

Iwona Patejuk-Mazurek

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza

# Tianeptyna — skuteczna opcja leczenia zaburzeń depresyjnych u pacjentów uzależnionych od alkoholu

*Tianeptine — an effective option in the treatment of depressed alcoholic patients*

## Abstract

The coexistence of depression and alcoholism is known for a long time. It is estimated that between 30 to 70% of patients with alcohol dependence present symptoms of depression, which often contributes to relapse to drinking even after long periods of abstinence. It was also found that among patients with mood disorders alcohol dependence is 1.5–2 times more likely than in the general population. Today there are many studies on the use of various antidepressants in the treatment of depressive disorders among people addicted to alcohol. The author describes the advantages of tianeptine in this type of clinical situations.

**Psychiatry 2016; 13, 1: 25–30**

**Key words:** alcoholism, depression, tianeptine

## Zaburzenia depresyjne a alkoholizm

Zaburzenia nastroju z towarzyszącym alkoholizmem stanowią poważny problem medyczny i społeczny. Ocenia się, iż u 30–70% osób uzależnionych występują depresje zbliżone obrazem do depresji endogennej o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, u ponad 15% obserwowano je nawet po kilku latach utrzymywania abstynencji [1]. U osób dotkniętych obydwojema problemami obserwuje się gorszy przebieg choroby alkoholowej, z wysokim ryzykiem samobójstwa (10–17%). Pacjenci tacy mniej chętnie współpracują z terapeutą czy lekarzem, nie dostosowują się do zaleceń, co może prowadzić do rozwoju lekooporności lub pogarszania się zdrowia fizycznego, gdy chory ma somatyczne konsekwencje uzależnienia od alkoholu. Dużym problemem jest jednoczesne branie leków i picie alkoholu, co zwiększa możliwość zatrucia, wystąpienia bądź nasilenia działań niepożądanych,

przedłuża czas trwania w kryzysie. U tych osób częściej obserwuje się degradację społeczno-zawodową i inwalidyzację.

Pomiędzy depresją a uzależnieniem od alkoholu mogą istnieć różne powiązania:

- nadużywanie alkoholu w przebiegu istniejącej depresji. Szacuje się, że ma to miejsce w 10% przypadków. W celu leczenia zaburzeń snu, obniżonego nastroju, wewnętrznego napięcia — osoba coraz częściej sięga po alkohol;
- depresja jako konsekwencja uzależnienia od alkoholu (90% przypadków). Trudna sytuacja spowodowana alkoholizmem, utrata pozycji zawodowej, rodzinnej, zdrowia (niedobory witaminowe, wyniszczenie, dysfunkcja trzustki, wątroby);
- depresja u osób uzależnionych, zachowujących abstynencję, jako objaw nawrotu — stanu prowadzącego do ponownego sięgnięcia po alkohol;
- depresja w przebiegu zespołu abstynencyjnego, jednakże wtedy ustępuje zwykle w ciągu 2–4 tygodni i najczęściej nie wymaga leczenia farmakologicznego [2].

## 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

W tym kontekście mówi się o „pierwotnej depresji z wtórnym alkoholizmem” lub o „pierwotnym alkoholizmie z wtórną depresją”. Zaburzenia nastroju stanowią więc najczęstszy powód sięgania po alkohol. Dotyczy to zarówno mężczyzn (depresje maskowane alkoholizmem), jak i kobiet, które w związku ze zmianami hormonalnymi w cyklu życiowym są dwukrotnie częściej narażone na stany depresyjne. Obniżeniu nastroju, oprócz drażliwości, wybuchowości, wewnętrznego napięcia, towarzyszą niejednokrotnie myśli samobójcze. Ocenia się, że osoby z rozpoznaniem uzależnienia od alkoholu są obciążone 60–120 razy większym ryzykiem samobójstwa niż osoby bez żadnych zaburzeń psychicznych [3]. A wśród pacjentów z depresją zgłaszających myśli samobójcze, większe ich nasilenie stwierdzono u osób z wywiadem alkoholowym niż u chorych bez uzależnienia [4].

Na poziomie komórkowym alkohol oddziałuje na wiele systemów neuroprzekazników w mózgu, powodując zaburzenia w regulacji neurotransmisji (pobudzania i hamowania). Główną rolę odgrywa układ serotonergiczny, zaangażowany między innymi w regulację picia alkoholu, uzależniania się. Obniżenie neuroprzekaznictwa serotonergicznego jest związane ze wzrostem konsumpcji alkoholu i podatnością na uzależnienie od alkoholu. Zmieniona neurotransmisja może zachodzić zarówno pod wpływem ostrej intoksykacji alkoholowej, jak i długotrwałego nadużywania, prowadzącego do zmian adaptacyjnych w tych systemach [5]. Zmiany między innymi w neuroprzekaznictwie serotonergicznym prowadzą również do powstawania objawów depresyjnych. Stąd poszukiwanie możliwości zastosowania leków przeciwdepresyjnych we współistniejących ze sobą zaburzeniach nastroju i alkoholizmie.

#### **Tianeptyna — mechanizmy działania przeciwdepresyjnego**

Początki oceny tianeptyny jako leku przeciwdepresyjnego wiązano przede wszystkim z jej działaniem receptorowym. Było to zgodne z teoriami zaburzonego neuroprzekaznictwa serotonergicznego i noradrenergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym w powstawaniu depresji, kliniczną skutecznością trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a następnie tych „nowoczesnych”, czyli z grupy SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*) czy SNRI (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Działanie to dotyczy między innymi wzrostu ekspresji mózgowego czynnika neurotropowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), co w konsekwencji przyczynia się do wzmacniania przeżycia neuronów. Wraz z udoskonalaniem technik neuroobrazowania móz-

gu i oceną modeli zwierzęcych powstawania depresji, badacze doszli do wniosku, że strukturalne i funkcjonalne nieprawidłowości konkretnych obszarów mózgowia również odgrywają znaczącą rolę w patofizjologii depresji. Są to hipokamp, ciało migdałowate i kora przedczołowa. Podkreśla się także negatywne znaczenie przewlekłego stresu i związanego z tym wpływu glikokortykoidów na funkcje wspomnianych wyżej struktur mózgu, czyli na neuroplastyczność [6–8].

Działanie przeciwdepresyjne tianeptyny to połączenie efektu receptorowego oraz wpływu na neuroplastyczność. Tianeptyna wzmacnia wychwyt doneuronalny serotoniny (w opozycji do innych antydepresantów), modelując jednocześnie neuroprzekaznictwo glutaminergiczne, poprzez nasilenie działania receptorów AMPA (kwasu alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego), zmieniając ekspresję tych receptorów [9–11].

W myśl teorii neuroplastyczności objawy depresji są wynikiem zmian strukturalnych zachodzących u osób predysponowanych w hipokampie, w ciele migdałowatym i korze przedczołowej pod wpływem stresu. Wielu badaczy, analizując zwierzęce modele depresji, zwraca uwagę na to, że działanie tianeptyny odwracające negatywny wpływ stresu na neuroplastyczność zachodzi poprzez kilka mechanizmów:

- w hipokampie — tianeptyna zapobiega atrofii i odwraca jej skutki (zmniejszając liczbę i długość wierzchołkowych wypustek dendrytycznych) w neuronach piramidowych CA3. Ocenia się, że może też pozytywnie wpływać na geny odpowiedzialne za produkcję protein związanych ze wzrostem neuronów. W ten sposób może odwracać niekorzystne zmiany morfologiczne zachodzące pod wpływem długotrwałego stresu lub podaży glikokortykoidów. Zwiększa tempo neurogenezy i produkcję metabolitów, zmniejsza apoptozę, w konsekwencji powiększa zmniejszoną objętość hipokampa [12–14];
- w ciele migdałowatym — zapobiega remodelingowi dendrytycznemu wywoływanemu stresem [15];
- w korze mózgowej — odwraca apoptozę komórek w korze skroniowej, poddanych działaniu długotrwałego stresu [14].

Glutaminian, podstawowy neurotransmitter pobudzający, jest niezbędny do utrzymania lub indukcji transmisji synaptycznej. Jego nadmierne uwalnianie jest jednak neurotoksyczne. Wydzielanie glutaminianu regulują glikokortykosteroidy, głównie kortyzol, w odpowiedzi na pobudzenie przez stres osi przysadka–podwzgórze — nadnercza [16]. Przewlekła hiperkortyzolemia uszkadza dendryty w polach CA1 i CA3 hipokampa i powoduje zanik rozgałęzień dendrytów komórek piramidowych,

osłabia neurogenezę i zmniejsza odporność komórek. Klinicznie objawia się to obniżeniem funkcji poznawczych, głównie pamięci krótkoterminowej czy uczenia się [17]. Wykazano, że poprzez wpływ na modulowanie neurotransmisji glutaminergicznej (zmniejszenie zewnątrzkomórkowego stężenia glutamianu m.in. w hipokampie), tianeptyna zapobiega wywołanej stresem supresji neurogenezy. W wyżej wymienionych strukturach mózgu tianeptyna wzmacnia transmisję synaptyczną, co może sugerować normalizację połączeń między różnymi regionami zaangażowanymi w odpowiedź na stres i depresję.

Poprzez wykazany powyżej wpływ na zamiany strukturalne związane z zaburzeniami depresyjnymi, tianeptyna może powodować dodatkowe korzyści w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi, których główną rolą jest działanie na objawy depresji.

### **Tianeptyna — korzyści ze stosowania w depresji współistniejącej z uzależnieniem od alkoholu**

Wpływ tianeptyny na poprawę zaburzonej w depresji neuroplastyczności mózgu przekłada się na efekty kliniczne. Można zaryzykować stwierdzenie, że poprzez działanie nie tylko na objawy choroby, ale też częściowo na jej przyczyny, będzie skuteczną opcją w różnych sytuacjach klinicznych.

Taką sytuacją jest na pewno depresja u osób uzależnionych od alkoholu. Jak przedstawiono w pierwszej części artykułu, współistnienie obu stanów nie jest rzadkością. Często nieskuteczność leczenia terapeutycznego uzależnienia i przerwanie abstynencji wiążą się z objawami depresyjnymi — negatywną oceną siebie, swoich dokonań, smutkiem czy obojętnością, poczuciem braku siły, energii do codziennego funkcjonowania, anhedonią, a także zaburzeniami snu czy funkcji poznawczych. Stosując tianeptynę, można pomóc pacjentom uzależnionym.

W wielu badaniach i metaanalizie oceniającej **skuteczność tianeptyny** w leczeniu epizodów depresji o różnym nasileniu w porównaniu do leków z grupy SSRI (fluoksetyny, sertraliny, paroksetyny) wykazano, że jest ona co najmniej tak samo skuteczna i powoduje obniżenie średniego wyniku w użytej skali MADRS (*The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) o 55% [18]. Wykazano też, że stosowanie tianeptyny wiąże się z ponad 60% odsetkiem odpowiedzi klinicznej i był to wynik porównywalny z lekami z grupy SSRI (62,7% v. 62,5%, n = 1348, 5 badań) [18].

Porównywalna skuteczność tianeptyny i leków z grupy SSRI to podstawa korzyści wynikających z jej stosowania w grupie pacjentów uzależnionych od alkoholu. Inne zalety tego leku, które okazują się pomocne w leczeniu

współwystępowania depresji i uzależnienia, przedstawiono poniżej.

Jedną z cech tianeptyny jest **szybki początek działania**. Porównywano to w badaniu metodą podwójnie ślepej próby w grupie 178 pacjentów w czasie 6 tygodni leczenia tianeptyną (37,5 mg/db) lub fluoksetyną (20 mg/db). Już w 7. dniu obserwacji istotnie mniej osób w grupie tianeptyny było skrajnie lub ciężko chorych (16,1% v. 28,6% dla fluoksetyny; p = 0,046), zaś w 14. dniu leczenia 21,8% pacjentów z grupy tianeptyny oceniało swoje samopoczucie jako „na granicy zdrowia” w porównaniu z 9,9% pacjentów leczonych fluoksetyną [19]. W tym samym badaniu wykazano również, że odczuwanie **wewnętrznego napięcia i zaburzeń w koncentracji uwagi ustąpiło szybciej** w grupie leczonych tianeptyną w porównaniu z leczonymi fluoksetyną. Różnice te były istotne statystycznie.

Wymienione efekty tianeptyny mogą być wykorzystane do leczenia osób uzależnionych. Szybki początek działania leku może zmniejszyć ryzyko sięgnięcia po alkohol, gdy zwykle pojawia się głód alkoholowy, ale też przynosi szybką ulgę w objawach choroby. Pacjenci uzależnieni od alkoholu często zgłaszają poczucie wewnętrznego niepokoju, napięcia wtedy, gdy trzeźwieją. Bywa to przyczyną podawania leków uspokajających, co może prowadzić do uzależnienia się od ich działania. Pozytywny wpływ tianeptyny w tym aspekcie zmniejsza to ryzyko. Podobnie poprawa funkcji poznawczych (koncentracji uwagi, pamięci krótkoterminowej, zaburzonych zarówno w alkoholizmie, jak i w depresji) daje szansę chorym na podjęcie aktywności zawodowej czy pełnym udziale w terapii.

Kolejną cechą tianeptyny jest **brak negatywnego wpływu na funkcje seksualne**. Zaburzenia seksualne są jednym z objawów depresji i zgłasza je 28% pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Problem pogłębia się, gdyż dysfunkcje te mogą pojawić się jako objaw niepożądany działania antydepresantów. Ocenie poddano 2904 pacjentów. W grupie leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi 44% zgłaszało zaburzenia seksualne, w grupie SSRI — 45%, SNRI — 39%, zaś leczenia tianeptyną — 24%, co było wynikiem porównywalnym do osób nieleczonych [20]. Ma to duże znaczenie dla jakości życia pacjentów, zważywszy, że samo nadużywanie alkoholu ma również niekorzystny wpływ na sferę seksualną.

W przebiegu depresji pacjenci często skarżą się na doświadczenie lęku. I choć nie jest on objawem depresji wymienianym w klasyfikacji ICD-10, powoduje duże cierpienie chorych i opóźnienie zdrowienia. Pacjenci tacy wymagają podawania leków przeciwlękowych, szczególnie w ciągu pierwszych dni, a nawet tygodni terapii.

Bywa, że leki przeciwdepresyjne nasilają objawy lękowe w tym początkowym czasie, co doprowadza nawet do przerwania leczenia.

Tianeptyna **zmniejsza nasilenie objawów lękowych** u pacjentów z depresją. Oceniano to w trwającym 6 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z amitryptyliną (75 mg/db) [21] oraz alprazolamem (1,5 mg/db) i mianseryną (60 mg/db) [22]. Wpływ na nasilenie lęku mierzono Skalą Lęku Hamiltona (HAS, *Hamilton Anxiety Scale*). W obu badaniach już w 7. dniu stosowania tianeptyny widoczne były efekty przeciwłękowe, zarówno na lęk wyrażony somatycznie (skargi na fizyczne objawy lęku), jak i psychiczny (poczucie utraty kontroli, umysłowa agitacja i psychologiczne cierpienie) i utrzymywały się przez cały okres badania. Ten efekt ma nie tylko znaczenie kliniczne, ale również praktyczne — prowadzi do **zmniejszania liczby ordynowanych leków przeciwłękowych**, co jest niezwykle ważne u osób już uzależnionych (od alkoholu). Te obserwacje potwierdzono w badaniu metodą podwójnie ślepej próby z fluoksetyną (20 mg/db), które prowadzono przez 90 dni u chorych z depresją i dolegliwościami somatycznymi [23]. Zużycie leków przeciwłękowych w grupie leczonych fluoksetyną było niezmienną przez cały czas badania, a dla przyjmujących tianeptynę — zmniejszyło się o 50%. Skuteczność przeciwdepresyjna obu leków była porównywalna. Działanie przeciwłękowe leków może być sedatywnym efektem niepożądanym, związanym z wpływem na receptory histaminowe. Wykazano, że tianeptyna łagodzi objawy lękowe, ale bez sedacji [24]. I to również ma praktyczne znaczenie dla jakości życia i aktywności zawodowej poprzez brak negatywnego wpływu na funkcje poznawcze w ciągu dnia.

Tianeptyna jest lekiem, który nie podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, nie ulega biotransformacji przez enzymy cytochromu P450, podlega beta-oksydacji i N-demetylacji. Zmniejsza to ryzyko interakcji lekowych [9]. Nie wymaga też korygowania dawki u chorych z niewydolnością wątroby, z towarzyszącą jej marskością lub bez marskości. Jest to również ważne dla pacjentów uzależnionych, u których alkohol doprowadził do pogorszenia zdrowia somatycznego.

Problemem, który może pojawić się przy stosowaniu tianeptyny u osób depresyjnych uzależnionych od alkoholu, jest brak jej bezpośredniego wpływu na poprawę snu. Szacuje się, że około 61% pacjentów raportuje takie zaburzenia bez leczenia, ale też w czasie jego trwania. Ze względu na minimalne ryzyko interakcji lekowych — tianeptynę można włączyć z innymi środkami ułatwiającymi zasypianie lub poprawiającymi sen.

### Tianeptyna — badania potwierdzające skuteczność stosowania u pacjentów uzależnionych od alkoholu

Ze względu na opisane powyżej właściwości, oceniano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo tianeptyny w leczeniu depresji u osób uzależnionych od alkoholu [25, 26].

Jednym z tych doniesień jest polskie porównanie skuteczności i tolerancji tianeptyny i fluwoksaminy u będących w abstynencji pacjentów uzależnionych, ze współistniejącą depresją. Było to badanie wieloośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w warunkach ambulatoryjnej opieki. Dawki tianeptyny to 37,5 mg/db (n = 150), fluwoksaminy 100 mg/db (n = 148), do oceny stanu klinicznego stosowano skalę depresji Hamiltona (HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*) i skalę lęku Hamiltona (HARS, *Hamilton Anxiety Rating Scale*), badanie trwało 6 tygodni, czas obserwacji — 90 dni. W grupie leczonych tianeptyną obserwowano większy procent utrzymujących się w leczeniu, już po 2, następnie 6 tygodniach. Oba leki były podobnie skuteczne w leczeniu objawów depresji i lęku, analiza częstości występowania objawów niepożądanych (skala UKU [*Udvalg for Kliniske Undersogelser*]) również nie wykazała różnic między obiema grupami. Zgłaszane objawy miały łagodne nasilenie, nie powodujące zaburzeń w codziennym funkcjonowaniu. Autorzy podkreślają silne działanie przeciwłękowe tianeptyny, dobrą tolerancję tego leku [27].

W innym badaniu podkreśla się skuteczność i bezpieczeństwo tianeptyny w szczególnych populacjach pacjentów cierpiących z powodu depresji — osób w podeszłym wieku i uzależnionych od alkoholu [28]. Tu ocenie poddano 32 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nasileniem depresji, stosując skalę depresji MADRS i lęku HAM-A, CGI-I, a do oceny objawów niepożądanych — skalę DESS (*Discontinuation Emergent Signs and Symptom*). Po 8 tygodniach leczenia stan remisji (MADRS ≤ 12) uzyskało 84,4% osób z uzależnieniem, z efektem widocznym już w 7. dniu terapii. Tylko 3,1% pacjentów ze współistniejącym uzależnieniem zgłaszało objawy niepożądane (najczęściej zawroty głowy).

Oceniano również długoterminowe stosowanie tianeptyny u pacjentów depresyjnych (epizody depresyjne i dystymia) po odstawieniu alkoholu. W badaniu wzięło udział 130 pacjentów, których leczono tianeptyną przez rok. Jeden pacjent zrezygnował z badania z powodu pojawienia się objawów niepożądanych, zaś u 5% odstawiono leczenie z powodu nawrotu picia. W tym czasie nie obserwowano ortostatycznych spadków ciśnienia, zmian masy ciała czy w zapisie EKG. Zmiany w badaniach hematologicznych i biochemicznych sugerowały popra-

wę stanu somatycznego obserwowanych pacjentów. Autorzy oceniali tianeptynę jako bezpieczny i użyteczny lek u chorych wrażliwych na objawy niepożądane po innych lekach psychotropowych [29].

Codzienna praktyka kliniczna potwierdza przedstawione powyżej badania i możliwości stosowania tianeptyny zarówno u pacjentów z „pierwotną depresją z wtórnym alkoholizmem”, jak i tych z „pierwotnym alkoholizmem i z wtórną depresją” [30].

### Podsumowanie

Wyniki wielu badań wskazują na bardzo częste (nawet do 90% populacji) występowanie zaburzeń nastroju, szczególnie objawów depresyjnych, u osób nadużywających alkoholu.

Powiązania między depresją a uzależnieniem od alkoholu obejmują stany nadużywania alkoholu w przebiegu depresji endogennej, uzależnienie jako powikłanie depresji,

objawy depresyjne w przebiegu zespołu abstynencyjnego lub stany depresyjne będące konsekwencją problemów zawodowych, rodzinnych, zdrowotnych wynikających z picia.

Efekty przeciwdepresyjne tianeptyny to połączenie działania receptorowego oraz wpływu na neuroplastyczność mózgu (odwracanie neurotoksycznego działania stresu i regulacja zaburzonego neuriprzekaźnictwa glutaminergicznego).

Tianeptyna jest skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym, co wykazano w wielu badaniach oraz porównaniach z lekami z innych grup (SSRI, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Posiada również działanie zmniejszające objawy lękowe towarzyszące depresji.

Ze względu na unikalny mechanizm działania tianeptyna była badana w leczeniu objawów depresyjnych u osób uzależnionych od alkoholu, gdzie wykazano jej skuteczność i dobrą tolerancję.

### Streszczenie

*O współistnieniu zaburzeń depresyjnych i alkoholizmu wiadomo jest od dawna. Szacuje się, że u 30–70% pacjentów uzależnionych od alkoholu występują objawy depresyjne, które niejednokrotnie przyczyniają się do nawrotu picia nawet po długim okresie abstynencji [1]. Stwierdzono również, że u osób z zaburzeniami nastroju uzależnienie od alkoholu występuje 1,5–2 razy częściej niż w populacji ogólnej. Obecnie istnieje wiele badań oceniających zastosowanie różnych leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń depresyjnych u osób uzależnionych od alkoholu. Autorka opisuje korzyści zastosowania tianeptyny w takich sytuacjach klinicznych.*

**Psychiatria 2016; 13, 1: 25–30**

**Słowa kluczowe:** alkoholizm, depresja, tianeptyna

### Piśmiennictwo:

- Habrat B. Powiązania etiopatogenetyczne między chorobami afektywnymi a alkoholizmem oraz wynikające z tego konsekwencje diagnostyczne i terapeutyczne. *Lęk i Depresja*, 1996; 1 (supl.): 38–53.
- Woronowicz B.T. Bez tajemnic o uzależnieniach i ich leczeniu. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2003; 78–80.
- Sher L. Alcoholism and suicidal behaviour: a clinical overview. *Acta Psychiatr. Scand.* 2006; 113: 13–22.
- Sher L., Oquendo M.A., Galfalvy H.C. i wsp. The relationship of aggression to suicidal behavior in depressed patients with history of alcoholism. *Addict. Behav.* 2005; 30: 1144–1153.
- Sari Y., Johnson V.R., Weedman J.M. Role of the Serotonergic System in Alcohol Dependence: From Animal Models to Clinics. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2011; 98: 401–443.
- Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 115–117.
- Drevets W.C., Price J.L., Simpson J.R., Todd R.D., Vannier M., Raichle M.E. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824–827.
- McEwen B.S. Structural plasticity of the adult brain: how animal models help us understand brain changes in depression and systemic disorders related to depression. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2004; 6: 119–133.
- Stahl S.M. Podstawy psychofarmakologii. Leki przeciwdepresyjne. *Via Medica*, Gdańsk 2010; 241–249.
- 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.
- Czeh B., Di Benedetto B. Atypical antidepressants act directly on astrocytes: Evidences and functional consequences. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23: 171–185.
- Alfonso J., Frick L.R., Silberman D.M., Palumbo M.L., Genaro A.M., Frasch A.C. Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments. *Biol. Psychiatry* 2006; 59: 244–252.
- Czeh B., Michaelis T., Watanabe T. i wsp. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 12796–12801.
- Lucassen P.J., Fuchs E., Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 789–796.
- Kasper S., McEwen B.S. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs* 2008; 22: 15–26.
- Reagan L.P., McEwen B.S. Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus. *J. Chem. Neuroanat.* 1997; 13: 149–167.

17. McEwen B.S., Sapolsky R.M. Stress and cognitive function. *Current Opin. Neurobiol.* 1995; 5: 205–216.
18. Kasper S., Olie J.P. A meta-analysis of tianeptine versus SSRIs in depression. *Eur. Psychiatry* 2002; 17: 331–340.
19. Novotny V., Faltus F. First signs of improvement with tianeptine in the treatment of depression: an analysis of a double blind study versus fluoxetine. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003; 13 (supl.) S 230.
20. Bonierbale M., Lancon C. Sexual disturbances in depression: comparison of the impact of antidepressants treatment in 2920 patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7: 170.
21. Guelfi J.D., Pichot P., Dreyfus J.F. Efficacy of tianeptine in anxious-depressed patients: result of a controlled multicenter trial versus amitriptyline. *Neuropsychobiol.* 1989; 22: 41–48.
22. Ansseau M., Bataille M., Briole G., De Nayer A. Controlled comparison of tianeptine, alprazolam and mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Hum. Psychopharmacol.* 1996; 11: 293–298.
23. Alby J.M., Ferreri M., Cabane J., de Bodinat C., Dagens V. Efficacy of tianeptine in the treatment of major depression and dysthymia, with somatic complaints. *Ann. Psychiatri* 1993; 8: 136–144.
24. Ridout F., Hindmarch I. Effect of tianeptine and mianserin on car driving skills. *Psychopharmacol.* 2001; 154: 356–361.
25. Favre J.D., Guelfi-Sozzi C., Delalleau B., L o H. Tianeptine and alcohol dependence. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1997; 7 (supl. 3): S347–51.
26. Wagstaff A.J., Ormrod D., Spencer C.M. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs* 2001; 15: 231–259.
27. Habrat B., Załoga B. A double-blind controlled study of the efficacy and acceptability of tianeptine in comparison with fluvoxamine in the treatment of depressed alcoholic patients. *Psychiatr. Pol.* 2006; 40: 579–597.
28. Vuković O., Marić N.P., Britvić D. i wsp. Efficacy, tolerability and safety of tianeptine in special populations of depressive patients. *Psychiatr. Danub.* 2009; 21: 194–198.
29. Malka R., L o H., Ganry H., Souche A., Marey C., Kamoun A. Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 1992; 15: 66–71.
30. Patejuk-Mazurek I. Tianeptyna — efekty neuroplastyczne a zastosowanie w specyficznych grupach pacjentów. *Opisy przypadków. Psychiatria* 2014; 11: 211–214.