

Abúzus tianeptinu

MUDr. Martin Hýža, MUDr. Martina Čechová

Oddělení psychiatrie, Fakultní nemocnice Ostrava

Antidepresiva jsou obecně považována za léky, které nevyvolávají závislost. Výjimkou jsou dopaminergně působící starší preparáty tranlylcypromin a amineptin. V literatuře se, i když stále okrajově, objevují od 90. let zprávy o abúzu tianeptinu, a to i ve velmi vysokých dávkách, při předpokládaném stimulačním účinku. Tyto poznatky nabourávají dříve hojně doporučované užití tianeptinu u závislých pacientů s depresivními či úzkostnými příznaky.

Rozbor literatury doplňujeme o vlastní kazuistiku.

Klíčová slova: tianeptin, abúzus, závislost.

Tianeptin abuse

Antidepressants are generally thought to be non-addictive agents. However, there are exceptions in the group of older dopaminergic drugs like tranlylcypromine and amineptine. Since 90s, there are some information in the literature regarding the tianeptine abuse, also in very high dosages. A stimulating effect is supposed. These findings are in opposition to the former recommendations for the clinical use of tianeptine in the patients with addiction and concurrent depressive or anxious symptoms.

The literature review is followed by our own case report.

Key words: tianeptine, abuse, dependence.

Úvod

Tianeptin (Coaxil 12,5 mg tbl. f. Servier) je antidepresivum tricyklické struktury, které má však unikátní postavení s ohledem na mechanismus účinku. Je jediným zástupcem skupiny zvané RUE – reuptake enhancers. Na rozdíl od RUI – reuptake inhibitors – totiž zvyšuje zpětné vychytávání monoaminů, zejména serotoninu, ze synaptické šterbiny. Tento fakt vyvolal četné pokusy vysvětlit prokázanou anti-depresivní účinnost tianeptinu (1).

Tianeptin je dobře a úplně absorbován z gastrointestinálního traktu, nedokázá k „first pass“ efektu, extrarenálně je pak odbouráván za vzniku 2 aktivních metabolitů, přičemž nevyužívá enzymatické cesty cytochromu P450. Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou a plazmatickou koncentrací v širokém rozmezí 4,2 až 337,5 mg (2).

Coaxil je indikován k léčbě epizod deprese různé závažnosti u dospělých pacientů. Vinař (1) uvádí jako zvláště výhodné užití u depresivních poruch, kde se vyskytuje i výraznější úzkost.

Antidepresiva obecně jsou považována za léky nevyvolávající závislost. V meta-analýze Haddad (3) nalezl 21 kazuistik týkajících se závislosti na antidepresivech, z nichž 16 zahrnovalo buď tranlylcypromin nebo amineptin. Závislost je zde vysvětlena jejich dopaminergním – stimulačním účinkem. Ostatní antidepresiva tedy autor považuje za bezpečná (bez nebezpečí vyvolání závislosti) a vhodná i pro pacienty s komorbidním abúzem či závislostí.

Právě tianeptin je hojně doporučován i pro léčbu deprese a úzkosti u závislosti na alkoholu

(4), podle starších prací měl dobrý efekt (5, 6, 7) a byl doporučován dokonce k podporné léčbě odvykacích stavů (8). Podle SPC (2013) (9) je mezi vzácnými nežádoucími účinky ale uvedeno „Zneužívání léku a závislost, zvláště u osob do 50 let věku s anamnézou závislosti na alkoholu nebo léčeb“.

Potenciál k rozvoji závislosti se zakládá na stimulačním účinku tianeptinu. Ten byl popřen srovnáním s metylfenidátem u 18 zdravých dobrovolníků (10), ale je předpokládán při interpretaci animálních studií – tianeptin zvyšoval hladinu extracelulárního dopaminu v nucleus accumbens a ve striatu mechanismem nezávislým na serotoninu (11), případně v ncl. accumbens a ve frontálním kortexu, kde zároveň blokoval zvyšování hladiny noradrenalinu způsobené stresem (12).

Údajů o zneužívání tianeptinu je ve světové literatuře poskrovnu, jedná se o kazuistiky nebo soubory kazuistik. Bohatší zprávy přicházejí pouze z Francie, Turecka a Gruzie.

Leterme et al. (13) popsali 5 případů abúzu tianeptinu; všichni měli v anamnéze již zneužívání jiné návykové látky; odvykání bylo obtížné s průvodní úzkostí a vedlo k relapsům abúzu u většiny pacientů.

Vadachkoria et al. (14) přináší zprávu o 24 konzumentech tianeptinu, dříve závislých na opiátech, užívajících tianeptin průměrně 5 měsíců v dávce 500 mg i.v. Pacienti uváděli, že pomocí tianeptinu odstraňovali odvykací příznaky po užití opiátů. Odvykací stav byl spojen s vysokou mírou úzkosti a deprese, což

autoři vysvětlují aktivací NMDA receptorů v locus coeruleus.

Özer a Erol (15) uvádí dokonce 141 případů abúzu hlášených v Turecku mezi roky 1989 a 2004. V kazuistice je popsána pacientka, užívající 750 mg denně bez negativního vlivu na jaterní nebo hematologické parametry.

Dále Saatcioglu et al. (16) popsali kazuistiku 24letého pacienta, dříve zneužívajícího kanabis, opiáty a kokain, který bral tianeptin v postupně narůstajících dávkách až ke 3 000 mg denně.

Guillem a Lépine (17) pak léčili 42letého pacienta s 18 měsíci trvající závislosti na tianeptinu, rovněž již v předchorobí zneužívajícího amineptin, alkohol, opiáty a kokain. Pacient popisoval vnímání záblesků podobné jako u heroínu, elaci nálady a zlepšení psychomotoriky po užití tianeptinu. Užíval celkem 3 000 mg denně.

Vandel et al. (18) uvádějí zprávu o 30leté ženě, která se dostala postupným zvyšováním dávek až ke 1875 mg tianeptinu denně, přičemž nebyly pozorovány žádné toxické účinky. Za hospitalizace došlo k vysazení tianeptinu během 4 dnů, odvykací stav byl provázen myalgii a zimomřivostí.

Také Rouby et al. (19) analýzou záznamů o preskripci tianeptinu ve Francii došli ke zjištění, že tianeptin je vysoce návykový.

Konečně Kisa et al. (20) popisuje případ pacientky, která se dostala v indikaci PTSD až ke 750 mg tianeptinu denně a tuto dávku užívala po dobu téměř 1 roku. Odvykací známky zahrnovaly nespavost, nauzeu, zvracení a pláč – tyto potíže jí bránily ve snížení dávek.

Psychiatr. praxi 2014; 15(2): 75–76

Vlastní případ

Pacienta známe z hospitalizace na našem oddělení v říjnu-listopadu 2013. Byl k nám odeslán z PA k léčbě generalizované úzkostné poruchy. Popsána nadlimitní stresová zátěž, depresivní reakce u premorbidně astenické osobnosti.

Z anamnézy: matka ve vyšším věku trpěla organickou poruchou s bludy v rámci mírné kognitivní poruchy, bratr suicidoval strangulací, prý nebyl duševně nemocen. V anamnéze bez závažných somatických onemocnění, pacient je podruhé ženatý, má mladšího 8letého syna z nynějšího vztahu a staršího 21letého syna z předchozího vztahu. Trvají konflikty s bývalou manželkou. Pracuje na manažerské pozici, nyní firma krachuje. V minulosti problém s abúzem alkoholu po rozvodu, od r. 2006 až do nynějška abstinguje. Užívá Rivotril 0,5 mg 6 tbl. denně, Coaxil 30 tbl. denně. Rivotril i Coaxil byly původně předepsány v léčbě GAD, užíval je nejméně od roku 2008. Navyšovat dávky začal v r. 2012, cca 1 rok pak užíval až 10 tablet (5 mg) Rivotrilu denně. V květnu 2013 jej začal „nahrazovat“ Coaxilem. Dávky Coaxilu však zvyšoval postupně, již v průběhu r. 2012 zvýšil (proti doporučení) z 2-2-2 na 3-3-3 tbl.

Nynější onemocnění: Bylo toho na něj moc. Od června se všechno kazilo, oběsil se bratr, krachuje firma, navyšoval tedy Coaxil, navyšoval dávky zvolna od června r. 2013, až k nynějším 30 tbl. denně, zklidní ho to, bral vyšší dávky Rivotrilu, které nyní dokázal snížit na cca 6 tbl. denně, ale na úkor navýšení Coaxilu. Věděl, že Rivotril je návykový, proto si dává pozor – o Coaxilu toto nevěděl.

Objektivně při přijetí: v mírné úzkosti, pokleslé forie, pohotovost k lakrimaci, jeví se osobnostní rysy úzkostné, závislé, astenické.

Průběh: Započali jsme se snižováním tianeptinu – ihned na 6 tbl. pro die (dvojnásobek doporučené denní dávky), komedikace diazepamem 40 mg/d. V úvodu výrazně úzkostný, později zklidněn, dochází na skupiny, tianeptin postupně snižován od 2. týdne pobytu průměrně o 1 tbl. denně, až zcela vysazen. Pro nespavost přidán Protazin ve 21 hodin + Hypnogen p.p. Postupně pak snižován i diazepam a přidán hydroxyzin. Těsně před úplným vysazením tianeptinu došlo k přechodnému rozvoji paranoidního syndromu, pocity sledování, kamery a mikrofony na oddělení; poté nasazen olanzapin 7,5 mg/d, již druhého dne stav kompenzován, přetrvávala mírná úzkost, považována částečně za osobnostně zakotvenou. Propuštěn afektivně stabilizován, s doporučením další psychoterapie, na malých dávkách diazepamem. Poslední medi-

kace: Diazepam 5 mg 0-0-1/2 tbl., Atarax 25 mg 1-1-0 tbl., Egolanza 10 mg 0-0-1 tbl. ve 21 hodin, Magne B6 48/5 mg 1-0-1 tbl.

Laboratorně bez elevace jaterních testů, pouze záchyt lehké anémie, hypercholesterolemie a hyperglykemie (6,41, 5,82 mmol/l).

Diagnóza při propuštění: Abúzus benzodiazepinů, abúzus coxilu, abúzus alkoholu v anam., úzkostná porucha NS, diff. dg. generalizovaná úzkostná porucha.

Diskuze

Popsali jsme kazuistiku pacienta zneužívajícího tianeptin ve vysokých dávkách okolo 400 mg/d, kterou považujeme s ohledem na naše zkušenosti a výskyt v literatuře za raritní. Údaje o zneužívání tianeptinu jsou kupodivu velmi rozdílné v různých částech světa. V anglicky psané literatuře se objevují skutečně ojediněle (19, 20, 21, 22) a oproti tomu turečtí autoři (15) uvádějí dokonce 141 případů abúzu hlášených během 15 let.

Detoxifikace probíhala za podpůrného podávání anxiolytik, zejména benzodiazepinů, další medikaci jsme volili symptomaticky (hypnotika), v souvislosti s rozvojem paranoidního stavu pak bylo nasazeno atypické antipsychotikum s dobrým efektem. Odvykávací stav s vysokou mírou úzkosti odpovídá literárním údajům (13, 14), výskyt paranoidity uváděn není.

Ve srovnání s literaturou není dávka 30 tablet denně zdaleka extrémní, uváděny jsou denní dávky až 8x vyšší (16, 17). Dávka 60 tablet denně neměla negativní vlivy na laboratorní výsledky hematologické a jaterní testy (15), obdobně v našem případě jsme našli pouze mírnou anémii. Tianeptin tak prokazuje výbornou toleranci a minimum nežádoucích vedlejších účinků. Vandel et al. (18) popsali výskyt nevolnosti, zvracení, úbytek na váze, ztrátu chuti k jídlu a zácpu jen v úvodu užívání vysokých dávek (150 tbl. denně), s rychlým vymizením v dalším průběhu. SPC přípravku Coaxil (9) uvádí případ jednorázového užití dávky 2 250 mg s příznaky intoxikace (zmatenost, křeče, ospalost, sucho v ústech a dechová tíseň); oproti tomu Saatcioglu et al. (16) i Guillem a Lépine (17) sledovali pacienty užívající až 3 000 mg denně bez příznaků toxicity. Dá se předpokládat rozvoj tolerance při postupném navyšování dávek, obdobně jako u jiných návykových látek.

Důležitou informací je abúzus alkoholu v minulosti a také popsané osobnostní rysy (třebaže nešlo o poruchu osobnosti ve vlastním smyslu), které jsou dle literatury rizikovými faktory rozvoje abúzu tianeptinu (13, 16, 17, 18).

Z hlediska cesty podání je pozoruhodný údaj Durmuse et al. (21) o intravenózním užívání rozpuštěných tablet tianeptinu.

Pacient byl odeslán pro depresivní reakci na nadlimitní zátěž, přičemž dlouhodobě byl veden jako generalizovaná úzkostná porucha. Klasifikace MKN-10 ale společný výskyt GAD a adaptační poruchy vylučuje. V průběhu detoxifikace pak úzkostné příznaky v klinickém obraze převládaly, diagnosticky jsme tedy pacienta uzavřeli v rámci úzkostných poruch.

Klasifikace MKN-10 zná diagnózu F55 – abúzus látek nezpůsobujících závislost; kromě antidepresiv se v rámci této kategorie objevují i látky zcela postrádající psychotropní účinek jako laxativa, analgetika, antacida, vitaminy, hormony apod. Přesto i zahraniční literatura mluví často přímo o *závislosti* na antidepresivech („addiction“ nebo „dependence“) a popsané případy skutečně kritéria závislosti podle MKN-10 naplňují, včetně výskytu somatického odvykávacího stavu.

Závěr

Práce se snaží shrnout dostupné poznatky týkající se potenciálu tianeptinu k rozvoji škodlivého užívání. Pacienta v popsané kazuistice se podařilo zcela zbavit jeho návyku, v literatuře jsou ale údaje o vysoké míře relapsu. Existuje dnes poměrně shoda na tom, že tianeptin má návykový potenciál; varování je též součástí SPC. Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou jiné závislosti nebo s komorbidní poruchou osobnosti.

Děkují firmě Servier za poskytnuté články.

Literatura

1. Vinař O. Tianeptinum. Remedica 2003; 13(6): 379–386.
2. Royer RJ, Albin H, et al. Pharmacokinetic and metabolic parameters of tianeptine in healthy volunteers and in populations with risk factors. Clin Neuropharmacol. 1988; 11 (Suppl 2): 290–296.
3. Haddad P. Do antidepressants have any potential to cause addiction? J Psychopharmacol. 1999; 13(3): 300–307.
4. Pokora J. Indikace léčby antidepresiv u závislosti na alkoholu a jiných návykových látkách. Čes Slov Psychiatrie 2000; 96(1): 20–24.
5. Lóo H, Malka R, et al. Tianeptine and amitriptyline. Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. Neuropsychobiology 1988; 19(2): 79–85.
6. Favre JD, Guelfi-Sozzi C, et al. Tianeptine and alcohol dependence. Eur Neuropsychopharmacol. 1997; 7(Suppl 3): S347–351.
7. Marey C, Ganry H, et al. Therapeutic effects of tianeptine in patients with depression and anxiety disorders with or without associated alcoholism. Presse Med. 1991; 20(37): 1828–1836.
8. Malka R, Lóo H, et al. Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal. Br J Psychiatry Suppl. 1992; 15: 66–71.
9. SPC Coaxil, 2013.
10. Bernard K, Penelaud PF, et al. Absence of psychostimulant effects of a supratherapeutic dose of tianeptine: a pla-

cebo-controlled study versus methylphenidate in young healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(4): 441–448.

11. Invernizzi R, Pozzi L, et al. Tianeptine increases the extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens by a serotonin-independent mechanism. *Neuropharmacology*. 1992; 31(3): 221–227.

12. Sacchetti G, Bonini I, et al. Tianeptine raises dopamine and blocks stress-induced noradrenaline release in the rat frontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 1993; 236(2): 171–175.

13. Leterme L, Singlan YS, et al. Misuse of tianeptine: five cases of abuse. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003; 154(2): S58–63.

14. Vadachkoria D, Gabunia L, et al. Addictive potential of tianeptine – the threatening reality. *Georgian Med News* 2009; 174: 92–94.

15. Özer H, Erol A. Abuse of tianeptine: A case report. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2011; 21(Suppl. 2): S197.

16. Saatçioğlu O, Erim R, Cakmak D. A case of tianeptine abuse. *Türk Psikiyatri Derg.* 2006; 17(1): 72–75.

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

18. Vandel P, Regina W, et al. Abuse of tianeptine. A case report. *Encephale*. 1999; 25(6): 672–673.

19. Rouby F, Pradel V, et al. Assessment of abuse of tianeptine from a reimbursement database using 'doctor-shopping' as an indicator. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012; 26(2): 286–294.

20. Kisa C, Bulbul DO, et al. Is it possible to be dependent to Tianeptine, an antidepressant? A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(3): 776–778.

21. Durmus N, Ozbilen G, et al. Risk management in tianeptine abuse in Turkey: A national experience. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2013; 23(2): 149–154.

22. Lechowicz W. Complex intoxication by tramadol and tianeptine: a case report. *Z Zagadnień Nauk Sądowych* 2000; 44: 130–139.

Článek doručen redakci: 14. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2014

MUDr. Martin Hýža

Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava – Poruba

martin.hyza@fno.cz
