

Tianeptin Kötüye Kullanımı: Bir Olgu Sunumu

Dr. Ömer SAATÇİOĞLU¹, Dr. Rahşan ERİM², Dr. Duran ÇAKMAK³

ÖZET

Tianeptin, serotonin geri alım engelleyicilerine (SSRI) benzer etki potansiyeline sahip, antidepresan bir ajandır. Anksiyolitik etki profili açısından trisiklik ve tetrasikliklere benzerlik göstermektedir. Kognitif yönden tianeptinin dikkati ve öğrenmeyi artırdığı belirtilmektedir. Tianeptinin aşırı miktarda alınması konusunda çok az vaka bildirilmiştir. Yüksek doz tianeptin kullanımı ile ilgili yapılan birçok çalışmanın sonuçlarına uymamakla birlikte tianeptin, kötüye kullanımı ile ilgili olgu sunumlarında özellikle uyarıcı etki vurgulanmıştır. Bazı olgu sunumlarında tianeptine tolerans geliştiği, güçlü hissetme hali olduğu ve yeniden alınmaması durumunda fiziksel yoksunluk işaretlerinin görüldüğü belirtilmiştir. Tianeptin tedavisi, yüksek doz kullanma ve tolerabilite yönünden bağımlı hastalarda risk oluşturabilmektedir. Bu makalede 24 yaşında geçmişte eroin, esrar ve kokain kullanmış olan, bir yıldan beri bu maddeleri kullanmayarak sadece artan dozda tianeptin almaya başlayan bir olgu sunulmuştur. Tianeptinin uyarıcı etkisinin olduğunu belirten ve bir yıl içerisinde tianeptin dozunu artırarak günde 3000 mg kullanmaya başlayan ve çoğul madde bağımlılığı bulunan hastada tianeptinin etkisi, kötüye kullanımı ve bağımlılık riski tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tianeptin, antidepresan, kötüye kullanımı, bağımlılık

SUMMARY: A Case of Tianeptine Abuse

Tianeptine is an antidepressant agent like the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). The anxiolytic efficacy of tianeptine is similar to that of tricyclic and tetracyclic antidepressants. Very few cases have been reported in connection with excessive consumption of tianeptine. Although it is not reconciled with results of many studies on excessive consumption of tianeptine, stimulant action has been specifically emphasized on some case reports of tianeptine abuse. These reports indicate that a tolerance is developed, there is a strong mode of feeling, and there are physical withdrawal symptoms if not taken again. Treatment with tianeptine can pose a risk for addicted patients in terms of high doses as well as tolerability. In this article, we report a 24-year-old patient who abused tianeptine for one year. The biological tolerance was excellent, and hepatic parameters were not affected. The patient experienced and seeks a psychostimulant effect. The patient had a previous history of addiction to cannabis, opiates and cocaine. We concluded that the effect of tianeptine and its addiction risk at the patient who had a history of addiction to multiple substances, and spontaneously increased dose of tianeptine during the last one year up to 3000 mg per day at present. In the literature, reports of addictions to antidepressants are scarce and most of them involve agents with amphetamine-like properties, including amineptine and tranlycypromine. Other reports involving other antidepressant agents, including amitriptyline, fluoxetine and tianeptine remain exceptional.

Key Words: Tianeptine, antidepressant, abuse, addiction

¹Uzm., ²Araş Gör., ³Doç., Bakırköy. Prof., Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
Dr. Ömer Saatçioğlu, e-posta: osaatcioglu@superonline.com

GİRİŞ

Tiyanepetin trisiklik antidepresanlara yapısal olarak benzerlik gösterir. Ancak; serotonin üzerinden etki eder ve beyinde ve trombositlerde serotonin alımını artırır. Stresin hipotalomohipofizer eksen üzerinden davranışsal ve fiziksel etkilerini azaltması ile SSRI'ya benzer etki potansiyeline sahip antidepresan bir ajandır (Malka ve ark. 1992). Anksiyolitik etki profili açısından da trisiklik ve tetrasikliklerle benzerlik gösterdiği ve 37.5 mg tiyanepetin 20 mg fluoksetinle eş anksiyolitik etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Kasper ve Olie 2002). Tiyanepetin sitokrom P450 sistemini kullanmaksızın karaciğerde metabolize olur. Tiyanepetin, farelerde yapılan deneylerde direkt olarak dopaminin serbest kalmasına veya geri alımına yönelik etkisi olmadığı gösterilmiştir (Mennini ve ark. 1988, Sacchetti ve ark. 1993). Ancak tek doz tiyanepetin verilmesi sonrası serebral korteks ve diğer bölgelerde dopamin metaboliti olan 3,4-dihidroksifenilasetik asitte (DOPAC) artış gösterilmiştir (Sacchetti ve ark. 1993, Invernizzi ve ark. 1992). Farelerde yüksek dozlarda tiyanepetin kullanımının belirgin uyarıcı etki olmadan sinir hücrelerini geçici olarak etkilediği, kas aktivitesini uyardığı ve uyku süresini azalttığı bildirilmiştir. Kognitif yönden tiyanepetin dikkati ve öğrenmeyi artırdığı da belirtilmiştir (Labrid ve ark. 1992). Serotonin üzerine etkisinin olduğu ve hayvanlar üzerinde stimulan hareketin ortaya çıktığı ve dikkat çekici bilişsel etki yaptığını bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır (Invernizzi ve ark. 1992, Louilot ve ark. 1990).

Uzun süreli kullanımda ise bilişsel işlev, psikomotor aktivite, kardiyovasküler sistem, uyku ve kilo üzerinde istenmeyen etkilerinin olmadığı, başlangıçta görülen en sık yan etkilerin bulantı, kusma, kabızlık, karın ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozukluğu olduğu ve tedavi ilerledikçe bu etkilerin azaldığı, kötüye kullanma eğiliminin düşük olduğu belirtilmiştir (Wagstaff ve ark. 2001). Tiyanepetin çalışmalarında tolerans riski ve kötüye kullanıma yönelik bulgu saptanmamakla birlikte tiyanepetin aşırı miktarda alınması konusunda çok az vaka bulunmaktadır. Yayımlanan ilk ilaç kullanma raporlarında günlük kullanım miktarı 75-1875 mg arasında değişen 16 kötüye kullanım olgusu saptanmıştır. Sonraki yıllarda ise 8 yeni olgu bildirilmiştir (Leterme ve ark. 2003). Guillem ve Lepine'in (2003) olgu sunumunda, tiyanepetin kullanımı daha önce eroin ile yaşanan bedensel ve ruhsal iyi-

lik haline benzetilmiştir. İlk alımdan sonra tüketimi artıran bir tolerans geliştiği, güçlü hissetme hali olduğu ve yeniden alınmaması durumunda fiziksel yoksunluk işaretlerinin görüldüğü belirtilmiştir.

Bu olguda bağımlı olduğu bilinen, çoğul madde kullanımı olan ve tiyanepetin başlayarak yüksek doza çıkan hastanın tiyanepetine toleransı, kötüye kullanımı ve tiyanepetin uyarıcı etkisi ele alınmıştır.

Olgu

K. Ç. 1971 doğumlu, evli, yüksekokul mezunu, turizm sektöründe kısa dönem çalışan erkek hasta, kliniğimize aşırı miktarda günlük tiyanepetin kullanımı sebebiyle başvurdu. Psikiyatrik görüşmede hastanın; 15 yıldır çoğul madde kullanımı sebebiyle 3 kez kliniğimizde, 4 kez de başka kliniklerde yatarak tedavi gördüğü, 6 yıldır çoğul madde kullanımı olduğu ve sonraları tiyanepetin almaya başladığı, 4 yıldır tiyanepetin ve 3-4 ayda bir esrar kullanımının olduğu, son 1 yıldır sadece tiyanepetin kullandığı öğrenildi.

İlk defa onbeş yıl önce madde kullanmaya esrar ile başlayan hastanın daha sonra günde 3-4 sigara esrar ve haftada üç gün 140cl/gün alkol kullandığı, altı yıl sonra kullandıklarının yanısıra eroin ve kokain aldığı belirlendi. Hastanın dört-beş ay içinde eroin dozunu artırarak günde 3-4 gr damar veya burun yoluyla eroin almaya devam ettiği, eroin aldığı dönemde günde 0,5-1 gr kokaini burun yoluyla kullandığı öğrenildi. Altı ay sonra kokaini bırakarak eroin, esrar ve alkol kullandığı, eroin almadığı dönemlerde burun akıntısı, esneme, kas ağrıları ve şiddetli krampları olduğu anlaşıldı.

İki yıl kadar eroin ve esrar kullanan ve yatarak gördüğü tedavinin ardından eroin kullanımını bırakan hasta, beş ay kadar hiç madde almadığı dönemde tesadüfen antidepresan etkisi için tiyanepetin kullanan bir arkadaşının önerisi ile ilk kez tiyanepetine başladığını belirtti. İlk kullanmada günde 50 mg tiyanepetin alan hastanın kullanımının ardından aşırı keyif, yorulmama ve haz verici etkisini fark ettiği ve ikinci gün iki saat arayla kullanılarak günde 375 mg tiyanepetin aldığı öğrenildi. Daha sonra verdiği hazzı artıracığı düşüncesiyle fazla miktarda almaya başladığını, bir yıldan beri miktarı artırarak günde 3000 mg sadece tiyanepetin kullandığını söyledi. Doz artırımından sonra kaşıntı, kabızlık, iştah azalması, kilo kaybı, uyku bozukluğu, karın ağrısı, idrar yapmada güçlük ve davranışlarda kontrolsüzlük yakınmalarının baş-

ladığını ve yakınmalarına rağmen haz verici etkisi ön planda olduğu için tiyaneptin kullanımını sürdürdüğünü belirtti. Tiyaneptini kullanmak ve sağlamak için sürekli çaba gösterdiği, ancak eczanelerden reçetesiz temin edebildiği için güçlük çekmediği, geçici işlerde çalıştığı ve hiçbirini sürdüremediği, toplumsal etkinliklerinin de azaldığı öğrenildi.

Hastanın tıbbi özgeçmişinde egzema ve bir yıl önce geçirdiği ileus operasyonu dışında özellik saptanmadı. Psikiyatrik özgeçmişinde; iki yıl içinde biri kesi, diğerleri amitriptilin aşırı doz alımıyla intihar girişimleri olduğu ve zehirlenme sebebiyle yoğun bakımda yatarak tedavi gördüğü saptandı. İntihar girişimlerinin ailesine öfkelenildiği dönemlerde dürtüsel olarak gerçekleştiği anlaşıldı. Soygeçmişinde birinci ve ikinci derece akrabalarında alkol kullanımı, depresyon ve konversif nöbet öyküleri bulunmaktaydı. Yatarak tedavisinden bir gün önce tiyaneptin aldığını belirten hastada yatdığı süre içerisinde beş gün devam eden sıkıntı ve uykusuzluk yakınmaları oldu. Yatış süresinin on gününü arınma servisinde geçiren ve bu dönemde sadece hidroksizin 8mg/gün verilen hasta, kendi isteği ve tedavi motivasyonu değerlendirilerek terapi programına alındı ve 28 günlük yatarak terapi programını bitirdi. Yapılan laboratuvar tekiklerinde biyokimya ve hematoloji bulguları normal sınırdan olup, EEG'si normal olarak bulundu. DSM-IV tanı kriterlerine göre; 12 ay içinde üç gruptan (esrar, eroin, kokain) maddeyi yineleyici olarak kullanmış olması, maddeleri düşündüğünden daha yüksek dozda alması, maddeyi kullanmak için fazla zaman harcaması, toplumsal ve mesleki etkinliğinin bozulması ve bir yıldan beri hiçbir madde almamasına bağlı olarak çoğul madde bağımlılığı -tam remisyon tanısı, bir yıldır sadece tiyaneptini yüksek dozda kullanması, kullanmak ve sağlamak için çaba göstermesi, toplumsal ve mesleki etkinliklerinin azalması yönüyle de diğer madde (tiyaneptin) kötüye kullanımı tanısı kondu.

TARTIŞMA

Tiyaneptinin, alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı olan hastaların tedavisinde etkin olduğu gösterilirken (Favre ve ark. 1997) alkol dışı madde kullanımındaki etkinliği ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Tiyaneptin kullanımının beyin metabolizmasını psikososyal stresin etkilerinden koruyabilmesine (Czeh ve ark. 2001) ve fiziksel bağımlılık gelişmesine dair kanıt olmadığı belirtil-

miştir (Wilde ve Benfield 1995). Daha önce eroin bağımlılığı olan hastaların bir veya iki ay süreyle tiyaneptin tedavisi sırasında dozu kendi kendilerine artırmadıkları bildirilmiştir (Delalleau ve ark. 1988). Tiyaneptinin 337.5 mg'lık tek doz kullanımında yalnızca önemsiz ve geçici istenmeyen etkiler olduğu ve yüksek dozda iyi tolere edildiği belirtilmiştir (Ansseau ve ark. 1992).

Depresyonlu bir hastada en az yedi ay süreyle 1875 mg/gün tiyaneptin kullanıldığında hiçbir ağır toksik etki oluşmadığı, psikostimulan etkinin yüksek dozda görüldüğü ve bulantı, kusma, karın ağrısı, kilo kaybı, yemek yiyememe, kabızlık gibi istenmeyen etkilerin yalnızca yüksek doz alınma döneminin başında olduğu, daha sonra kaybolduğu bildirilmiştir (Vandel ve ark. 1999). Burada belirtilen uyarıcı etkiler, olgumuzun tanımladığı aşırı keyif, yorulmama, haz verme gibi etkilere benzemektedir. Olgumuzda tiyaneptinin uyarıcı etkisinden haz alınmış olması, yüksek dozda tolere edilebilmesi ve aynı etkiyi sağlamak için dozun artırılmış olması dikkat çekicidir.

Leterme ve arkadaşlarının (2003) olgu sunumlarında beş olgunun farklı miktarlarda (günde 87,5 - 2612,5 mg arasında) tiyaneptin kullandığı, olguların tümünde psikostimulan etkilerin görüldüğü belirtilmiştir. Tiyaneptin kötüye kullanımı tanısı konan bu beş olgunun dördünde benzodiazepinlere bağımlılık da tespit edilmiş, bunu yüksek doz tiyaneptinin uyarıcı etkisine karşı dengeyi sağlamak için sedatif almak zorunda kaldıkları varsayımı ile açıklamışlardır. Benzodiazepin olmayan sedatif ilaçlar (meprobamat, hidroksizin gibi) kolay sağlandıkları için daha çok bunların tercih edilebileceğini de vurgulamışlardır. Bu ilaçların paradoksal etkileri artırması daha az olmakla birlikte benzodiazepinlerden daha kolay bırakılabilmelerinin de tercih sebebi olacağını belirtmişlerdir.

Yüksek doz tiyaneptin kullanımı ile ilgili yapılan bazı çalışmaların (Kasper ve Olie 2002, Czeh ve ark. 2001, Wilde ve Benfield 1995, Delalleau ve ark. 1998) sonuçlarına uymamakla birlikte tiyaneptine, kötüye kullanımı ile ilgili diğer olgu sunumlarında özellikle uyarıcı etki vurgulanmaktadır (Guillem ve Lepine 2003, Vandel ve ark. 1999). İlacın kesilmesi sırasında olabileceği belirtilen (Guillem ve Lepine 2003) kas ağrısı ve üşüme belirtileri olgumuzda saptanmamış ancak huzursuzluk ve sıkıntı gibi yakınmalar görülmüştür. Tiyaneptinle tedavi, yüksek doz kullanma ve tolerabilite yönünden bağımlı hastalarda risk oluştura-

bilmektedir (Guillem ve Lepine 2003, Leterme ve ark. 2003, Vandel ve ark. 1999). Literatürde amineptin, tranilsipramin gibi amfetamine benzer etki yapan antidepresanlara bağımlılık ile ilgili bilgiler de bulunmaktadır (Guillem ve Lepine 2003).

KAYNAKLAR

Anseau M, Wauthy J, von Freckell R ve ark. (1992) Gradually increased doses of tianeptine: maximal tolerated dose and linearity of the pharmacokinetics. *Ann Psiquiatria*, 8(suppl.1):56.

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. *PNAS*, 98:12796-12801.

Delalleau B, Dulcire C, Le Moine P, Kamoun A (1988) Analysis of side effects of tianeptine. *Clin Neuropharmacol*, 11(suppl.2):83-89.

Favre JD, Guelfi-Sozzi, Delalleau B, Loo H (1997) Tianeptine and alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7(suppl): 347-351.

Guillem E, Lepine JP (2003) Does addiction to antidepressants exist? About a case of one addiction to tianeptine. *Encephale*, 29(5):456-459.

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.

Kasper S, Olie JP (2002) A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry*, 17(suppl 3):331-340.

Labrid C, Mocaer E, Kamoun A (1992) Neurochemical and pharmacological properties of tianeptine, a novel antidepressant. *Br J Psychiatry*, 160(Suppl 15):56-60.

Tianeptin kötüye kullanımı veya bağımlılığı, özgeçmişinde alkol veya madde kötüye kullanımı bulunan kişilerde dikkate alınması gereken önemli konulardan biri olarak gözükmektedir.

Leterme L, Singlan YS, Auclair V ve ark. (2003) Misuse of tianeptine: five cases of abuse. *Ann Med In*, 154 Spec No 2:S58-63.

Louilot A, Mocaer E, Simon H ve ark. (1990) Difference in the effects of the antidepressant tianeptine on dopaminergic metabolism in the prefrontal cortex and the nucleus accumbens of the rat. A voltametric study. *Life Sci*, 47(13):1083-1089.

Malka R, Loo H, Ganry H ve ark. (1992) Long-term administration tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal. *Br J Psychiatry*, 160(suppl.15):66-71.

Mennini T, Mocaer E, Garattini S (1988) Tianeptine and amitriptyline controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology*, 19:79-85.

Sacchetti G, Bonini I, Waeterloos GC ve ark. (1993) Tianeptine raises dopamine and blocks stress-induced noradrenaline release in the rat frontal cortex. *Eur J Pharmacol*, 236:171-5

Vandel P, Regina W, Bonin B ve ark. (1999) Abuse of tianeptine. A case report. *Encephale*, 25(6):672-673.

Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM (2001) Tianeptine. A review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs. Adis Drug Evaluation*, 15(3):231-259.

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.