

Praca kazuistyczna

Case report

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

EWA DOPIERAŁA, EWA FERENSZTAJN, JANUSZ RYBAKOWSKI

Uzależnienie od tianeptyny: opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Dependence on tianeptine: case report and review of the literature

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Tianeptyna to atypowy trójcykliczny lek przeciwdepresyjny. W leczeniu epizodów depresji, dystymii, zaburzeń adaptacyjnych i lękowych jego skuteczność jest porównywalna do leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Główny mechanizm działania tianeptyny opiera się na regulacji aktywności osi stresowej i nasileniu wychwytu zwrotnego serotoniny, z dodatkowym działaniem prodopaminergicznym. Mimo wielu zalet pojawia się coraz więcej doniesień o przypadkach uzależnienia od tianeptyny, ze szczególnym zwróceniem uwagi na jej właściwości psychostymulujące, przy braku działań niepożądanych. W literaturze opisuje się, iż wskaźnik uzależnienia, tzw. DSI (*doctor shopping index*), dla tianeptyny lokuje się na poziomie podobnym do benzodiazepin. Przedstawiamy przypadek 43-letniej pacjentki z chorobą afektywną dwubiegunową i uzależnieniem mieszanym, przyjmującej dawki 1125 mg (90 tabletek) tianeptyny na dobę. W wyniku leczenia kwasem walproinowym, bupropionem i sertralina uzyskano stopniową poprawę stanu psychicznego, umożliwiającą zadowalające codzienne funkcjonowanie pacjentki.

ABSTRACT

Tianeptine is an atypical tricyclic antidepressant, the efficacy of which in the treatment of depressive episodes, dysthymia, adjustment disorder, and anxiety is comparable with the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). The main mechanism of tianeptine's action is based on the modulation of stress axis activity and increase of serotonin reuptake with additional pro-dopaminergic effects. Despite the many advantages, we find more and more reported cases of addiction to tianeptine, due to its psychostimulant properties and lack of side effects. It is reported in the literature that the dependence index (the so-called DSI – doctor shopping index) for tianeptine is at a level similar to benzodiazepines. We present the case of a 43 year-old woman with bipolar disorder and multiple drug use, who took tianeptine up to the dosage of 1125 mg/day (90 tablets). Treatment with valproic acid, bupropion and sertraline resulted in a gradual improvement of her mental condition, enabling her to function satisfactorily day to day.

Słowa kluczowe: uzależnienie, choroba afektywna dwubiegunowa, tianeptyna

Key words: addiction, bipolar affective illness, tianeptine

WSTĘP

Tianeptyna jest lekiem przeciwdepresyjnym nowej generacji, o budowie trójcyklicznej, wprowadzonym do europejskiego lecznictwa w połowie lat 90. Podstawowy mechanizm działania tianeptyny związany jest z regulacją aktywności osi stresowej

(LPPN – układ limbiczny–podwzgórze–przysadka–nadnercza) (Delbende i wsp. 1994), której nadaktywność wielokrotnie opisywano w kontekście zaburzeń depresyjnych (Twardowska i Rybakowski 1996). Osłabienie aktywności osi LPPN może zapobiegać niekorzystnym zmianom strukturalnym w obrębie hipokampa, zachodzącym pod wpływem stresu

(Holsboer i Barden 1996), poprzez regulację procesów plastyczności neuronalnej, stymulację neurogenezy, zmniejszenie atrofi i apoptozy neuronów (Magarinos i wsp. 1999; Kasper i McEwen 2008).

W przeciwieństwie do większości leków przeciwdepresyjnych będących inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny tianeptyna powoduje nasilenie wychwytu zwrotnego neuroprzekaźnika i zmniejszenie jego ilości w przestrzeni synaptycznej (Datla i Curzon 1993). Charakteryzuje ją ponadto wyjątkowy mechanizm działania na układ glutaminergiczny, polegający na blokadzie receptorów NMDA (Kole i wsp. 2002) i zmniejszeniu nadmiernego stężenia glutamianu, zwłaszcza w obrębie hipokampa i kory mózgu (Reagan i wsp. 2007; Svenningsson i wsp. 2007). Mechanizm działania polega dodatkowo na pośrednim wpływie na układ adrenergiczny, hamowaniu nadmiernej aktywności cholinergicznej i działaniu prodopaminergicznym. Ostatni z mechanizmów może tłumaczyć kliniczną skuteczność tianeptyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych u pacjentów uzależnionych od alkoholu (Habrat i Załoga 2006) oraz korzystnym wpływem na funkcje seksualne.

Wykazano, że skuteczność przeciwdepresyjna i przeciwłękowa tianeptyny jest podobna do skuteczności leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) (Kasper i Olié 2002; Novotny i Faltus 2002). Jej kliniczna efektywność w leczeniu epizodów depresji, głównie o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, ale też ciężkich, lekoopornych (Tobe i Rybakowski 2013) była wielokrotnie oceniana. Lek wykazuje także skuteczność w leczeniu dystymii, zaburzeń adaptacyjnych (Brink i wsp. 2006) czy somatycznych objawów lęku, zwłaszcza ze strony układu pokarmowego. Wykazano także, że tianeptyna jest efektywna i dobrze tolerowana w grupie pacjentów szczególnie narażonych na działania niepożądane leków, u osób starszych czy uzależnionych od alkoholu (Vuković i wsp. 2009). Dobra skuteczność wiąże się z dobrą tolerancją leku, niewystępowaniem nadmiernej sedacji, przyrostu masy ciała, dysfunkcji seksualnych czy zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego. Tianeptyna jest metabolizowana w wątrobie bez udziału cytochromu P450, co zmniejsza ryzyko interakcji z innymi lekami psychotropowymi.

Przeciwwskazania do stosowania tianeptyny obejmują nadwrażliwość na lek, wiek poniżej 15 lat oraz łączenie z nioselektywnymi inhibitorami MAO. Pomimo umieszczonej w charakterystyce produktu leczniczego informacji o rzadkich działaniach niepożądanych w postaci nadużywania i uzależnienia od leku, zjawisko to jest wciąż mało znane.

Wskaźnikiem opisującym stopień właściwości uzależniających danego leku w sposób pośredni, poprzez analizę danych statystycznych i finansowych, jest zjawisko tzw. *doctor shopping*. Charakteryzuje się ono równoczesnym uzyskiwaniem świadczeń u kilku lekarzy przez danego pacjenta, w tym samym przedziale czasu. Wskaźnik uzależnienia, tzw. DSI (*doctor shopping index*), wyliczany jest na podstawie dwóch wartości: ilości leku uzyskanej zgodnie z zaleceniami oraz w sposób dodatkowy, przez zachowania określone jako *doctor shopping*. DSI zdefiniowane jest procentowo jako stosunek pomiędzy dwoma powyższymi wartościami. Okazało się, że wskaźnik DSI, wskazujący na potencjał uzależniający tianeptyny lokuje się na poziomie podobnym do benzodiazepin (Rouby i wsp. 2012).

DSI dla tianeptyny wynosił 2,0%, co stanowi najwyższy wynik wśród badanych leków przeciwdepresyjnych (mianseryna, mirtazapina, wenlafaksyna, amitriptylina, milnacipran), gdzie wskaźnik ten wynosił od 0,4% do 1%. Flunitrazepam (wycofany w Polsce w 2006 roku) posiadał najwyższy DSI (30,2%), natomiast pozostałe benzodiazepiny (klonazepam, zolpidem, oxazepam, diazepam, bromazepam) charakteryzowały wartości od 2,0% do 3,0%. Wartość DSI obliczona dla tianeptyny sugeruje, że może być ona nadużywana.

Mimo wielu zalet i zachęcających wyników badań, obecnie opisuje się coraz więcej przypadków uzależnienia (Leterme i wsp. 2003). Poniżej przedstawiamy przypadek pacjentki z zespołem uzależnienia od tianeptyny.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 43, zgłosiła się do Izby Przyjęć Kliniki Psychiatrii Dorosłych w grudniu 2013 roku z powodu nasilenia objawów depresyjnych z towarzyszącymi myślami samobójczymi oraz niemożności zaprzestania przyjmowania dużych dawek tianeptyny i klonazepamu. Pacjentka została hospitalizowana, po raz drugi w życiu, z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i uzależnienia mieszanego. Badanie stanu psychicznego przy przyjęciu ujawniło obniżony nastrój i napęd, płacliwość, drażliwość, niepokój wewnętrzny, cechy lęku w wypowiedziach oraz pod postacią drżenia rąk, poczucie winy, myśli rezygnacyjne i samobójcze, bezsenność oraz braku apetytu. Bez urojeń, zaburzeń spostrzegania, uwagi i pamięci.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono niedobór masy ciała (BMI 17,9), błądliwość skóry oraz śluzówek,

powiększenie tarczycy (guzki tarczycy w wywiadzie), bliznę na przebiegu lewych żeber, powstałą na skutek operacji zamknięcia przewodu Botalla w 4. roku życia. W wywiadzie menometrorrhagia. Badania laboratoryjne wykazały znaczną niedokrwistość oraz niedobór żelaza. Pozostałe badania laboratoryjne w granicach normy.

Pacjentka jest panną, wykształcenie wyższe pedagogiczne, aktywna zawodowo jako nauczycielka nauczania początkowego, uzdolniona artystycznie (ukończyła liceum plastyczne). Jest samotna, nawiązała jeden dłuższy, 8-letni związek heteroseksualny w życiu, nigdy nie rozpoczęła życia seksualnego. W okresie dorastania występowały epizody jądłowstrętu psychicznego, z nadużywaniem środków przeczyszczających i masą ciała 48 kg (BMI = 16). Obecnie mieszka z matką i bratem, u którego stwierdzono ZZA. W rodzinie ojca występowały zaburzenia depresyjne i samobójstwa.

Pierwszy okres zaburzeń nastroju wystąpił w 2006 roku, po rozpoznaniu choroby nowotworowej u ojca pacjentki. Od tego czasu stan pacjentki stopniowo się pogarszał, pojawił się smutek, przygnębienie, drażliwość, brak energii, myśli rezygnacyjne, które znacznie zaburzały codzienne funkcjonowanie. W marcu 2007 roku trafiła do lekarza psychiatry, który stwierdził zaburzenia adaptacyjne i lękowe. Zalecił leczenie paroksetyną, buspironem i klonazepamem, a pacjentka otrzymała roczny urlop dla poratowania zdrowia. Po śmierci ojca w październiku 2007 roku, pacjentka samodzielnie odstawiła paroksetynę i buspiron, natomiast zwiększyła dobowe spożycie klonazepamu (do 2,5 mg na dobę). Stan psychiczny pogorszył się, pojawiła się duża labilność emocjonalna, płaczliwość, stałe uczucie lęku, niepokoju, silne poczucie winy, myśli rezygnacyjne i samobójcze, okresowo wzmoczenie napędu, agresja. Z powodu znacznego nasilenia objawów po nadużyciu klonazepamu, pacjentka została przyjęta w trybie nagłym, początkowo bez zgody, do Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu, gdzie zdiagnozowano epizod mieszany w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu II. W wyniku zastosowanej psychofarmakoterapii stan pacjentki bardzo szybko uległ wyrównaniu. Po 3 tygodniach została wypisana z zaleceniem przyjmowania kwasu walproinowego w dawce 1200 mg na dobę oraz kontynuacji leczenia w Poradni Zdrowia Psychicznego.

Po miesiącu stan psychiczny ponownie uległ pogorszeniu, pojawił się lęk, niepokój, zamartwianie się i brak energii. Z tego powodu zalecono dołączenie 0,5 mg klonazepamu oraz tianeptyny, początkowo 12,5 mg dwa razy dziennie. Po 2 miesiącach pacjentka odstawiła samodzielnie kwas walproinowy,

natomiast zalecono zwiększenie dawki tianeptyny do 37,5 mg na dobę. Pacjentka przyjmowała klonazepam i tianeptynę w zaleconych dawkach przez około cztery lata. W tym czasie odnotowano kilka okresów obniżonego nastroju, lęku, braku energii i motywacji, trudności z porannym wstawaniem z łóżka, wycofania z życia społecznego, o umiarkowanym nasileniu, trwające dłużej niż dwa tygodnie. Wystąpiło także kilka okresów hipomaniakalnych z objawami drażliwego nastroju, zwiększonej aktywności, wydawania dużych sum pieniędzy bez istotnego celu, zmniejszoną potrzebę snu. Zaburzenia nastroju ustępowały bez modyfikacji leczenia farmakologicznego, natomiast w dużym stopniu zaburzały funkcjonowanie. W tym okresie pacjentka skorzystała po raz drugi z rocznego urlopu dla poratowania zdrowia.

Na przełomie listopada i grudnia 2012 roku pacjentka zaczęła samowolnie modyfikować dawkowanie leków – stopniowo, w ciągu kilku miesięcy, regularnie zwiększając ilość przyjmowanej tianeptyny, dochodząc w październiku 2013 do dawki 90 tabletek na dobę (łącznie 1125 mg) oraz do 15 tabletek klonazepamu 0,5 mg (łącznie 7,5 mg) na dobę. Pacjentka uzyskiwała świadczenia jednocześnie u kilku lekarzy, a zdobywając dostęp do tak dużej ilości leków, zaczęła popadać w problemy finansowe. Głównym powodem zażywania tianeptyny była chęć poprawy samopoczucia, rozumianej jako ustąpienie objawów depresyjnych, głównie uczucia zmęczenia, przygnębienia oraz lęku. Pacjentka oczekiwała, że będzie lepiej funkcjonować zawodowo, gdyż wraz z nasilaniem się objawów depresyjnych coraz gorzej wywiązywała się z ról społecznych. Podała, że leki „jadła jak cukierki”, czuła się wówczas „lepsza i silniejsza”. Efekt każdorazowego zażycia leku był jednak krótkoterminowy, co skłaniało pacjentkę do stopniowego zwiększania dawki w ciągu dnia. Pomimo zażywania dużych dawek leków przez ostatnie 3 miesiące przed przyjęciem prawie nie opuszczała swojego pokoju (poza wyjściem do pracy), miała problem z porannym wstawaniem z łóżka, paliła duże ilości papierosów, nie miała apetytu, schudła około 8 kg.

Od momentu przyjęcia pacjentka prezentowała objawy charakteryzujące epizod ciężkiej depresji bez objawów psychotycznych. Odstawiono tianeptynę oraz klonazepam, włączono natomiast kwas walproinowy w początkowej dawce 1000mg/d, kwetiapinę 100 mg na noc oraz chlorek żelaza 105 mg 2 razy na dobę ze względu na niedokrwistość. Pojawiły się objawy odstawiennicze pod postacią nudności, drżenia rąk, uczucia nadmiernego napięcia mięśniowego, szczególnie w okolicy gardła, trudności z połknięciem, bólu mięśni, przejściowego uczucia zimna,

szumu w uszach, nadmiernego pocenia się, nieostrego widzenia, zawrotów głowy.

Kontrola stężenia walproinianu we krwi wykazała stężenie 2 $\mu\text{g/ml}$, pacjentka przyznała, że nie zażywała leku na oddziale. Okazało się, iż pacjentka miała przy sobie tianeptynę i klonazepam, natomiast badanie moczu na obecność BDZ było ujemne. Rozpoczęto podawanie leków pod kontrolą oraz regularnie monitorowano stężenie kwasu walproinowego w surowicy. Zwiększono dawkę kwasu walproinowego do 1500 mg na dobę oraz dołączono bupropion w dawce 150 mg na dobę, którą po 2 tygodniach zwiększono do 300 mg na dobę.

Stan pacjentki ulegał stopniowej poprawie, uzyskano lepszy nastrój, napęd i poprawę snu, ustąpiły myśli samobójcze, natomiast utrzymywały się myśli rezygnacyjne, poczucie winy i niska samoocena. W kontaktach z innymi utrzymywało się wycofanie i lękliwość, obawy przed sprostaniem codziennym obowiązkom, po powrocie do domu i pracy. Do leczenia włączono sertralinę, stopniowo zwiększając dawkę do 150 mg na dobę, natomiast dawkę bupropionu zredukowano do 150 mg na dobę. Wyniki laboratoryjne poprawiły się. Po pięciu tygodniach pacjentka przytyła 6 kg. Zaczęła brać udział w ćwiczeniach gimnastycznych oraz terapii zajęciowej na oddziale. Ze względu na znaczną niedokrwistość oraz nieregularne, obfite miesiączki wykonano konsultację ginekologiczną, podczas której stwierdzono mięśniakowatość macicy, i zalecono leczenie operacyjne.

Badanie psychologiczne wykazało iloraz inteligencji na poziomie przeciętnym (IQ = 97), niższą od przeciętnej sprawność pamięci operacyjnej, pojemność pamięci świeżej (słuchowej), zdolność do koncentracji uwagi i sprawność psychomotoryczną. Istnieje prawdopodobieństwo, że uzyskane wyniki dotyczące funkcji poznawczych są związane z długotrwałym nadużywaniem przez pacjentkę tianeptyny i benzodiazepin, okresowo łączonych z alkoholem.

Uzyskano dalszą poprawę samopoczucia, nastrój i napęd uległy wyrównaniu, ustąpiły lęk i niepokój. Pacjentka zaczęła planować powrót do pracy, odnowienie życia towarzyskiego, deklarowała chęć leczenia ginekologicznego. W wolnym czasie powróciła do działalności artystycznej (szkicowania węglem), którą kilka lat temu porzuciła. Wciąż jednak wyrażała obawy, czy w przyszłości nie wróci do nałogu.

OMÓWIENIE

W literaturze można znaleźć wiele bardzo podobnych opisów uzależnienia, w których szczególną

uwagę zwraca się nawłaściwości psychostymulujące tianeptyny, dobrą tolerancję i brak działania toksycznego przy dawkach kilkudziesięciokrotnie wyższych niż zalecane. Obserwuje się typową charakterystykę kliniczną pacjentów, obejmującą: silne pragnienie przyjmowania leku, dokuczliwe objawy odstawienia, nieskuteczne próby zaprzestania stosowania leku, rozwój tolerancji, ograniczenie zainteresowań i zwiększenie ilości czasu potrzebnego na zdobycie leku oraz konsekwencje społeczne, zawodowe i finansowe. Często w wywiadzie ujawnione zostaje wcześniejsze uzależnienie, od alkoholu lub innych leków, oraz zaburzenia osobowości i występowanie chorób afektywnych w rodzinie.

Kisa i wsp. (2007) opisali przypadek 34-letniej pacjentki, przyjmującej przez rok 750 mg tianeptyny na dobę, przy dobrej tolerancji. Początkowo lek włączono z korzystnym efektem w dawce 37,5 mg na dobę w monoterapii leczenia zaburzenia stresowego pourazowego, z kontynuacją przez rok. Wraz z pogorszeniem stanu psychicznego po urodzeniu syna pacjentka zaczęła stopniowo zwiększać dawkę tianeptyny, przy czym nie zaobserwowano działań niepożądanych leku. Czuła się wówczas lepsza i silniejsza, jednak objawy depresyjne narastały, a masa ciała spadła o 15 kg. Wielokrotne próby odstawienia leku okazały się nieskuteczne, pojawiły się także konsekwencje finansowe uzależnienia. Po odstawieniu tianeptyny i włączeniu wenlafaksyny zaobserwowano szereg objawów odstawiennych pod postacią silnego pragnienia przyjęcia leku, nudności, uczucia pieczenia, szczypania całego ciała, bezsenności, płaczliwości, które ustępowały w ciągu tygodnia. Pacjentka została wypisana w wyrównanym stanie psychicznym z zaleceniem przyjmowania wenlafaksyny w dawce 150 mg na dobę.

Vandel i wsp. (1999) opisali przypadek 30-letniej kobiety leczonej tianeptyną (12,5 mg 3 razy dziennie) z powodu depresji. Pacjentka spontanicznie zwiększała dawkę, dochodząc po dwóch miesiącach do 150 tabletek na dzień, uzyskując efekt psychostymulujący. Nie zaobserwowano żadnych efektów niepożądanych przy tak dużych dawkach leku, parametry wątrobowe były prawidłowe. Po siedmiu miesiącach nadużywania leku pacjentka podjęła leczenie odwykowe. Wystąpiły objawy odstawiennych, tj. bóle mięśni, przejściowe uczucie zimna, leczone fenotiazyną i teirazepamem.

Saatçioğlu i wsp. (2006) przedstawili przypadek 24-letniego pacjenta, stosującego tianeptynę w dawce do 3000 mg na dobę w ciągu roku, przy bardzo dobrej tolerancji i parametrach funkcji wątroby. Wcześniejszy wywiad ujawnił uzależnienie

od kanabinoidów, opiatów i kokainy. Leterme i wsp. (2006) opisali pięć przypadków używania tianeptyny, w dawkach wyższych niż zalecane, w skojarzeniu z innymi lekami psychotropowymi. Odstawienie tianeptyny było trudne do wykonania, obserwowano lęk i inne zaburzenia, powodujące powrót do nałogu u większości pacjentów.

Prawdopodobny mechanizm uzależnienia od tianeptyny oparty jest na jej właściwościach dopaminergicznych. W modelu zwierzęcym wykazano, że lek zwiększa uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym, a w większych dawkach także w korze czołowej (Sacchetti i wsp. 1993) oraz powoduje pobudzenie psychomotoryczne (Vaugeois i wsp. 1999). Na dysregulację układu dopaminergicznego wskazuje także kazuistyczny opis przypadku wywołania przez tianeptynę objawów pozapiramidowych (Lamouchi i wsp. 2004). W sposób zależny od dawki lek blokuje spowodowany stresem wzrost stężenia noradrenaliny w korze czołowej u szczura (Sacchetti i wsp. 1993).

W opisanym przez nas przypadku zastosowane leczenie przeciwdepresyjne w postaci bupropionu i sertraliny, koncentrowało się na zwiększeniu efektu dopaminergicznego, tak aby zastąpić wcześniejsze działanie tianeptyny. Również kwetiapina, oprócz efektu normotymicznego, powoduje pośrednio wzrost stężenia dopaminy w korze przedczołowej.

Zjawisko uzależnienia od tianeptyny jest szczególnie widoczne wśród osób nadużywających wcześniej opiatów (Vadachkoria i wsp. 2009) i innych substancji psychoaktywnych (Guillem i Lépine 2003), głównie u osób młodszych, w wieku poniżej 50 lat. W ostatnich latach opisywano związek między działaniem tianeptyny i morfiny. Chu i wsp. (2010) wykazali, w modelu zwierzęcym, skuteczność tianeptyny – podawanej w połączeniu z morfiną – w redukcji rozwoju tolerancji przeciwbólowej morfiny oraz obniżeniu częstości występowania objawów odstawienia naloksonu. Wywnioskowali, że tianeptyna może być skuteczną substancją hamującą fizyczne uzależnienie od morfiny, a jej stosowanie może mieć korzyści w długoterminowej terapii bólu. Natomiast Puig i wsp. (1993) dowodzili, że tianeptyna może wykazywać właściwości addycyjne z morfiną, wpływając na metabolizm receptora serotoninowego (5-HT) na poziomie rdzenia kręgowego, poprzez wzrost ilości 5-hydroksyindolu w tym rejonie.

Należy podkreślić, iż tianeptyna przypomina budową i profilem działania psychotropowego swoją poprzedniczkę – amineptynę (nazwa handlowa Serveron), która została wycofana z rynku w 1999 roku, z powodu właściwości uzależniających. Tianeptyna nie jest dostępna w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie,

Wielkiej Brytanii, Australii i Nowej Zelandii. Ze względu na potencjał uzależniający od 2007 roku wprowadzono ostrzeżenia w ulotkach dołączanych do tianeptyny, a od 2012 roku tianeptyna podlega we Francji kontroli, podobnej do leków narkotycznych.

Opisany przez nas przypadek jest prawdopodobnie pierwszym polskim doniesieniem na ten temat. Chcielibyśmy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko związane z potencjałem uzależniającym tianeptyny, uważanej powszechnie za lek nieszkodliwy i bezpieczny.

PIŚMIENNICTWO

1. Brink CB, Harvey BH, Brand L. Tianeptine: a novel atypical antidepressant that may provide new insights into the biomolecular basis of depression. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2006; 1: 29–41.
2. Chu CC, Shieh JP, Shui HA, Chen JY, Hsing CH, Tzeng JI i wsp. Tianeptine reduces morphine antinociceptive tolerance and physical dependence. *Behav Pharmacol.* 2010; 21: 523–529.
3. Datla KP, Curzon G. Behavioural and neurochemical evidence for the decrease of brain extracellular 5-HT by the antidepressant drug tianeptine. *Neuropharmacology.* 1993; 32: 839–845.
4. Delbende C, Tranchand Bunel D, Tarozzo G, Grino M, Oliver C, Mocaër E i wsp. Effect of chronic treatment with the antidepressant tianeptine on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol.* 1994; 251: 245–251.
5. Guillem E, Lépine JP. Does addiction to antidepressants exist? About a case of one addiction to tianeptine]. *Encephale.* 2003; 29: 456–459.
6. Habrat B, Załoga B. Skuteczność i tolerancja tianeptyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Wieloośrodkowe badanie kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby z użyciem fluwoksaminy. *Psychiatr Pol.* 2006; 40: 579–597.
7. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev.* 1996; 17: 187–205.
8. Kasper S, Olié JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry.* 2002; 3: 331–340.
9. Kasper S, McEwen BS. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs.* 2008; 22: 15–26.
10. Kisa C, Bulbul DO, Aydemir C, Goka E. Is it possible to be dependent to Tianeptine, an antidepressant? A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31: 776–778.
11. Kole MH, Swan L, Fuchs E. The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *Eur J Neurosci.* 2002; 16: 807–816.
12. Lamouchi T, Grira M, Benslamia L, Harzallah MS, Benamou S. Extrapyramidal syndrome worsened by tianeptine. *Therapie.* 2004; 59: 481–482.
13. Leterme L, Singlan YS, Auclair V, Le Boisselier R, Frimas V. Misuse of tianeptine: five cases of abuse. *Ann Med Interne.* 2003; 154: 58–63.
14. Magariños AM, Deslandes A, McEwen BS. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol.* 1999; 371: 113–122.
15. Novotny V, Faltus F. Tianeptine and fluoxetine in major depression: a 6-week randomised double-blind study. *Hum Psychopharmacol.* 2002; 17: 299–303.

16. Puig S, Rivot JP, Besson JM. Effects of tianeptine on 5-hydroxyindoles and on the morphine-induced increase in 5-HT metabolism at the medullary dorsal horn level as measured by in vivo voltammetry in freely moving rats. *Brain Res.* 1993; 600: 219–224.
17. Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR, Piroli GG, Wood GE, McEwen BS i wsp. Tianeptine increases brain-derived neurotrophic factor expression in the rat amygdala. *Eur J Pharmacol.* 2007; 565: 68–75.
18. Rouby F, Pradel V, Frauger E, Pauly V, Natali F, Reggio P i wsp. Assessment of abuse of tianeptine from a reimbursement database using 'doctor-shopping' as an indicator. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012; 26: 286–294.
19. Saatçioğlu O, Erim R, Cakmak D. A case of tianeptine abuse. *Türk Psikiyatri Derg.* 2006; 17: 72–75.
20. Sacchetti G, Bonini I, Weaterloos GC, Samanin R. Tianeptine raises dopamine and blocks stress-induced noradrenaline release in the rat frontal cortex. *Eur J Pharmacol* 1993; 236: 171–175.
21. Stahl SM. *Podstawy psychofarmakologii.* Tom 3. Via Medica; Gdańsk 2010
22. Svenningsson P, Bateup H, Qi H, Takamiya K, Haganir RL, Spedding M i wsp. Involvement of AMPA receptor phosphorylation in antidepressant actions with special reference to tianeptine. *Eur J Neurosci.* 2007; 26: 3509–3517.
23. Tobe EH, Rybakowski JK. Possible usefulness of tianeptine in treatment-resistant depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2013; 17: 313–316.
24. Twardowska K, Rybakowski J. Oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa w depresji. *Psychiatr Pol.* 1996; 30: 741–755.
25. Vadachkoria D, Gabunia L, Gambashidze K, Pkhaladze N, Kuridze N. Addictive potential of Tianeptine – the threatening reality. *Georgian Med News.* 2009; 174: 92–94.
26. Vandel P, Regina W, Bonin B, Sechter D, Bizouard P. Abuse of tianeptine. A case report]. *Encephale.* 1999; 25: 672–673.
27. Vaugeois JM, Corera AT, Deslandes A, Costentin J. Although chemically related to amineptine, the antidepressant tianeptine is not a dopamine uptake inhibitor. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999; 63: 285–290.
28. Vuković O, Marić NP, Britvić D, Cvetić T, Damjanović A, Prostran M i wsp. Efficacy, tolerability and safety of tianeptine in special populations of depressive patients. *Psychiatr Danub.* 2009; 21: 194–198.

Adres do korespondencji:
Ewa Dopierala
Klinika Psychiatrii Dorosłych
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
tel. +48 661433899
e-mail: dopierala.ewa@gmail.com
