

Iwona Patejuk-Mazurek

Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Tianeptyna — efekty neuroplastyczne a zastosowanie w specyficznych grupach pacjentów. Opisy przypadków

Tianeptine — effects of neuroplasticity vs use in specific groups of patients. Case reports

Abstract

Tianeptine is mostly used in depressive states as well as in depression with anxiety symptoms. It has a different mode of action in comparison to drugs from other groups (SSRI, SNRI) and different impact on neuroplasticity of CNS. Moreover, it's considered as safe in pharmacotherapy which makes it widely used in different groups of patients. The author describes also practical use of tianeptine on the basis of clinical cases descriptions.

Psychiatri 2014; 11, 4: 211–214

key words: *tianeptine, depression, neuroplasticity*

Tianeptyna — początki w Polsce

Nowoczesne leczenie depresji w połowie lat 90. XX wieku wyglądało następująco — w Stanach Zjednoczonych od kilku lat „królowa” Prozac®, który właśnie rozpoczął w Europie wyścig o palmę pierwszeństwa wśród leków przeciwdepresyjnych. Bezskutecznie próbowały mu dorównać fluwoksamina i paroksetyna. Dla wielu lekarzy neurologów, którzy w tym czasie leczyli chorych na depresję, stanowił „objawienie” — był dobrze tolerowany i skuteczny — „tabletką szczęścia”. Psychiatry podchodzili do tej nowości ostrożniej, zastanawiając się, jak jedna tabletką może usunąć nasilone objawy depresji. Powoli i oni mieli coraz więcej doświadczeń, potwierdzały to pochlebne opinie pacjentów. Również lekarze innych specjalności częściej sięgali po fluoksetynę. Podkreślano, że mechanizm działania różni się od dotychczas stosowanych leków przeciwdepresyjnych, oraz że lek jest bezpieczny przy przedawkowaniu. I kiedy coraz więcej lekarzy zaczęło akceptować tę nową możliwość leczenia — pojawiła się tianeptyna — lek z Francji, bez światowego zasięgu. Co ciekawe, lek ten

był dawkowany trzy razy na dobę i charakteryzował się odmiennym mechanizmem działania niż dotychczasowy lider rynku farmaceutycznego. Zaczęto się zastanawiać, jak to możliwe, że lek o przeciwnym mechanizmie działania powoduje ten sam efekt, i podważać skuteczność jego działania. Za tianeptyną nie stała u psychiatrów tak nasilona promocja, jak za fluoksetyną. Ciekawość efektów terapeutycznych spowodowała jednak, że tianeptyna znalazła swoje miejsce w leczeniu pacjentów nie tylko w szpitalach psychiatrycznych, ale przede wszystkim w ambulatoriach. Wyjątkowa tolerancja i bezpieczeństwo zachęciły lekarzy innych niż psychiatria specjalności do stosowania leku. Ich wcześniejsze doświadczenia z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi w tym aspekcie nie były zbyt zachęcające. Leczenie objawów depresji u pacjentów z chorobami przewlekłymi — cukrzycą, chorobami serca, reumatycznymi, przebiegającymi z bólem stało się powszechniejsze. Przedstawiciele producenta tianeptyny, mając już na rynku inne leki, rozpoczęli promocję wśród internistów, kardiologów czy diabetologów.

Tianeptyna — od czego zależy efekt kliniczny?

W latach 90. efekt kliniczny tianeptyny wiązano przede wszystkim z mechanizmem receptorowym. Stahl tak opisuje jej działanie: „tianeptyna moduluje przekazywanie glutaminianergiczne, prawdopodobnie poprzez nasile-

Adres do korespondencji:
dr n. med. Iwona Patejuk-Mazurek
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia
im. prof. Jana Mazurkiewicza
ul. Partyzantów 2/4, 05–802 Pruszków
e-mail: iw150@onet.eu

nie działania receptorów AMPA (kwasu alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowego). Najprawdopodobniej wzmaga wychwyty doneuronalny serotoniny, jednak mechanizm działania leku może być podobny do leków hamujących wychwyty zwrotny serotoniny". W uwagach „perełki kliniczne — informacje oparte na doświadczeniu klinicznym Autora” dodaje: „lek prawdopodobnie posiada unikalny mechanizm działania, który nie jest jednak do końca poznany” [1].

Obecnie wyjaśniono działanie tianeptyny w świetle koncepcji neuroplastyczności powstawania depresji. Według Alonso i wsp. w depresji dochodzi do obniżenia ekspresji genów odpowiedzialnych za procesy neuroplastyczności w strukturach mózgu związanych z pojawieniem się objawów depresyjnych [2]. Te struktury to hipokamp, ciało migdałowate i kora przedczołowa. U osób predysponowanych, pod wpływem stresu następuje atrofia komórek piramidowych hipokampa, osłabienie neurogenezy, zmniejszenie odporności komórek [3]. Dzieje się tak wskutek zwiększonego zewnątrzkomórkowego stężenia kwasu glutaminowego [4]. Wydzielanie glutaminianu jest regulowane przez glikokortykosteroidy, głównie kortyzol, w odpowiedzi na pobudzenie przez stres osi przysadka–podwzgórze–nadnercza [5]. Przewlekła hiperkortyzolemia, jaka jest charakterystyczna dla depresji, w związku z uszkodzaniem dendrytów w polach CA1 i CA3 hipokampa, zaniku rozgałęzień dendrytów komórek piramidowych i zaburzeniu aktywności receptorowej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) prowadzi do obniżenia funkcji poznawczych, głównie pamięci krótkoterminowej [6–8]. Nie tylko w hipokampie dochodzi do zmian strukturalnych. W korze przedczołowej zmniejsza się gęstość komórek glejowych i wielkość neuronów, zaś w ciele migdałowatym nasilają się procesy powstawania rozgałęzień dendrytów w jądrze podstawno-bocznym [6]. Efekty działania tianeptyny polegają na:

- zapobieganiu strukturalnym i komórkowym zmianom w mózgu, spowodowanym stresem [9],
- normalizacji zaburzonego neuroprzekazywania glutaminergicznego (poprzez zmianę ekspresji receptorów glutaminowych) [9],
- zapobieganiu atrofii dendrytów w hipokampie [10],
- poprawie neurogenezy poprzez zwiększoną ekspresję czynników neurotroficznych BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) i NGF (*nerve growth factor*) [11],
- zmniejszeniu apoptozy i normalizacji stężenia N-acetyloasparginianu oraz metabolizmu glukozy w hipokampie i ciałach migdałowatych [10, 12].

Wymienione procesy prowadzą do odbudowy objętości kory mózgowej, jądra migdałowatego i hipokampa [12].

Tianeptynę poleca się w leczeniu [1]:

- zespołów depresyjnych,

- lęku związanego z depresją,
- stanów lękowych i depresyjnych będących konsekwencją nadużywania alkoholu,
- stanów depresyjnych i lękowych u osób w podeszłym wieku.

Depresja a choroby somatyczne

Można powiedzieć, że w skali makro depresja wpływa negatywnie na codzienną aktywność dotkniętej nią osoby. Powoduje negatywne myślenie o sobie, zaburza funkcje poznawcze i seksualne, rytmy dobowe. W depresji zmienia się podstawowa przemiana materii, zmniejsza się tolerancja na wysiłek, co prowadzi do osłabienia, męczliwości, zwiększenia napięcia różnych grup mięśniowych. To z kolei powoduje występowanie napięciowych bólów głowy, fibromialgii czy bólów kręgosłupa. Depresja wywołuje też wiele niekorzystnych zmian na poziomie komórkowym, przyczyniając się do powstania wielu zaburzeń somatycznych. Przewlekłe pobudzenie osi przysadka–podwzgórze–nadnercza prowadzi do dyslipidemii, otyłości trzewnej, tachykardii, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy. Są badania, których wyniki wskazują na pojawianie się pod wpływem takiego długotrwałego stresu insulinooporności, a nawet cukrzycy typu 2. Depresja jest czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [13–15]. W przypadku współistnienia zaburzeń depresyjnych i choroby niedokrwiennej serca ryzyko śmierci wzrasta kilkakrotnie — potwierdził to wynik badania Whitehall II wśród ponad 10 000 uczestników (dla pacjentów z chorobą wieńcową — 1,67; dla osób z depresją — 2,10, zaś dla tych, u których rozpoznano obie choroby — ryzyko śmierci wynosi 4,99) [16].

Depresja powoduje również zaburzenia w układzie immunologicznym i prowadzi do zmniejszenia odporności, zwiększonej zapadalności na choroby zakaźne czy autoimmunologiczne (wzrost stężenia cytokin, a spadek transferyny i albumin, zaburzenia w produkcji i aktywności komórek NK, limfocytów B i T, wzrost receptorów interleukiny 2) [15].

Pojawiła się koncepcja łącząca rozwój zespołu metabolicznego i etiopatogenezę depresji. Określa ona zaburzenia depresyjne jako „zespół metaboliczny typu II”. Według tej koncepcji — „obwodowy” (typu I) zespół metaboliczny to klasyczny, obecny zespół metaboliczny, zaś „ośrodkowy” (typu II) — to zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym, których przejawem klinicznym jest zespół depresyjny [17].

Obserwując pacjentów z przewlekłymi chorobami, szczególnie przebiegającymi z dolegliwościami bólowymi, wielu z nich prezentuje objawy depresyjne

w większym lub mniejszym nasileniu. Depresja ze swoimi podstawowymi objawami (brak siły i energii, brak czerpania radości z życia, brak motywacji do działania, niska samoocena) powoduje również trudności na przykład w dostosowaniu się do zaleceń dietetycznych czy rehabilitacyjnych, a więc pogarsza przebieg i rokowanie innych chorób.

Wyniki badań klinicznych pokazują, że w związku z opisanymi powyżej aspektami działania, tianeptyna jest skuteczna i bezpieczna w różnych grupach pacjentów. Oceniano jej efekty terapeutyczne i tolerancję w populacji chorych z depresją w wieku 55 lat i starszych, u pacjentów z zawałem serca, u osób z objawami depresyjnymi i współistnieniem nadużywania alkoholu [18].

Porównywano tianeptynę zarówno z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi (badania z lat 80. XX wieku), jak i z lekami z grupy SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*), potwierdzając jej skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z objawami depresyjnymi i lękowymi [19, 20].

Tianeptyna — opisy zastosowań

Przypadek 1

Pacjentka, lat 44, mężatka, matka dwójki nastoletnich dzieci, pracuje zawodowo, ma wysokie i odpowiedzialne stanowisko. Bez problemów finansowych, somatycznie zdrowa, dbająca o siebie.

Przyczyna konsultacji: od około 2 miesięcy pogorszenie samopoczucia — zmęczenie, brak wypoczynku po nocnym śnie, anhedonia — brak radości, wzmożony apetyt i trudności w zasypianiu. Pacjentka skarżyła się na lęk, szczególnie w godzinach rannych, pogorszenie pamięci, koncentracji uwagi, zaniedbywanie siebie, obowiązków firmowych i domowych. Negowała myśli „S”. Czynniki pogarszające stan zdrowia — od ok. 3 miesięcy konfliktowa sytuacja w pracy, kłopoty zdrowotne 70-letniej, samodzielnie mieszkającej matki, problemy zawodowe męża.

Diagnoza: zaburzenia adaptacyjne — reakcja depresyjna

Leczenie farmakologiczne — możliwy każdy lek z grupy SSRI. Wybrano tianeptynę (3 tabl./d.), gdyż:

- działa przeciwdepresyjnie (działanie wzmagające procesy neuroplastyczne, zaburzone przez przewlekły stres),
- nie powoduje przyrostu masy ciała (staranie pacjentki o dobry wygląd),
- nie działa niekorzystnie na funkcje seksualne,
- obniża poziom lęku.

Dodatkowo zolpidem (tabl. 10 mg) na noc w celu poprawy zasypiania, w zależności od potrzeby.

Przypadek 2

Pacjentka, lat 65, wdowa, mieszka samotnie, choć jest odwiedzana przez dzieci. Od 12 lat leczy się z powodu nadciśnienia tętniczego, zaś około 10 miesięcy wcześniej rozpoznano u niej cukrzycę typu 2.

Powód konsultacji: od około 2 miesięcy lęk w godzinach porannych, brak apetytu, pogorszenie snu — wczesne budzenie się (ok. 3 godziny przed zwykłą godziną wstawania), bez możliwości ponownego zaśnięcia. Podczas wizyt u lekarza pierwszego kontaktu — widoczny brak dbałości o higienę i odzież, skargi na smutek, brak energii. Bez myśli „S”. Od 3 miesięcy trudności w ustabilizowaniu glikemii i ciśnienia tętniczego (kilkakrotne zmiany leków).

Diagnoza: epizod depresji

Leczenie farmakologiczne — tianeptyna w dawce 2 tabl./dobę (zmniejszenie dawki u osób w starszym wieku), gdyż:

- działa przeciwłękowo,
- działa przeciwdepresyjnie, co poprawia współpracę w leczeniu chorób somatycznych,
- nie wchodzi w interakcje z innymi lekami (ważne w przypadku współchorobowości)
- stabilizuje oś przysadka–podwzgórze–nadnercza, co przyczynia się do poprawy parametrów metabolicznych.

W przypadku nasilonego lęku można na początku leczenia zastosować małe dawki krótkodziałającej benzodiazepiny (np. 0,5–1 mg lorazepamu, 0,5 mg alprazolamu).

Przypadek 3

Pacjent, lat 40, wykształcenie średnie, żonaty, jedno dziecko, przez około rok okresowo nadużywający alkoholu, w tym czasie utrata pracy i konflikty w rodzinie z tego powodu. Od chwili podjęcia pracy, 3 miesiące przed zgłoszeniem się do psychiatry, nie pije.

Powód konsultacji: od 2 miesięcy narastające pogorszenie samopoczucia i funkcjonowania, obojętność, okresowo apatia, brak chęci do życia, poczucie braku energii, zmęczenie, trudności w podejmowaniu decyzji, lęki, szczególnie w godzinach porannych, gorszy apetyt, zaburzenia funkcji seksualnych. Okresowo myśli rezygnacyjne, bez myśli „S”. Z trudem wykonuje obowiązki w nowej pracy.

Diagnoza: zaburzenia nastroju będące następstwem używania alkoholu

Leczenie farmakologiczne: tianeptyna 3 tabl./dobę w dawkach podzielonych.

Wybór tianeptyny ze względu na:

- działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe,
- wzmacnianie procesów neuroplastycznych w OUN,
- brak niekorzystnego wpływu na funkcje seksualne.

W przypadku utrzymujących się zaburzeń snu — na przykład zolpidem, kwetiapina, hydroksyzyna. Leczenie powinno trwać minimum 3 miesiące, najlepiej pół roku.

Podsumowanie

Tianeptyna jest lekiem różniącym się receptorowym mechanizmem działania od leków z grupy SSRI. Jej pozytywny wpływ na procesy neuroplastyczności, które w depresji są zaburzone w związku z przewlekłym stresem, został udowodniony w wielu badaniach. Tianeptyna

ma zastosowanie zarówno w zespołach depresyjnych „czystych”, jak i towarzyszących chorobom somatycznym oraz u osób z objawami lękowymi. Znajduje zastosowanie w zaburzeniach nastroju i lękowych będących konsekwencją nadużywania alkoholu. Jest bezpieczna w stosowaniu u osób w podeszłym wieku (choć wymaga u nich obniżenia dawki) i obciążonych somatycznie, gdyż nie wchodzi w niekorzystne interakcje lekowe. Jej stosowanie poprawia współpracę i rokowanie w przypadku współistnienia depresji i przewlekłych schorzeń somatycznych.

Streszczenie

Tianeptyna jest stosowana w stanach depresyjnych, ale także tych przebiegających z objawami lękowymi. Jej odmienny mechanizm działania w porównaniu z lekami z innych grup (SSRI, SNRI) oraz wpływ na procesy neuroplastyczności OUN oraz bezpieczeństwo terapii powodują, iż jest wykorzystywana w różnych grupach pacjentów pracy opisano owe zagadnienia oraz praktyczne zastosowania tianeptyny na przykładzie opisów klinicznych.

Psychiatria 2014; 11, 4: 211–214

słowa kluczowe: tianeptyna, depresja, neuroplastyczność

Piśmiennictwo

1. Stahl S.M. Podstawy psychofarmakologii. Leki przeciwdepresyjne. *Via Medica* 2010; 241–249.
2. Alonso J., Griebel G., Pavone G. Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments. *Biol. Psychiatry* 2005; 59: 244–251.
3. Czeh B., Michaelis T., Watanabe T. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 12796–12801.
4. Erecinska M., Silver I.A. Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. *Prog. Neurobiol.* 1990; 35: 245–296.
5. Reagan L.P., McEwen B.S. Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus. *J. Chem. Neuroanat.* 1997; 13: 149–167.
6. Chrousos G.P. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int. J. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24 (supl. 2): 50–55.
7. McEwen B.S., Sapolsky R.M. Stress and cognitive function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1995; 5: 205–216.
8. Kole M.H., 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.
9. Czeh B., Di Benedetto B. Atypical antidepressants act directly on astrocytes: Evidences and functional consequences. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23: 171–185.
10. Dhikav V., Anad K.S. Atypical antidepressive mechanisms: glutamatergic modulation and neuroplasticity in case of tianeptine. Is hippocampal atrophy a future drug target? *Med. Hypotheses* 2007; 68: 1300–1306.
11. McEwen B.S., Chattarji S. Molecular mechanism of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2004; 14 (supl. 5): 497–502.
12. Kasper S., McEwen B.S. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs* 2008; 22: 15–26.
13. Radziwiłowicz P. Depresja jako czynnik wywołujący choroby somatyczne. *Dyskusje o depresji* 2001; 17: 8–11.
14. Murawiec S., Grochowski M. Choroby układu krążenia a leczenie przeciwdepresyjne. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2006; 8: 429–434.
15. Dudek D., Siwek M. Współistnienie chorób somatycznych i depresji. *Psychiatria* 2007; 4: 17–24.
16. Nabi H., Shiplley M.J., Vahtera J. i wsp. Effects of depressive symptoms and coronary heart disease and their interactive associations on mortality in Middle-aged adults: the Whitehall II cohort study. *Heart* 2010; 96: 1645–1650.
17. McIntyre R.S., Soczynska J.K., Konarski J.Z. Should depressive syndromes be reclassified as „Metabolic Syndrome Type II”? *Ann. Clin. Psychiatry* 2007; 19: 257–264.
18. Mosiolek A. Depresja i terapia tianeptyną. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny*; 2012; 4: 69–74.
19. Guelfi J.D., Pichot P., Dreyfus J.F. Efficacy of tianeptine in anxious-depressed patients: results of a controlled multicenter trial versus amitriptyline. *Neuropsychobiology* 1998; 22: 41–48.
20. Olie' J.P., Bayle F., Kasper S. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Encephale* 2003; 29: 322–328.