerine arttırıcı yönde bir etkisi ise gözlenmemiştir (Mennini ve ark. 1987, Ortiz ve ark. 1991).

Tianeptinin gerialım üzerine etkileri 5-HT için seçicidir. Yapılan deneysel çalışmalar tianeptinin noradrenalin ve dopamin gerialımı üzerine herhangi bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur (Barbaccia ve ark. 1983,

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



Bekil 1. Tianeptinin kimyasal yapısı (Me= CH₃).

Mennini ve ark. 1987, Vaugeois ve ark. 1999). Bertorelli ve arkadaşları (1992) 30 mg/kg dozda intraperitoneal yoldan verilen tianeptinin sıçanlarda dorsal hippokampusu asetilkolin salınmasını azaltırken, striatumda anlamlı bir etkisi olmadığını, hatta bu bölgede asetilkolin salınmasını bir miktar arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tianeptin hippokampal ve striatal asetilkolin içeriği üzerine anlamlı bir etki oluşturmamaktadır.

Tianeptinin dopamin ile dopaminin metaboliti olan DOPAC düzeylerinde striatum, nükleus akkübens, beyin sapı ve prefrontal kortekste artışlar oluşturduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (Fattacini ve ark. 1990, Louillot ve ark. 1990, Invernizzi ve ark. 1992). Bu etkiler fenfluramin gibi serotonerjik ilaçlar tarafından önlenabilmektedir (Fattacini ve ark. 1990). Bununla beraber, tianeptinin dopaminerjik etkileri nükleus akkübensde serotonerjik sistem üzerine olan başka bir etki ile ilişkili değildir (Invernizzi ve ark. 1992).

Reseptör bağlanma çalışmalarının sonuçları tianeptinin serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂ ve presinaptik 5-HT reseptörlerine, adrenerjik α_1 , α_2 ve β reseptörlere, dopamin reseptörlerine, GABA, glutamat, benzodiazepin, muskarinik ve nikotinik reseptörlere, adenosin a₁ ve a₂ reseptörlerine, histamin reseptörlerine, imipramin bağlanma yerlerine ve Ca⁺⁺ kanallarına bağlanma özelliği olmadığına işaret etmektedir (Mennini ve ark. 1987, Kato ve Weitsch 1988, Hamon ve ark. 1989,

Labrid ve ark. 1992, Yüksel 2000). Yakın tarihlerde gerçekleştirilen bir çalışmanın sonuçları (Rogoz ve ark. 2001) 5 ve 10 mg/kg dozlarda 14 gün süre ile kronik olarak uygulanan tianeptinin fare ve sıçanlarda metoksamin ve fenilefrin ile indüklenen hiperaktivite ile klonidin ile indüklenen agresif davranışlarda azalmayı potansiyelize ettiğine işaret etmektedir. Bu çalışmada akut uygulanan tianeptin ise metoksamin, fenilefrin ve klonidinin fare ve sıçanların anılan davranışları üzerine etkisinde bir değişiklik oluşturmamıştır. Araştırmacılar fluoksetin ile aynı uygulamalarda da anlamlı bir değişiklik gözlememişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları kronik tianeptin uygulamasının α adrenerjik reseptör sisteminde bir duyarlılaşmaya neden olabileceğini düşündürmektedir.

Elektrofizyolojik etkileri

Tianeptinin 0.2 mg/kg/dakika intravenöz infüzyonu sıçanlarda hippokampal CA₁ piramidal nöronların ateşlenme hızlarında artışa neden olurken lokus seruleus nöronlarının ateşlenme hızlarında tersine azalmaya neden olur. Bununla beraber, doz 4 mg/kg/dakikaya kadar çıkarılsa bile tianeptin dorsal Raphe nöronlarındaki ateşlenme hızları üzerine anlamlı bir etkiye sahip değildir. Klasik bir trisiklik antidepresan olan klomipramin ise sıçan beyininde hippokampal CA₁, dorsal Raphe ve lokus seruleus nöronlarının ateşlenme hızlarında azalmaya neden olmaktadır (Dresse ve Scuvée-Moreau 1988).

İyontoforetik olarak 0.2 mg/kg/dakika tianeptin verilmesi serotonin ve GABA'ya CA₁ nöronların yanıtlarında bir değişiklik yapmaz iken benzer şekilde klomipramin verilmesi CA₁ nöronlarının serotonin ve GABA'ya yanıtlarını potansiyelize etmektedir (Dresse ve Scuvée-Moreau 1988).

Sistemik olarak 0.2-1 mg/kg arası dozlarda intravenöz olarak tianeptin verilmesi sıçanlarda, diğer serotonerjik antidepresanlara zıt olarak, doza bağımlı bir şekilde spontan medial septal bölge aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır (Bassant ve ark. 1991).

Bu elektrofizyolojik bulgular tianeptinin limbik sistem ve özellikle hippokampus gibi emosyonel, bilişsel ve nöroendokrin süreçlerle ve strese emosyonel yanıtlarla ilişkili beyin bölgelerini etkileyerek çeşitli davranışsal değişiklikler oluşturabileceğini ve ayrıca serotonerjik sistemle ilişkili klasik antidepresanlara göre bu beyin bölgeleri üzerine farklı elektrofizyolojik etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Bilişsel fonksiyonlar, öğrenme ve bellek üzerine etkileri

Klasik antidepresanlar, bilişsel fonksiyonlar üzerine az ya da çok belirgin bir etkiye sahiptirler. Bazı antidepresanlar dikkat, lokomotor aktivite ve bellek performanslarında azalmayı indükleyici sedatif etkilere sahiptirler. Bu durum, imipramin-benzeri bileşiklerin yanısıra maprotilin, mianserin ve trazodon ile de görülmektedir (Thompson ve Trimble 1982, Linnoila ve ark. 1983).

Tianeptin sağlıklı gönüllülerde uyanıklık, algılama ve hafızayı etkilememektedir (von Frenckell ve ark. 1990). Klasik antidepresanların aksine ne uykunun REM süreci ne de yavaş dalga uykusu (slow wave sleep) üzerine anlamlı bir etki oluşturmaz (Lejeune ve ark. 1988). Sağlıklı gönüllülerin dikkat ve karar verme yeteneğini, görsel bellek, ani hatırlama, tanıma, geç hatırlama performanslarını da etkilemez; hatta bu işlevler üzerine bir miktar olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (Poirier ve ark. 1993).

Farelerde (Jaffard ve ark. 1991) ve sıçanlarda (File ve Mabbutt 1991) 10 mg/kg dozda verilen tianeptinin öğrenme ve bellek üzerine arttırıcı yönde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Morris ve arkadaşları (2001) yakın tarihte medial septum lezyonu yapılmış sıçanlarda tianeptinin uzaysal bellek üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir.

Araştırmaların sonuçları tianeptinin klasik antidepresanların aksine bilişsel işlevler, öğrenme ve bellek üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olmadığına, hatta bazı olumlu etkilere sahip olduğuna işaret etmektedir.

Nöroendokrin stres yanıtları üzerine etkisi

Stres yaratan durumlar şizofreni ve depresyon gibi bazı mental hastalıkların oluşumunu presipite edebilir (Day 1981, Anisman ve Zacharko 1982). Nöroendokrin sistem ve özellikle de hipotalamo-hipofizier eksen stres oluşturan durumlarda uyarılır ve glukokortikoid saliverilmesinde artışlar oluşur. Glukokortikoidler stres aracılığı ile uyarılmış olan nöronal olayları regüle etmeye çalışan beyin üzerinde birçok etkiye sahiptir (McEwen ve ark. 1992).

Tianeptin 10 mg/kg dozunda gerek akut (Delbende ve ark. 1991) gerekse kronik (Delbende ve ark. 1993, Fontanges ve ark. 1993, Delbende ve ark. 1994) olarak verildiğinde sıçanlarda stresle indüklenmiş ACTH ve kortikosteron salgısını inhibe etmektedir.

Bu bulgular tianeptinin stresle uyarılmış hipotalamo-hipofizier eksen fonksiyonları üzerine inhibitör etkileri olduğunu göstermektedir.

Tianeptin ayrıca 15 mg/kg/gün dozunda kronik olarak uygulandığında strese bağlı olarak sıçan hippocampal CA3 nöronlarında oluşan morfolojik değişiklikleri de önler. Tianeptinin bu etkilerinde 5-HT gerialımı üzerine arttırıcı etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir (Watanabe ve ark. 1992, McEwen ve ark. 1993). Tianeptinin 50 mg/kg gibi daha yüksek dozlarının da oral yoldan kronik olarak verildiğinde stresle indüklenen hippocampal volüm değişiklikleri ve hücre proliferasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (Czeh ve ark. 2001).

Antidepresan ve anksiyolitik etkileri

Tianeptinin gerek deney hayvanlarında (Labrid ve ark. 1988, File ve Mabbutt 1991, Curzon ve Datla 1993) gerekse insanlarda (Wagstaff ve ark. 2001) anksiyolitik ve antidepresan etkileri olduğu net bir şekilde gösterilmiştir. Tianeptinin klinikte depresyon tedavisinde kullanılışı ve olası etki düzeneğinden bu ekin ikinci makelesinde, klinikte anksiyete tedavisindeki kullanılışından ise bu ekin üçüncü makalesinde daha ayrıntılı olarak söz edilecektir.

Analjezik etkileri

Tianeptinin analjezik etkinliğini inceleyen sadece bir çalışma (Uzbay ve ark. 1999) yayınlanmıştır. Bu çalışmada, tianeptin farelerde termal analjezik testler olan kuyruk kıpırdatma (tail-flick) ve sıcak zemin (hot-plate) testlerinde doza bağımlı bir analjezik etki sergilemiştir. Dahası tianeptinin 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 üzerine etkileri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

TIANEPTİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Oral yoldan alınan tianeptin gastrointestinal kanalda hızla emilir. Karaciğerde ilk geçiş biyotransformasyonuna uğramaz. Oral yoldan biyoyararlanımı %99'a yakındır. Oral yoldan alınmasını izleyen ilk bir saatte plazma doruk konsantrasyonuna ulaşır (Royer ve ark. 1989, Salvadori ve ark. 1990a).

Tianeptin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Ortalama dağılım yarılanma ömrü 0.7 saat ve dağılım hacmi 0.8 L/kg kadardır (Zini ve ark. 1990, Demotes-Mainard ve ark. 1991, Mitchell 1995).

Büyük ölçüde aminoasit yan zincirinin beta oksidasyona uğraması ile kısa yan zincirli metabolitlerine dönüşür. N-dealkilasyon yolu ile de metabolize edilir, ancak bu yol beta oksidasyona göre önemsizdir. Tianeptinin en önemli metaboliti pentanoik asitdir (MC₅). MC₅'in doruk plazma konsantrasyonuna çıkış süresi tianeptine göre daha uzundur (yaklaşık 2.2 saat). Tianeptinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat, major metaboliti MC₅'in eliminasyon yarılanma ömrü ise yaklaşık 7.5 saat kadardır. Metabolitleri ve değişmemiş tianeptin esas olarak idrar yolu ile vücuttan uzaklaştırılır. İdrarla uzaklaştırılan değişmemiş tianeptin yaklaşık verilen dozun %3'ü kadardır. (Grislain ve ark. 1990, Salvadori ve ark. 1990a).

Kompanse sirozlu olgularda farmakokinetik özellikleri önemli ölçüde etkilenmez. Bu nedenle bu tip hastalarda doz ayarlamasına gitmeye gerek yoktur (Royer ve ark. 1989). Böbrek yetmezliğinde de 12.5 mg/lık tek dozunun farmakokinetik özellikleri pek etkilenmez. Bununla beraber eliminasyon yarılanma ömrü uzar (Salvadori ve ark. 1990a). Bu nedenle böbrek hastalarında hastalığın derecesi göz önüne alınarak tianeptin dozunun ayarlanması gereklidir.

Yaşlılarda ilacın biyoyararlanımı %85 gibi yüksek sayılabilecek bir düzeydedir. Bununla beraber, özellikle 70 yaşın üzerindekielerde eliminasyon yarılanma ömrü genç sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık %40 oranında uzamaktadır. Yaşlılarda ayrıca major metabolit olan MC₅ genç sağlıklı gönüllülere göre %50 daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle özellikle 70 yaşın üzerinde olan vakalarda tianeptin dozunun ayarlanması gerekir. Yaşlılarda tianeptinin günlük 37.5 mg yerine 25 mg (12.5 mg, iki kez) dozda verilmesi önerilmektedir (Carlhant ve ark. 1990, Demotes-Mainard ve ark. 1991, Yüksel 2000).

TIANEPTİNİN KLİNİKTE KULLANIM GÜVENLİĞİ

Yan etkileri

Tianeptin gerek akut uygulamada gerekse uzun süreli uygulamada kullananlar tarafından iyi tolere edilir. (Delalleau ve ark. 1988, Guelfi ve ark. 1992, Löö ve ark. 1992). Tianeptin ile tedavide belli başlı yan etkiler arasında bulantı, kusma, gaz ve kabızlık gibi gastrointestinal sorunlar, ağız kuruluğu, ağızda acı tat duyumsama, lipotimi (geçici şuur kaybı, bayılma), uyuşukluk, asteni, anoreksi, uykusuzluk, kâbus görme, ajitasyon, gerginlik, tremor, solunum rahatsızlıkları

(özellikle boğazda düğümlenme veya yumru hissi), vertigo, baş ağrısı, sırt ağrısı, miyalji, ekstrasistoller ve taşikardi gibi belirtiler sayılabilir. Yan etki nedeni ile ilacı kesme oranı %5 civarındadır (Delalleau ve ark. 1988, Guelfi ve ark. 1992, Yüksel 2000).

Yukarıdaki yan etkiler çok defa ilacı kesmeyi gerektirebilecek şiddette değildir ve zamanla kendiliğinden kaybolur. Üç ay süre ile günde 37.5 mg tianeptin kullanan 1858 depresyonlu hastayı kapsayan bir çalışmanın (Guelfi ve ark. 1992) sonuçlarına göre, yukarıda anılan yan etkilerin görülme sıklığı %0.2 ile %3.3 arasında değişmektedir. Yan etkiler içinde görülme sıklığı en yüksek olanlar ağız kuruluğu (%3.2), konstipasyon (%1.9), rüya değişiklikleri (%1.4) ve ağızda acı tat hissidir (%1.1). Bu çalışmada diğer yan etkilerin görülme sıklığı %1'in altında bulunmuştur.

Tianeptin tedavisinde ağız kuruluğu ve konstipasyon gibi antikolinergik yan tesirler ile uyuşukluk amitriptilin gibi klasik trisiklik antidepresanlara göre daha düşük şiddette ve daha seyrek. Uyuşukluk başta olmak üzere uyanıklık üzerine olan yan etkileri çok defa normal günlük performansı etkileyecek düzeyde değildir (Delalleau ve ark. 1988). Ridout ve Hindmarch (2001) yakın tarihte gerçekleştirdikleri bir çalışmada, akut 12.5 ve 37.5 mg/kg dozda tianeptinin otomobil kullanma becerisi üzerine etkilerini plasebo-kontrollü ve 30 mg/kg mianserin ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada tianeptin otomobil kullanma becerisi üzerine plasebodan farklı herhangi bir anlamlı etki oluşturmamıştır. Ayrıca tianeptinin otomobil kullanma becerisi üzerine etkileri mianserine göre daha iyi bulunmuştur.

Tianeptin hematolojik, renal ve hepatik parametreler ile temel metabolik parametreleri etkilemez (Delalleau ve ark. 1988, Löö ve ark. 1988, Guelfi ve ark. 1989).

Tianeptinin tedavi edici dozlarda uzun süreli kullanımı fiziksel ve psikik bağımlılık yapmaz. Bağımlılar tarafından kötüye kullanım potansiyeli yoktur (Delalleau ve ark. 1988, Löö ve ark. 1988, Dilsaver 1989).

Tianeptin ile tedavide serebral elektriksel aktivitede anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Tianeptin kullanan alkolik ve aynı zamanda epilepsisi olan iki hastada, alkolün detoksifikasyon döneminde epileptik nöbetler gözlenmiştir. Bununla beraber, epileptik olmayan hastalarda nöbet eşiği üzerine olumsuz bir etkisi saptanmamıştır (Löö ve ark. 1988).

Tianeptin kardiyovasküler yan etkiler bakımından

klasik trisiklik antidepresanlara göre çok daha güvenilir bir ilaçtır. Trisiklik antidepresanların aksine kalp hızını, EKG parametrelerini ve kan basıncı etkilemez. Kardiyak aritmilere neden olmadığı gibi faydalı anti-aritmik etkileri olabilir (Delalleau ve ark. 1988, Juvent ve ark. 1990, Löö ve ark. 1992).

Tianeptinin trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin gerialım inhibitörlerine göre libido ve seksüel fonksiyonlar üzerine daha olumlu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Ducrocq 1999).

Doz aşımı

Tianeptin güvenlik aralığı yüksek bir ilaçtır. Şimdiye kadar tianeptin ile doz aşımına bağlı ciddi bir sorun gözlenmemiştir. Yüksek dozda tianeptin alarak intihara kalkışanlar değerlendirildiğinde (Löö ve ark. 1992) 12.5 mg'lık tabletlerden 12-40 adet alan ve aşırı doz ile birlikte alkol veya başka psikotrop ilaçları da kullanan kişilerde geçici uyuşukluk dışında ciddi bir etkiye rastlanmamıştır. Kanında tianeptin konsantrasyonu 2288 ng/ml ve tianeptinin major metaboliti olan MC₅ konsantrasyonu 2796 ng/ml saptanan aşırı dozda tianeptin alan bir kişide de ciddi bir klinik problem gözlenmemiş ve bu kişi kurtulmuştur.

Tianeptin ile doz aşımı durumlarında vücuttan uzaklaştırılması için hemodiyaliz yapılmasının pratik bir yararı olmadığı bildirilmiştir (Salvadori ve ark. 1990b, Yüksel 2000).

Tianeptin ile ilaç etkileşmeleri

Tianeptin trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin gerialım inhibitörleri, selektif noradrenalin gerialım inhibitörleri ve MAO inhibitörleri gibi diğer antidepresanların aksine karaciğer sitokrom P450 enziminin 1A2, 2C, 2D6 ve 3A4 gibi alt tipleri ile primer olarak metabolize edilmez. Bu durum tianeptine sitokrom P450 enzim sistemi ile etkileşen diğer antidepresanların klinik kullanımlarını kısıtlayan ilaç etkileşmeleri konusunda bir üstünlük sağlar. Nitekim, tianeptin barbitüratlar ve benzodiazepinler başta olmak

üzere bir çok sedatif-hipnotik özelliği olan ilaçla, başka antidepresanlarla ve yukarıda anılan enzim alt tipleri ile metabolik olarak etkileştiği bilinen teofilin, kafein, fenitoin, astemizol, haloperidol, lidokain, eritromisin, karbamazepin, deksametazon, siklosporin, propranolol, metoprolol, varfarin, verapamil, tolbutamid, proguanil, flekainid, propafenon ve takrin gibi ilaçlarla farmakokinetik olarak etkileşmez (Nemeroff ve ark. 1996, Caccia 1998, Wagstaff ve ark. 2001).

Salvadori ve arkadaşları (1990a) alkol ile birlikte kullanılması halinde tianeptinin absorpsiyon hızı ve plazma düzeyinde düşüşler gözlemişlerdir. Tianeptinin major metabolitinin absorpsiyon hızı ve plazma düzeyi ise alkol ile birlikte kullanmadan etkilenmemektedir.

Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığı göz önüne alındığında, tianeptinin plazma proteinlerine bağlanmasını etkileyebilecek ilaçlarla etkileşebileceği düşünülebilir. Zini ve arkadaşları (1991) levomepromazin, flunitrazepam, oksazepam, diklofenak ve salisilik asidin tianeptinin plazma proteinlerine bağlanma özelliği üzerine etkilerini araştırmışlar ve salisilik asit dışında diğer ilaçların tianeptinin plazma proteinlerine bağlanma oranı üzerinde anlamlı bir değişiklik yapmadığını gözlemişlerdir. Salisilik asit doza bağımlı ve anlamlı bir şekilde tianeptinin plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe etmiş ve plazmada serbest tianeptin konsantrasyonunu arttırmıştır. Bu nedenle tianeptinin salisilatlarla birlikte kullanılması durumunda dozunun düşürülmesi tavsiye edilmektedir.

Gebelik ve emzirmedeki güvenilirliği

Literatürde tianeptinin gebelikte ve emzirmedeki güvenilirliği hakkında fikir verebilecek yeterli bilgi bulunmamaktadır. Trisiklik antidepresanlara olan yapısal benzerliği göz ardı edilmeden, özellikle gebelikte kullanımından kaçınılması uygun olacaktır. Bununla beraber, mutlaka antidepresan kullanılması gereken durumlarda yan etki, doz aşımı güvenliği ve başka ilaçlarla etkileşme profili göz önüne alındığında klasik trisiklik antidepresanlara tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

Anisman H, Zacharko R (1982) Depression: The predisposing influence of stress. *Behav Brain Sci*, 5:89-137.

Ansseau M (1993) The paradox of tianeptine. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):89-93.

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 USA*, 80:5134-5138.

Bassant MH, Lee BH, Jazat F ve ark. (1991) Comparative study of the effects of tianeptine and other antidepressants on the activity of medial septal neurons in rats anesthetized with urethane. *Naunyn Schmi Arch Pharmacol*, 344:568-573.

- Bortorelli R, Amoroso D, Girotti P ve ark. (1992) Effect of tianeptine on the central cholinergic system; involvement of serotonin. *Naunyn-Schmi Arch Pharmacol*, 345:276-281.
- Caccia S (1998) Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet*, 34:281-302.
- Carlhant D, Le Garrec J, Guedes Y ve ark. (1990) Pharmacokinetics and bioavailability of tianeptine in the elderly. *Drug Invest*, 2:167-172.
- Chamba G, Lemoine P, Flachaire E ve ark. (1991) Increased serotonin platelet uptake after tianeptine administration in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 6:609-617.
- Curzon G, Datla KP (1993) Effects of tianeptine on behavioral and neurochemical responses in immobilization stress. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):61-66.
- Czeh B, Michaelis T, Watanabe T ve ark. (2001) Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:12796-12801.
- Day R (1981) Life events and schizophrenia: The "triggering" hypothesis. *Acta Psychiatr Scand*, 64:97-122.
- Delalleau B, Dulcire C, Le Moine P ve ark. (1988) Analysis of the side-effects of tianeptine. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):83-89.
- Delbende C, Contesse V, Mocaër E ve ark. (1991) The novel antidepressant, tianeptine, reduces stress-evoked stimulation of the hipotalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol*, 202:391-396.
- Delbende C, Mocaër E, Rettori M ve ark. (1993) Effect of antidepressant tianeptine on the activity of the hipotalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):49-54.
- Delbende C, Bunel DT, Tarozzo G ve ark. (1994) Effect of chronic treatment with the antidepressant tianeptine on the hipotalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol*, 251:245-251.
- 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.
- De Simoni MG, De Luigi A, Clavenna A ve ark. (1992) In vivo studies on the enhancement of serotonin uptake by tianeptine. *Brain Res*, 574:93-97.
- Dilsaver SC (1989) Antidepressant withdrawal syndromes: Phenomenology and pathophysiology. *Acta Psychiatr Scand*, 79:113-117.
- Dresse A, Scuvée-Moreau J (1988) Electrophysiological effects of tianeptine on rat locus coeruleus, raphe dorsalis, and hippocampus activity. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):51-58.
- Ducrocq F (1999) Depression and sexual disorders. *Encephale*, 25:515-516.
- 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.
- File SE, Mabbutt PS (1991) Effects of tianeptine in animal models of anxiety and on learning and memory. *Drug Dev Res*, 23:47-56.
- Fontanges R, Mimouni J, de Grieve X ve ark. (1993) Effect of tianeptine on neuroendocrine, enzyme and behavioral responses to restraint stress in male rats. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):67-73.
- Grislain L, Gele P, Bertrand M ve ark. (1990) The metabolic pathways of tianeptine, a new antidepressant, in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos*, 5:804-808.
- 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, Dulcire C, Le Moine P ve ark. (1992) Clinical safety and efficacy of tianeptine in 1858 depressed patients treated in general practice. *Neuropsychobiology*, 25:140-148.
- Hamon M, Bourgoin S, Gozlan H (1989) Effet de la tianeptine sur la libération in vitro de ³H 5-HT et sur les divers types de récepteurs sérotoninergiques dans le système nerveux central chez le rat. *J Psychiatr Biol Théor*, (no spécial Mars):48-51.
- Invernizzi R, Pozzi L, Garattini S ve ark. (1992) Tianeptine increases the extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens by a serotonin-independent mechanism. *Neuropharmacology*, 31:221-227.
- IRIS (Institut De Recherches Internationales Servier) (1993) S 1574 Tianeptine, Investigator's Brochure, Version No: 5, Cedex, s. 1-10.
- Jaffard R, Mocaër E, Poignant JC ve ark. (1991) Effects of tianeptine on spontaneous alteration, simple and concurrent spatial discrimination learning and on alcohol-induced alternation deficits in mice. *Behav Pharmacol*, 2:37-46.
- 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.
- Kato G, Weitsch AF (1988) Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):43-50.
- Kayaalp SO (2001) BNF/TİK Türkiye İlaç Klavuzu – 2001 Formülleri. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş.
- Labrid C, Moleyre J, Poignant JC ve ark. (1988) Structure-activity relationship of tricyclic antidepressants with special reference to tianeptine. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):21-31.
- Labrid C, Moca E, Kamoun A (1992) Neurochemical and pharmacological properties of tianeptine, a novel antidepressant. *Br J Psychiatry*, 15:56-60.
- Lejeune F, Poignant JC, Reure H (1988) Étude électrophysiologique de la tianeptine, nouveau stimulant du racaptage de la sérotonine possédant une activité antidépressive. *Neurophysiol Clin*, 18:369-381.
- Linnoila M, Johnson J, Dubyoski T ve ark. (1983) Effects of amitriptyline, desipramine and zimeldine alone and in combination with ethanol, in information processing and memory in healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand*, 68(Suppl 308):175-181.

- 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, Dufour H ve ark. (1992) Long-term use of tianeptine in 380 depressed patients. *Br J Psychiatry*, 160(Suppl 15):61-65.
- Louilot A, Mocaer E, Simon H ve ark. (1990) Differences in the effects of the antidepressant tianeptine on dopaminergic metabolism in the prefrontal cortex and the nucleus accumbens of the rat. A voltammetric study. *Life Sci*, 13:1083-1089.
- McEwen BS, Angulo J, Cameron H ve ark. (1992) Paradoxical effects of adrenal steroids on the brain: Protection versus degeneration. *Biol Psychiatry*, 31:177-199.
- McEwen BS, Angulo J, Gould E ve ark. (1993) Antidepressant modulation of isolation and restraint stress effects on brain chemistry and morphology. *Eur Psychiatry*, 8(Suppl 2):41-48.
- Mennini T, Garattini S (1987) Effect of long term treatment with antidepressants on ³H serotonin uptake and ³H imipramine binding in rat brain. *J Recept Res*, 7:1-4.
- 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.
- Mitchell PB (1995) Novel antidepressant report. Novel French antidepressants not available in the United States. *Psychopharmacol Bull*, 31:509-519.
- Mocaer E, Rettori MC, Kamoun A (1988) Pharmacological antidepressant effects and tianeptine-induced 5-HT uptake increase. *Clin Neuropharmacol*, 11(Suppl 2):32-42.
- Morris RG, Kelly S, Burney D ve ark. (2001) Tianeptine and its enantiomers: effects of spatial memory in rats with medial septum lesions. *Neuropharmacology*, 41:272-281.
- Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG (1996) Newer antidepressants and cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry*, 153:311-320.
- Ortiz JE, Mocaer E, Artigas F (1991) Effects of the antidepressant drug tianeptine on plasma and platelet serotonin concentrations in the rat. *Eur J Pharmacol*, 3:335-339.
- 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.
- Ridout F, Hindmarch I (2001) Effects of tianeptine and mianserin on car driving skills. *Psychopharmacology*, 154:356-361.
- Rogoz Z, Skuza G, Diaboga D ve ark. (2001) Effect of repeated treatment with tianeptine and fluoxetine on the central alpha(1)-adrenergic system. *Neuropharmacology*, 41:360-368.
- Royer RJ, Royer-Morrot MJ, Paille F ve ark. (1989) Tianeptine and its main metabolite; pharmacokinetics in chronic alcoholism and cirrhosis. *Clin Pharmacokinet*, 16:186-191.
- Salvadori C, Ward C, Defrance R ve ark. (1990a) The pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine and its main metabolite in healthy humans. Influence of alcohol co-administration. *Fundam Clin Pharmacol*, 4:115-125.
- Salvadori C, Merdjan H, Brouard R ve ark. (1990b) Tianeptine and its main metabolite. Disposition in chronic renal failure and hemodialysis. *Fundam Clin Pharmacol*, 4:663-671.
- Thompson PJ, Trimble MR (1982) Non MAOI antidepressant drugs and cognitive functions- a review. *Psychol Med*, 12:539-548.
- Uzbay IT, Çınar MG, Aytemir M ve ark. (1999) Analgesic effect of tianeptine in mice. *Life Sci*, 64:1313-1319.
- 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.
- Vaugeois JM, Corera AT, Deslandes A ve ark. (1999) Although chemically related to amineptine, the antidepressant tianeptine is not a dopamine uptake inhibitor. *Pharmacol Biochem Behav*, 63:285-290.
- Von Frenckell R, Anseau M, Dulcire C ve ark. (1990) Effects of tianeptine on vigilance and memory in young healthy volunteers. *Psychiatr Psychobiol*, 5:375-380.
- Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM (2001) Tianeptine: A review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*, 15:231-259.
- Watanabe Y, Gould E, Daniels DC ve ark. (1992) Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol*, 222:157-162.
- Yüksel N (2000) Birinci Basamakta Depresyon: Tanı ve Tedavi. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s. 197-200.
- Zini R, Morin D, Salvadori C ve ark. (1990) Tianeptine binding to human plasma proteins and plasma from risk populations. *Br J Clin Pharmacol*, 29:9-18.
- Zini R, Morin D, Salvadori C ve ark. (1991) The influence of various drugs on the binding of tianeptine to human plasma proteins. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 29:64-66.