



Tianeptine

ประกอบ ผู้วิบูลย์สุข*

บทคัดย่อ

tianeptine เป็นยาแก้โรคซึมเศร้าชนิดใหม่ที่มีคุณสมบัติแตกต่างจากยาอื่น โดยเสริมการเก็บกลับสารส่งผ่านประสาทซีโรโทนินในสมองส่วน cortex และ hippocampus ขณะเดียวกันก็ลดการฟุ้งตัวของ hippocampus จากภาวะเครียด ทั้งยังไม่มีผลกระทบต่อการเรียนรู้ การเคลื่อนไหวร่างกาย การนอน-การตื่น ระบบไหลเวียนโลหิต ผลทางด้าน anti-cholinergic และไม่เสพติด

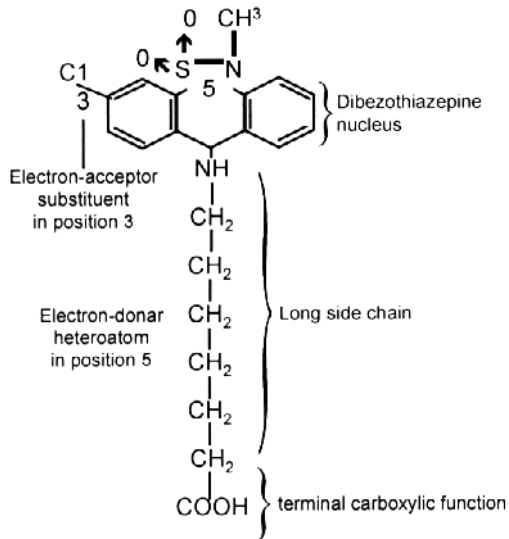
tianeptine ถูกดูดซึมได้รวดเร็วและสมบูรณ์จากทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่จะจับกับโปรตีน มีค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 2.5 ชั่วโมง ไม่มี first-pass hepatic metabolism และไม่ได้ถูกทำลายด้วยระบบ cytochrome P450 จึงมีโอกาสน้อยที่จะทำปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา เหมาะสำหรับผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรัง

tianeptine มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับ amitriptyline, clomipramine, fluoxetine, sertraline และ mianserin จากรายงานการวิจัยพบว่า tianeptine ได้ผลในการรักษาผู้ป่วย major depression, depressed bipolar, dysthymia, adjustment disorder และอาการวิตกกังวลในผู้ป่วยซึมเศร้า ผู้ป่วยทนต่อ tianeptine ได้ดีกว่ายาในกลุ่ม tricyclics และได้ดีพอๆ กับยาในกลุ่ม SSRIs ผลข้างเคียงที่มีรายงานจากการวิจัยทางคลินิกที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ ท้องผูก ปวดท้อง ปวดศีรษะ วิงเวียน และความผันเปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงเหล่านี้จะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป

ขนาดที่แนะนำสำหรับการรักษาผู้ป่วยซึมเศร้า คือ 37.5 มก./วัน แบ่งให้เป็น 3 เวลา กินพร้อมอาหาร วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2545; 47(3) ฉบับผนวก: S61-S77.

คำสำคัญ tianeptine, ยาด้านอาการซึมเศร้า ซีโรโทนิน

*ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล 2 ถนนพหลโยธิน เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700



- dibenzothiazepine nucleus containing two heteroatoms:
- an electron-donor heteroatom at position 5 on the central ring
- an electron-acceptor substituent at position 3 on the benzene ring
- aminoheptanoic chain of 6 methylene links with a terminal acidic group

Tianeptine เป็นยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มใหม่ มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ imipramine ยาแก้ซึมเศร้าในกลุ่ม tricyclic antidepressants คือมี dibenzothiazepine nucleus ที่มี heteroatoms 2 ตำแหน่ง คือ ที่ C5 (electron donor) และ C3 (electron acceptor) มี side chain เป็น aminoheptanoic ซึ่งปลายเป็น acidic function⁽¹⁾

เภสัชจลนศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

ยาแก้ซึมเศร้าส่วนใหญ่ออกฤทธิ์โดยกลไกที่ต่างกัน แต่ผลสุดท้ายคือ มีการเพิ่มปริมาณสารส่งผ่านประสาท ที่บริเวณปลายเซลล์ประสาท ไม่ว่าจะเป็นการเพิ่มปริมาณ serotonin ที่ปลายประสาท หรือการลดการเก็บกลับของ serotonin การยับยั้งเอนไซม์ที่ทำลายสารส่งผ่านประสาทต่างๆ ล้วนมีผลลดภาวะซึมเศร้าได้ทั้งสิ้น tianeptine มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาในกลุ่ม tricyclic

antidepressants (TCAs), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) และ Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs) พบว่า tianeptine เพิ่มการเก็บกลับของ serotonin ที่ปลายเซลล์ประสาท และด้วยกลไกโดยรวม จะมีปริมาณ serotonin ในสมองเพิ่มขึ้น การส่งผ่านกระแสประสาทดีขึ้น⁽²⁻⁵⁾ และผลโดยอ้อมพบว่า มีปริมาณ norepinephrine หรือ dopamine เพิ่มขึ้นด้วย^(6,7)

ความเครียดเฉียบพลัน (acute stress) ทำให้มีการกระตุ้นการสังเคราะห์ serotonin (5-HT) และมีการหลั่งมากขึ้น ส่งผลให้มีการกระตุ้น HPA-axis ทำให้ปริมาณ corticosterone เพิ่มขึ้น ภายหลังภาวะเครียดปริมาณ 5-HT จะถูกเก็บกลับ (uptake) ลดลง จึงเกิดผลเสียระยะยาวจากกระตุ้น HPA-axis activation แต่ tianeptine จะช่วยเพิ่มการเก็บกลับของ 5-HT เป็นการลดการกระตุ้น HPA-axis จากภาวะเครียดนานๆ ได้⁽⁸⁻¹⁰⁾ พบว่าการเพิ่มการเก็บกลับของ serotonin นั้น เกิดที่ presynapse

และมีผลปรับเปลี่ยนใหม่ (redynamizing effects) ที่ทำให้ 5-HT เพิ่มการเก็บกลับ (uptake) มากขึ้นที่ postsynapse ตามมา จึงจัดเป็นยากลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Enhancers (SSREs) ทำให้การส่งผ่านกระแสประสาท (action potential) ที่ hippocampus ดีขึ้น^(11,12)

ความเครียดยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในหลายด้านของระบบประสาท เช่น การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเซลล์ประสาท ในระยะยาวจะทำให้เซลล์สมองถูกทำลายไปและสมองฝ่อลง นอกจากนี้ความเครียดยังทำให้การเหนี่ยวนำไฟฟ้าของเซลล์ประสาทผิดปกติ tianeptine สามารถชะลอและยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาทบริเวณ hippocampus ที่เป็นผลจากความเครียด และผลจาก corticosterone ได้⁽¹³⁾

การศึกษาในห้องทดลอง (Preclinical studies)

มีการศึกษาทางปรีคลินิกที่นำมาสู่ข้อสรุปมากมาย ยกตัวอย่างเช่น

- ในสัตว์ทดลองและคนเมื่อให้ tianeptine 1 ครั้ง จะเพิ่มการเก็บกลับของ (5-HT) ในสมองส่วน cortex, hippocampus และในเกล็ดเลือด⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

- ลดการกระตุ้น HPA-axis ในภาวะเครียด ชะลอและยับยั้งการทำลายเซลล์ประสาทบริเวณ hippocampus

- ผลทางอ้อม พบว่ามีการหลั่ง noradrenaline หรือ dopamine ในสมองเพิ่มขึ้น

- สาร metabolite ของ tianeptine คือ MC5 ก็มีฤทธิ์คล้ายเครียดได้แต่น้อยกว่า tianeptine⁽¹⁸⁾

- ยานิตินี้ไม่มีผลต่อ alpha 1&2 และ beta adrenoreceptors, GABA, glutamate, dopamine2 (D2), muscarinic, nicotinic, histamine, adenosine A1&A2 receptors และ calcium channels⁽¹⁾

- tianeptine มีผลเพิ่มความจำทั้ง working และ reference memory ในสัตว์ทดลอง^(19,20)

- ลดอาการอันเนื่องมาจากขาดแอลกอฮอล์ในสัตว์ทดลอง⁽²⁰⁻²³⁾

- นอกจากสามารถลดความเครียดแล้ว tianeptine ยังสามารถลดความกระวนกระวายในสัตว์ทดลองด้วย ในขณะที่ไม่มีผลต่ออาการวังซิม^(19,24,25)

- ในหนูขาว การให้ tianeptine ขนาดสูงทำให้เกิด microvesicular steatosis ที่ตับ ซึ่งแสดงว่าอาจมีโอกาเป็นอันตรายต่อตับในผู้ป่วยบางรายได้⁽²⁶⁾

เภสัชพลศาสตร์

จากการศึกษาในคนปกติ ในผู้ป่วยซึมเศร้าทั่วไปและผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีความวิตกกังวลหรือติดสุราพร้อมด้วย พบว่าเมื่อเปรียบเทียบผลการใช้ยา tianeptine กับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม TCAs และ SSRIs ยา tianeptine ขนาด 12.5-37.5 มก./วัน ไม่มีผลต่อหน้าที่ในด้านการรู้ (cognitive function) และไม่มีผลต่อการเคลื่อนไหวแบบตั้งใจ (voluntary movement) ไม่ทำให้ง่วงซึม ไม่มีผลต่อระบบหัวใจ ไม่เพิ่มน้ำหนักตัว และไม่เสพติด⁽²⁷⁻³⁰⁾ ในคนปกติ tianeptine ไม่มีผลต่อ prolactin response to dexfenfluramine⁽³¹⁾ เช่นกัน

เภสัชจลนศาสตร์

ในคนปกติ เมื่อให้ tianeptine ขนาด 12.5 มก. ยาจะถูกดูดซึมได้หมดอย่างรวดเร็วโดยไม่ผ่านการทำลายที่ตับ ค่าชีวสังเคราะห์เท่ากับร้อยละ 99 ระดับยาในเลือดสูงสุด (C_{max}) เท่ากับ 0.3 มก./ลิตร ที่เวลา (T_{max}) 1 ชม.^(32,33) เมื่อรับประทานยาพร้อมอาหาร C_{max} จะลดลงร้อยละ 25 ขณะเดียวกัน T_{max} จะนานขึ้นครึ่งชั่วโมง แต่ไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมยาในเลือด (AUC) จึงสามารถบริหารยาพร้อม

อาหารได้เพื่อลดผลข้างเคียง เช่น อาการคลื่นไส้⁽³⁴⁾

การกระจายของยารวดเร็วค่า distribution half life เท่ากับ 0.7 ชม. ยาจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงร้อยละ 95 การเปลี่ยนแปลงของยาส่วนใหญ่เกิดที่ไต มีค่า elimination half life ($t_{1/2}\beta$) สั้นที่ 2.5 ชม. ยาเปลี่ยนแปลงโดยเกิด β -oxidation ที่ aliphatic chain ได้สาร metabolite คือ MC 5 (pentanoic acid) ในพลาสมาและ MC3 (propionic acid) ใน urine สาร MC5 ยังมีฤทธิ์แก้ซึมเศร้าได้⁽³⁵⁾ การทำลายยาไม่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ cytochrome P 450 เช่นเดียวกับยาแก้โรคจิตทั่วไป จึงไม่ค่อยมีปฏิกิริยาระหว่างกันกับยาอื่น ๆ (drug interaction) เมื่อใช้ร่วมกัน⁽³⁶⁾ ความสัมพันธ์ของขนาดยาที่กินในช่วง 4.2-337.5 มก. กับระดับยาในเลือดเป็นแบบ linear relationship แสดงว่าไม่มีความอึดตัวในการดูดซึมและการขับถ่ายยาใน dose range ที่กว้าง⁽³⁷⁾

ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่รับประทาน tianeptine จะได้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เช่นเดียวกับในคนปกติ แต่ค่า T_{max} และ $T_{1/2}\beta$ นาน 2 ชม. และ 6.3 ชม. ตามลำดับ ให้ยาขนาด 37.5 มก. ติดต่อกันนาน 1 เดือนจะได้ระดับคงที่ (steady state) ในขณะที่ให้ยานาน 3 เดือนก็ได้ค่าเภสัชจลนศาสตร์เหมือนกับการใช้ยานาน 1 เดือน ยกเว้นการดูดซึม ค่า AUC จะมากขึ้น จาก 1.0 เป็น 1.3 มก./ลิตร⁽³⁸⁾ ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตร่วมด้วยจะมีการดูดซึม (AUC) MC5 เพิ่มขึ้น ควรปรับลดระดับยา⁽³⁹⁾

การบริหารยาในผู้ป่วยซึมเศร้าที่ร่วมกับการติดยาและเป็นโรคตับจะมีขนาดการดูดซึมยา (AUC) ไม่แตกต่างจากคนปกติ เนื่องจากขบวนการทำลายยาไม่ผ่านตับ การกระจายของยาเป็นไปอย่างรวดเร็ว เหมาะสำหรับผู้ป่วยดังกล่าวมากกว่า ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มอื่น ๆ⁽⁴⁰⁾ ผู้ป่วยซึมเศร้าที่ติดยาจะมีการดูดซึมยาลดลงสอดคล้องกับรายงานที่ว่าแอลกอฮอล์จะลดระดับ C_{max} และ AUC ลงร้อยละ 30 จึงไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา⁽³²⁾

ในผู้สูงอายุ ค่า T_{max} จะนานกว่าคนปกติ และค่าชีววะสังเคราะห์เท่ากับร้อยละ 85 การขับถ่ายยาก่อนช่วงช้ากว่าคนปกติ ($T_{1/2}\beta$ เท่ากับ 2.8-8 ชม.)⁽⁴¹⁾ การบริหารยา 12.5 มก. 1 ครั้ง ค่า $T_{1/2}\beta$ เท่ากับ 2.8 ชม. และถ้าบริหารยา 3 ครั้ง ค่า $T_{1/2}\beta$ จะเท่ากับ 4 ชม. ดังนั้นในการบริหารยาในผู้สูงอายุจึงควรพิจารณาการปรับลดขนาดยา⁽⁴²⁾

ประสิทธิภาพในการรักษา

การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาของ tianeptine ในผู้ป่วยซึมเศร้าประเภทต่างๆ มักพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-III-R หรือ DSM-IV นำ tianeptine ไปเปรียบเทียบกับผลการรักษาด้วยยาหลอก หรือ ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม TCAs หรือ SSRIs ระยะเวลาติดตามผลการรักษาแตกต่างกันไป การประเมินผลมักใช้ของ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ในบางรายงานใช้ Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) หรือ Humour (mood), anxiety, retardation, danger (HARD) scale ประสิทธิภาพโดยรวมดูจาก Clinical Global Impression (CGI) scale การวัดความวิตกกังวลนิยมใช้ Hamiton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Covi anxiety scale (COVI) และ Ferreri Anxiety Rating scale (FARD) ถ้ายังมีประสิทธิผลในการรักษาต้องได้ค่า MADRS หรือ HAM-D ต่างจากก่อนกินยาลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50⁽⁴³⁾

Cassano กับคณะและ Costa e Silva กับคณะเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย tianeptine ขนาด 25-50 มก./วันกับยาหลอก ในผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีอายุระหว่าง 18-60 ปี นาน 6 สัปดาห์ พบว่า tianeptine ให้ผลดีขึ้นภายใน 7 วัน^(44,45)

ตาราง การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย tianeptine (TIA) กับยาซึมเศร้าในกลุ่ม TCA และ SSRI⁽⁴³⁾

รูปแบบการศึกษา	ลักษณะผู้ป่วย; อายุ	ขนาดยา (มก./วัน) ระยะเวลาให้ยา	เครื่องชี้วัด %ลดลง	ผลโดยสรุป;
เปรียบเทียบกับ amitriptyline (AMI)				
r, bd, pri (3-7 วัน)	dysthymic disorder without psychotic features; 18-65 ปี	TIA 25-50 มก. 6 สัปดาห์ AMI 50-100 มก. 6 สัปดาห์	HAM-A:63% MADRS:64% HAM-A:67% MADRS:69%	TIA=AMI AMI>TIA
r, db	Major depressive, bipolar, dysthymic disorder, moderate severity without psychotic feature; 18-70 ปี	TIA 37.5 มก. 1 สัปดาห์ และ 25-50 มก. 5 สัปดาห์ AMI 75 มก. 1 สัปดาห์ และ 50-100 มก. 5 สัปดาห์	HAM-A:61% HAM-D:63% HAM-A:65% HAM-A:67%	TIA=AMI
r, db, pri (3-10 วัน)	Depressive syndrome ร่วมกับ ติดสุราเรื้อรัง; 38 ปี	TIA 37.5 มก. 4 สัปดาห์ AMI 75 มก. 4 สัปดาห์	HAM-A:50% MADRS:57% HAM-A:48% MADRS:53%	
เปรียบเทียบกับ clomipramine (CLO)				
db, pri (1 สัปดาห์)	Major depression หรือ bipolar disorder without psychotic feature; 18-65 ปี	TIA phase I 37.5มก. 2สัปดาห์ และ 25-50 มก. 4 สัปดาห์ phase II นาน 4.5 เดือน CLO phase I 150มก. 2สัปดาห์ และ 100-200 มก. 4สัปดาห์ phase II นาน 4.5 เดือน	HAM-A:47% MADRS:50% HAM-A:54% MADRS:56% HAM-A:44% MADRS:51% HAM-A:48% MADRS:55%	TIA=CLO

รูปแบบการศึกษา	ลักษณะผู้ป่วย; อายุ	ขนาดยา (มก./วัน) ระยะเวลาให้ยา	เครื่องชี้วัด %ลดลง	ผลโดยสรุป;
เปรียบเทียบกับ dothiepin (DOT)				
db, pri (4-6 วัน)	Unipolar, bipolar depression moderate-severe; 19-71 ปี	TIA 25-37.5 มก. 4 สัปดาห์ DOT 150-225 มก. 4 สัปดาห์	HAM-D MADRS	DOT>TIA
เปรียบเทียบกับ imipramine (IMI)				
db, pc, pri (7 วัน)	Major depression หรือ bipolar disorder without psychotic feature moderate-severe; 18-60 ปี	TIA 37.5 มก. 2 สัปดาห์ และ 25-50 มก. 4 สัปดาห์ IMI 150 มก. 2 สัปดาห์ และ 100-200 มก. 4 สัปดาห์ PLA 6 สัปดาห์	MADRS:44% MADRS:41%	TIA=IMI>PLA TIA=IMI=PLA
เปรียบเทียบกับ maprotiline (MAP)				
db pri (7 วัน)	สตรีเริ่มวัยทองที่ซึมเศร้า วิตกกังวล	TIA 37.5 มก. 2 เดือน MAP 75 มก. 2 เดือน	HAN-A:62% MADRS:56% HAM-A:53% MADRS:47%	TIA>MAP TIA=MAP
เปรียบเทียบกับ mianserin (MIA) และ alprazolam (ALP)				
r, db, pri (7 วัน)	Adjustment disorder ที่มี อารมณ์แปรปรวน (ซึมเศร้า วิตกกังวล); 19-23	TIA 337.5 มก. 2 สัปดาห์ และ 25-50 มก. 4 สัปดาห์ MIA 60 มก. 2 สัปดาห์ และ 40-80 มก. 4 สัปดาห์ ALP 1.5 มก. 2 สัปดาห์ และ 1-2 มก. 4 สัปดาห์	HAM-A:47% MADRS:44% HAM-A:49% MADRS:46% HAM-A:51% MADRS:46%	TIA=MIA=ALP
r, db	Major depression (single episode) หรือ recurrent); 70 ปี	TIA 25 มก. 6 เดือน TIA 37.5 มก. 6 เดือน MIA 30 มก. 6 เดือน	HAM-A:50% MADRS:53% HAM-A:50% MADRS:56% HAM-A:46% MADRS:50%	TIA 25 มก. =TIA 37.5 =MIA

รูปแบบการศึกษา	ลักษณะผู้ป่วย; อายุ	ขนาดยา (มก./วัน) ระยะเวลาให้ยา	เครื่องชี้วัด %ลดลง	ผลโดยสรุป;
เปรียบเทียบกับ fluoxetine (FLU)				
r, db pri (7 วัน)	Major depression หรือ dysthymia; 25-65	TIA 37.5 มก. 3 เดือน FLU 20 มก. 3 เดือน	FARD:57% HARD:62% FARD:62% HARD:63%	TIA=FLU
r, db, pri (7 วัน)	Major depression หรือ bipolar disorder without psychotic feature	TIA 37.5 มก. 6 สัปดาห์ FLU 20 มก. 6 สัปดาห์		TIA>FLU
r, db	Major depressive episode; >65 ปี	TIA 37.5 มก. 3 เดือน FLU 20 มก. 3 เดือน	MADRS:51% MADRS:62%	TIA=FLU
db, pri (7 วัน)	Depressive episode หรือ recurrent หรือ bipolar affective disorder; 18-65 ปี	TIA 37.5 มก. 6 เดือน FLU 20 มก. 6 สัปดาห์	MADRS:51% MADRS:50%	TIA=FLU
เปรียบเทียบกับ paroxetine (PAR)				
r, db	Major depression	TIA 37.5 มก. 3 เดือน PAR 20 มก. 3 เดือน	HAM-D:62% HAM-D:58% MADRS:61%	TIA=PAR
เปรียบเทียบกับ sertraline (SER)				
r, db	Major depression หรือ disorder; 42.5 ปี	TIA 37.5 มก. 6 สัปดาห์ SER 50 มก. 6 สัปดาห์	MADRS:56% MADRS:54%	TIA=SER

r = randomized; db = double blind; pri = placebo run-in period;⁽⁴³⁾

การเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย tianeptine กับยากลุ่ม TCAs ในผู้ป่วยซึมเศร้าทั่วไป พบว่า tianeptine ขนาด 5-50 มก./วัน ให้ผลการรักษาได้เท่ากับ amitriptyline 50-100 มก.ต่อวัน ศึกษานาน 4-6 สัปดาห์, ได้ผลเท่ากับ clomipramine ขนาด 100-200 มก./วัน นาน 6 เดือน ได้ผลดีเท่า imipramine 100-200 มก./วัน ศึกษานาน 6 สัปดาห์, ได้ผลดีเท่ากับ mianserin ขนาด 30-80 มก.ต่อวัน ศึกษานาน 1.5-6 เดือน⁽⁴⁶⁾ tianeptine ได้ผลการรักษาดีกว่า maprotiline ขนาด 75 มก./วัน ศึกษานาน 2 เดือน และ tianeptine ให้ผลการรักษา น้อยกว่า dothiepin ขนาด 150-225 มก./วัน ศึกษานาน 1 เดือน สังเกตว่ารายงานนี้มีผู้ป่วย จำนวนน้อย⁽⁴⁷⁾ สำหรับผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีความวิตกกังวลร่วมด้วย การให้ tianeptine 25-50 มก./วัน ได้ผลดีเท่ากับ amityrityline, clomipramine, และ mianserin^(48,49,50,51) สตรีวัยทองที่มีภาวะซึมเศร้า และวิตกกังวล การให้ tianeptine ขนาด 37.5 มก./วัน นาน 2 เดือน ได้ผลดีกว่าการให้ maprotiline ขนาด 37.5 มก./วัน นาน 2 เดือน พบว่าได้ผลดี กว่าการให้ maprotiline ขนาด 75 มก./วัน⁽⁵²⁾

มีการเปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่าง tianeptine กับยากลุ่ม SSRIs ในผู้ป่วยซึมเศร้า ทั่วไป โดยสรุป tianeptine ให้ผลการรักษาได้ดี เท่ากับ fluoxetine ขนาด 20 มก./วัน ศึกษานาน 1.5 เดือน ได้ผลเท่ากับ paroxetine ขนาด 20 มก. ศึกษานาน 3 เดือน ได้ผลเท่ากับ sertraline ขนาด 50 มก. ศึกษานาน 1.5 เดือน⁽⁵³⁻⁵⁶⁾ ผู้ป่วยซึมเศร้า ที่มีความวิตกกังวลร่วมด้วย การให้ tianeptine ใน ขนาด 37.5 มก./วัน ให้ผลการรักษาดีเท่ากับ fluoxetine⁽⁵³⁾ และ sertraline⁽⁴³⁾ ในผู้ป่วย สูงอายุ tianeptine ก็ได้ผลดีเท่ากับ fluoxetine และ sertraline^(49,57,58)

การรักษาระยะยาวในผู้ป่วยซึมเศร้าจำนวน 268 ราย นาน 16.5 เดือน พบว่า ผู้ป่วย 111 รายที่

ได้รับยา tianeptine มีอาการกลับเป็นซ้ำอีก 18 ราย (ร้อยละ 18) ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก จำนวน 74 ราย กลับเป็นซ้ำอีก 27 ราย (ร้อยละ 36; $p < 0.01$)⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

ผู้ป่วยซึมเศร้าที่ติดสุราจำนวน 138 ราย มี การศึกษานาน 1 ปี พบว่า tianeptine ให้ผลดี (MADRS ลดลงร้อยละ 59, HAM-D ลดลงร้อยละ 53) อีกการวิจัยหนึ่งเปรียบเทียบผลของ tianeptine ในการรักษาผู้ป่วยซึมเศร้าที่เลิกสุราได้ 2-5 สัปดาห์ ก่อนกินยา พบว่าทั้ง amitriptyline และ tianeptine ให้ผลลดอาการซึมเศร้าและความวิตกกังวลได้ดี และเห็นผลภายใน 4 สัปดาห์^(46,62)

นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบ tianeptine กับ fluoxetine ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าเป็นเวลา นาน 6 สัปดาห์ ผลการรักษาจากยาทั้งสองชนิด ให้ผลเท่าเทียมกัน ทั้งด้านประสิทธิภาพและ ความปลอดภัย แต่ tianeptine สามารถลด CGI score for severity of illness ต่ำกว่า fluoxetine เมื่อสิ้นสุดการวิจัย⁽⁷⁰⁾

ความทนต่อยา

โดยทั่วไปผู้ป่วยทนยาได้ดี tianeptine มีผลข้าง เคียงต่อระบบประสาทเสรี (autonomic nervous system) ได้แก่ ปวดศีรษะ ร้อนวูบวาบ ปากแห้ง ผลต่อระบบประสาทกลาง (CNS) ได้แก่ การ นอนไม่หลับ วิงเวียน ตื่นตระหนก ผื่นร้าย ผลต่อ ระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องผูก คลื่นไส้ อย่างไรก็ตามอาการข้างเคียงจาก tianeptine นั้นพบอยู่ ในระดับน้อยเมื่อเทียบกับยาหลอกและยาใน กลุ่ม TCAs และพบได้ในอัตราเท่ากับยาในกลุ่ม SSRIs^(45,53,60,63,64) จุดเด่นของ tianeptine ที่ เหนือกว่ายาแก้ซึมเศร้ากลุ่มอื่นๆ คือ ไม่ทำให้ความ ต้องการทางเพศลดลง ไม่เพิ่มน้ำหนักตัว และไม่มี ผลต่อระบบหัวใจ จากการติดตามผลการใช้ยาใน ผู้ป่วยซึมเศร้าทุกประเภท⁽⁶⁵⁾ กลุ่มผู้ป่วยซึมเศร้าที่

ติดสุราร่วมด้วยพบผลข้างเคียงได้ร้อยละ 2 และมีเพียง 1 ราย ใน 130 ราย ที่หยุดยาเพราะทนผลข้างเคียงไม่ได้ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าจะมีชีพจรเต้นเร็วขึ้นเล็กน้อยในช่วงแรกและจะปรับลดลงได้เองภายใน 6-12 เดือน⁽⁶²⁾ และพบว่าตั้งแต่ปี ค.ศ.1988 มีผู้ป่วย 3 ราย ที่ใช้ยานี้แล้วมีระดับเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้น อาจเป็นเพราะว่าขบวนการเปลี่ยนแปลงยานั้นมีการยับยั้ง mitochondrial β oxidation enzyme ^(66,67)

tianeptine ไม่ทำให้เกิดการเสพติด ทั้งนี้จากการทดสอบด้วย CHESS scale ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาในการรักษาหลังจากใช้ยาไปแล้ว 1-2 เดือน หลังจากหยุดยาผู้ป่วยอาจจะมีอาการนอนหลับยาก หรือหลับไม่เพียงพอ^(51,68)

ขนาดยาและการบริหาร

tianeptine เป็นยารับประทาน ในขนาด 37.5 มก./วัน โดยแบ่งให้ 12.5 มก. วันละ 3 เวลา ก่อนหรือพร้อมอาหาร อาการซึมเศร้าจะดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์หลังกินยา ในผู้ป่วยอายุ 70 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยไตวายควรปรับลดขนาดยาเหลือวันละ 2 ครั้ง^(33,80) ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ที่ตั้งครรภ์หรือมีแผนจะมีบุตร สตรีที่ให้นมบุตรและเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี สำหรับผู้ที่ได้รับยา monoamine oxidase inhibitors มาก่อน ต้องหยุดยานั้น 2 สัปดาห์ก่อนให้ tianeptine สำหรับการหยุดยา tianeptine นั้นควรค่อยๆ ปรับลดขนาดยาลงภายใน 1-2 สัปดาห์แล้วจึงหยุด⁽⁶⁹⁾

ข้อบ่งใช้

1. ใช้รักษาโรคซึมเศร้าทั่วไป

tianeptine เป็นยาแก้มือเท้ากลุ่ม SSRE ที่เพิ่มการเก็บกลับของ serotonin เพิ่มปริมาณ serotonin ในสมอง และทำให้ 5-HT-neurotransmission มีประสิทธิภาพโดยรวมดีขึ้น ประสิทธิภาพ

การรักษาดีกว่าการใช้ยาหลอก และดีเท่าๆ กับยาแก้มือเท้ากลุ่ม TCAs และ SSRIs ในขณะที่มีผลข้างเคียงในระดับที่น้อยกว่ายาในกลุ่ม TCAs และระดับที่เท่ากับ SSRIs แต่ tianeptine มีข้อดีกว่าคือไม่มีผลลดความต้องการทางเพศ ไม่มีผลต่อหน้าที่ในด้านความคิด (cognitive function) การเคลื่อนไหวแบบตั้งใจ ไม่ทำให้วังง ไม่มีผลต่อระบบหัวใจ ไม่เพิ่มน้ำหนักตัว และไม่เสพติด

จากค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tianeptine พบว่ายาดูดซึมดี ขับถ่ายได้เร็ว การกระจายยาจำกัด ยาไม่ผ่านขบวนการเปลี่ยนแปลงที่ตับ และค่า bioavailability สูง จึงทำให้การปรับขนาดยาในการรักษาทำได้ง่ายกว่ากลุ่ม TCAs และ SSRIs ซึ่งมี bioavailability ต่ำ ยาใน 2 กลุ่มหลังนี้เปลี่ยนแปลงที่ตับ การกระจายยาไม่จำกัด และขับถ่ายช้ากว่า อย่างไรก็ตาม tianeptine จับกับโปรตีนในเลือดได้สูงจึงอาจมีปฏิกิริยาระหว่างกันกับยาอื่น (drug interaction) ที่จับกับโปรตีนได้ดีเช่นกัน เช่น sulfonylurea และยาด้านการอักเสบชนิด nonsteroid แต่ก็สามารถเพิ่มขนาดยา tianeptine ได้ในกรณีที่ต้องใช้ยาร่วมกัน เพราะ tianeptine มีความปลอดภัยสูง อย่างไรก็ตาม tianeptine ก็มีข้อเสียอยู่บ้างเพราะยาขับถ่ายได้เร็ว จึงทำให้ต้องบริหารยาบ่อยกว่า SSRIs

ในการรักษาโรคซึมเศร้าที่เรื้อรัง (chronic depression) การใช้ tianeptine ได้ผลดีกว่า ยาหลอก และได้ผลดีกว่ายาในกลุ่ม TCAs รวมทั้งป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้

2. ใช้รักษาโรคซึมเศร้าที่มีความวิตกกังวลร่วมด้วย

เนื่องจากความเครียดและความวิตกกังวลมีผลต่อรูปร่างและหน้าที่ของเซลล์สมอง tianeptine สามารถช่วยชะลอและยับยั้งการทำลายเซลล์ประสาทบริเวณ hippocampus และลดการกระตุ้น HPA-Axis ในภาวะเครียด จึงมีประโยชน์ใน

การป้องกันและรักษาโรคซึมเศร้าที่มีผลจากความเครียด (stressor-precipitated depression) ได้ดีกว่ายาในกลุ่มอื่นๆ tianeptine มีฤทธิ์ลดความวิตกกังวล (anti-anxiety) ได้ดีกว่ายา SSRIs ดังนั้นผู้ป่วยที่ใช้ tianeptine จึงมีความจำเป็นในการใช้ยา benzodiazepine anxiolytics ลดลง

3. ใช้ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการซึมเศร้า

แม้ว่ายาในกลุ่ม SSRIs จะเป็น first-line drug ในการรักษาผู้ป่วยสูงอายุที่ซึมเศร้า เพราะมีข้อเสียหรือผลข้างเคียงน้อยกว่า TCAs แต่ก็ยังมีผลลดความต้องการทางเพศ เพิ่มน้ำหนักตัว ดังนั้น tianeptine จึงน่าจะเหมาะสำหรับผู้ป่วยสูงอายุ

4. ผู้ป่วยซึมเศร้าที่ติดสุรา

ผู้ที่ติดสุรามักจะมีอาการโรคซึมเศร้าร่วมด้วย tianeptine มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยติดสุราเรื้อรังที่เล็กดื่มได้ผล รวมทั้งลดความกระวนกระวายได้ดีเท่ากับ amitriptyline ในขณะที่ผลข้างเคียงของ tianeptine น้อยกว่าและผู้ป่วยทนยาได้ดีกว่าด้วย

บทสรุป (Summary)

tianeptine เป็นยาแก้ซึมเศร้าชนิดใหม่ที่มีผลต่อระดับสารส่งผ่านประสาท ที่แตกต่างไปจากยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มอื่นๆ tianeptine จัดอยู่ในกลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Enhancer (SSRE) ออกฤทธิ์โดยเพิ่มการเก็บกลับของ serotonin และปลดปล่อยในภายหลัง ซึ่งมีผลทำให้การส่งผ่านของกระแสประสาทในสมองดีขึ้น และยังช่วยลดความวิตกกังวลและความก้าวร้าวในผู้ป่วยซึมเศร้าจาก cortisol (anxiety/aggression driven-cortisol induced depression) ได้ผลดีในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีภาวะเครียดมากๆ หรือมีอาการวิตกกังวล โรคซึมเศร้าที่ร่วมกับการติดสุรา และโรคซึมเศร้าในผู้สูงอายุ

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

tianeptine ละลายได้ดีมากในไขมัน (ร้อยละ 80) ดูดซึมอย่างรวดเร็วและเกือบหมด (ร้อยละ 99) ระดับยาในเลือดสูงสุดภายใน 1 ชม. ยาจับกับโปรตีนได้ร้อยละ 94 และกระจายตัวรวดเร็วมาก ยาส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น MC3 (propionic acid) ในปัสสาวะ และ MC5 (pentanoic acid) ในพลาสมา ซึ่งทั้ง MC3 และ MC5 ก็มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเช่นกัน ค่าครึ่งชีวิตของยาเท่ากับ 7.2 ชม. terminal half-life เท่ากับ 2.5 ชม. ยาเกือบทั้งหมดจะขับออกทางปัสสาวะในรูป metabolite ภายใน 24 ชม. โดยไม่มี first-pass hepatic metabolism

ในผู้ป่วยซึมเศร้า ระดับยาในเลือดที่ขึ้นสูงสุด (T_{max}) และค่า terminal half-life จะนานกว่าในคนปกติ ระดับยาในเลือดจะคงที่ในเวลา 1 เดือน หลังกินยาขนาด 37.5 มก.ต่อวัน และคงอยู่นาน 3 เดือน

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ในสัตว์ทดลองพบว่า tianeptine เพิ่มการเก็บกลับของ serotonin ในสมองและเกล็ดเลือด tianeptine ชะลอการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางรูปร่างของเซลล์ประสาทที่บริเวณ hippocampus ที่เกิดจากผลของความเครียด และพบว่าระดับ noradrenaline และ dopamine ในสมองส่วนต่างๆ เพิ่มขึ้น

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาคลินิก

ขนาดยาที่ใช้รักษาโรคซึมเศร้าทั้ง major depression, depressive episode in bipolar disorder และ dysthymia รวมทั้งโรคซึมเศร้าที่มีความวิตกกังวลร่วมด้วยอยู่ระหว่าง 25-50 มก./วัน tianeptine ให้ผลการรักษาดีเท่าเทียมกับยาในกลุ่ม TCAs (tricyclic Antidepressants) และ SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) และได้

ผลดียิ่งกว่าในโรคซึมเศร้าที่มีภาวะเครียด กระวนกระวาย และผู้ที่ติดสุราร่วมด้วย

ในผู้ป่วย major depression การใช้ tianeptine ขนาด 25-37.5 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 1.5-3 เดือน ให้ผลการรักษาเท่ากับการให้ fluoxetine 20 มก./วัน เท่ากับการให้ sertraline ขนาด 50 มก./วัน และเท่ากับการให้ paroxetine 20 มก./วัน ในการศึกษา นาน 3 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม TCAs พบว่า Tianeptine ขนาด 25-50 มก./วัน ให้ผลการรักษาได้ดีเท่าเทียมกับ amitriptyline 50-100 มก./วัน ในการศึกษา 1-1.5 เดือน ให้ผลดี เท่ากับ clomipramine 100-200 มก./วัน ในการศึกษา 6 เดือน ได้ผลดีเท่ากับ mianserin 30-80 มก.ต่อวัน ในการศึกษา 1.5-6 เดือน นอกจากนี้ ในสตรีวัยทองที่มีอาการวิตกกังวลร่วมกับโรคซึมเศร้า การใช้ tianeptine ขนาด 37.5 มก./วัน ให้ผลการรักษาดีกว่า maprotiline 75 มก. ในศึกษา นาน 2 เดือน

สำหรับการรักษาระยะยาวในผู้ป่วยซึมเศร้า การให้ tianeptine ขนาด 25-50 มก./วัน จะช่วย ป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ในผู้สูงอายุ และผู้ป่วย ติดสุราที่อาการซึมเศร้าร่วมกับความวิตกกังวล การให้ tianeptine ขนาด 37.5 มก./วัน จะได้ผลดี เท่ากับ mianserin, fluoxetine และ amitriptyline

ความทนต่อยา

tianeptine มีความปลอดภัยสูง เนื่องจากมี therapeutic margin กว้าง ผลข้างเคียงจาก tianeptine ก็เหมือนยากกลุ่ม SSRIs คือ ไม่มีผลกระทบต่อ กระทบต่อหน้าที่ในการรู้ (cognitive function) ไม่มีผลต่อการเคลื่อนไหวแบบตั้งใจ (voluntary movement) ไม่ทำให้ง่วง ไม่มีผลต่อระบบหัวใจ ไม่ เพิ่มน้ำหนักตัว และไม่เสพติด ส่วนอาการข้างเคียง ที่พบบ่อยจากการใช้ยากกลุ่ม TCAs เช่น ปากแห้ง ท้องผูก ปวดหลัง ปวดศีรษะ วิงเวียน ง่วง ร้อน

วูบวาบ น้ำหนักตัวเพิ่มจะไม่พบหรือพบได้น้อยใน กลุ่มผู้ใช้ยา tianeptine

การเปลี่ยนแปลงของยาโดยไม่ผ่านตับ ไม่ เกี่ยวข้องกับ cytochrome P450 ดังนั้นจึงทำให้ tianeptine ไม่ค่อยมีปฏิกิริยาระหว่างกันกับการใช้ ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีในกลุ่ม ผู้สูงอายุและผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรัง

ขนาดและการบริหารยา

tianeptine ถูกดูดซึมเร็ว ขับถ่ายได้เร็ว จึงง่าย ในการปรับขนาดยาในผู้ป่วย ขนาดยารับประทาน ในการรักษาผู้ป่วยซึมเศร้าโดยทั่วไปอยู่ที่ 37.5 มก./วัน โดยแบ่งให้วันละ 3 เวลา พร้อมอาหาร ใน ผู้สูงอายุและผู้ป่วยไตวายควรปรับขนาดยาลดลง แต่สำหรับผู้ป่วยโรคตับและโรคพิษสุราเรื้อรัง สามารถให้ยาในขนาดปกติได้ เมื่อต้องการหยุดการ รักษาควรค่อยๆ ปรับขนาดยาลดลงภายใน 1-2 สัปดาห์ และควรเพิ่มความระมัดระวังในการใช้ tianeptine ร่วมกับยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors

เอกสารอ้างอิง

1. Wilde MI, Benfield P. Tianeptine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and the therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drug* 1995; 49:411-39.
2. Labrid C, Mocaer E, Kamoun A. Neurochemical and pharmacological properties of tianeptine, a novel antidepressant. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (Suppl 15):50-60.
3. Ansseau M. The paradox of tianeptine. *Eur Psychiatry* 1993; 8 (Suppl.2):89s-93s.
4. Frankfurt M, McKittrick CR, McEwen BS, et al. Tianeptine treatment induces regionally specific changes in monoamines. *Brain Res* 1995; 696 :1-6.
5. Saletu B, Grunberger J, Andere P, et al. Comparative pharmacodynamic studies with the novel serotonin uptake-enhancing tianeptine and -inhibiting fluvoxamine utilizing EEG mapping and psychometry. *J Neural Transm* 1996; 103:191-216.
6. Tanda G, Carboni E, Frau R, et al. Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential? *Psychopharmacology* 1994; 115:285-8.
7. Invernizzi R, Pozzi L, Garattini S, et al. Tianeptine increases the extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens by serotonin-independent mechanism. *Neuro-pharmacology* 1992; 31:221-7.
8. Curzon G, Widkocher D. Stress, serotonin and tianeptine. *Brit. J Psych* 1992; 160 (Suppl 15):18-24.
9. Magarinos AM, Deslandes A, McEwen BS. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatment on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol* 1999; 371: 113-22.
10. Delbende C, Tranchand Bunel D, Tarozzo G, et al. Effect of chronic treatment of the antidepressant tianeptine on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol* 1994; 245-51.
11. Mennini T, Taddei C, Codegoni A, et al. Acute noise stress reduces (3H)5-hydroxytryptamine uptake in rat brain synaptosomes: protective effects of buspirone and tianeptine. *Eur J Pharmacol* 1993; 241:255-60.
12. Dresse A, Scuvee-Moreau J. Electrophysiological effects of tianeptine on rat locus coeruleus, raphe dorsalis and hippocampus activity. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11 (Suppl 2): s51-8.
13. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, et al. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1992; 222:157-62.
14. Fattaccini AM, Bolanos-Jimenez F, Gozlan H, et al. Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxytryptamine in vivo in the rat brain. *Neuropharmacology* 1990; 2:1-8.
15. Marinesco S, Poncet L, Debilly G, et al. Effects of tianeptine, sertraline and clomipramine on brain serotonin metabolism: a voltammetric approach in the rat. *Brain Res* 1996; 736: 82-90.

16. Ortiz J, Mariscot C, Alvarez E, et al. Effects of the antidepressant drug tianeptine on plasma and platelet serotonin of depressive patients and healthy controls. *J Affect Disord* 1993; 29:227-34.
17. Whitton PS, Sarna GS, O'Connell MT, et al. The effect of the novel antidepressant tianeptine on the concentration of 5-hydroxytryptamine in the rat hippocampal dialysates in vivo. *Neuropharmacology* 1991; 30:1-4.
18. Lacroix P, Rocher N, Deslandes A. Antidepressant effects of tianeptine, of its two enantiomers and its predominant metabolite in the learned helplessness test in the rats. *Eur Neuropharmacol* 1996; 6 (Suppl 4):70.
19. File SE, Mabbutt PS. Effects of tianeptine in animal models of anxiety and on learning and memory. *Drug Dev Res* 1991; 23:47-56.
20. Jaffard R, Mocaer E, Poignant J-C, et al. Effects of tianeptine on spontaneous alternation, simple and concurrent spatial discrimination learning and on alcohol-induced alternation deficits in mice. *Behav Pharmacol* 1991; 2: 37-46.
21. Daoust M, Compagnon P, Legrand E, et al. Tianeptine, a specific serotonin uptake enhancer, decreases ethanol intake in rats. *Alcohol Alcohol* 1992; 27:15-7.
22. File SE, Andrews N, al-Farhan M. Anxiogenic responses of rats on withdrawal from chronic ethanol treatment: effects of tianeptine. *Alcohol Alcohol* 1993; 28:281-6.
23. Beracochea D, Deslandes A, Jaffard R. A comparison between the effects of tianeptine and paroxetine on memory deficits induced by long-term ethanol consumption in mice. *Encephale* 1994; 20:13-6.
24. Mocaer E, Rettori MC, Kamoun A. Pharmacological antidepressive effects and tianeptine-induced 5-Ht uptake increase. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11 (Suppl 2); S32-42.
25. File SE, Andrews N, Zangrossi Jr H. Tianeptine counteracts the anxiogenic effects of benzodiazepine withdrawal, but not those of exposure to cat odour. *Eur Psychiatry* 1993; 8 (Suppl 2): 75s-80s.
26. Fromenty B, Freneaux E, Labbe G, et al. Tianeptine, a new tricyclic antidepressant metabolized by β -oxidation of its heptanoic side chain, inhibits the mitochondrial oxidation of medium and short chain fatty acids in mice. *Biochem Pharmacol* 1989; 38:3743-51.
27. Poirier MF, Galinowski A, Amado-Boccaro I, et al. Effects of tianeptine on attention, memory and psychomotor performance using neuropsychological methods in young healthy volunteers. *Eur Psychiatry* 1993; 8 (Suppl 2): 95s-402s.
28. Ridout F, Hindmarch I. A double-blind placebo-controlled investigation into the effects of tianeptine and mianserin on psychomotor performance and driving skills. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(Suppl 5): 240s.

29. Toon S, Holt BL, Langley SJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic interaction between the antidepressant tianeptine and oxazepam at steady-state. *Psychopharmacology* 1990; 101:226-32.
30. Juvent M, Douchamps J, Delcourt E, et al. Lack of cardiovascular side effects of the new tricyclic antidepressant tianeptine. A double-blind, placebo-controlled study in young healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13:48-57.
31. Sommers DK, Van Wyk M, Synman JR. Changes in the prolactin response to dexfenfluramine following tianeptine treatment. *Med Sci Res* 1997; 2:477-8.
32. Salvadori C, Ward C, Defrance R, et al. The pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine and its main metabolite in healthy humans-influence of alcohol co-administration. *Fundam Clin Pharmacol* 1990; 4:115-25.
33. Royer RJ, Albin H, Barrucand D, et al. Pharmacokinetic and metabolic parameters of tianeptine in healthy volunteers and in populations with risk factors. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11 (Suppl 2):90-6s.
34. Dresse A, Rosen JM, Brems H, et al. Influence of food on tianeptine and its main metabolite kinetics. *J Clin Pharmacol* 1988; 28:1115-9.
35. Grislain L, Gele P, Bertrand M, et al. The metabolic pathways of tianeptine, a new antidepressant, in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 1990; 18:804-8.
36. MocQuard MT, Proust L, Deslandes A, et al. Identification of the enzymes involved in the primary pathways of tianeptine using human in vitro models. *Eur Neuropharmacol* 1998; 8 (Suppl 2):206s.
37. Ansseau M, Wauthy J, von Frenckell R, et al. Gradually increased doses of tianeptine: maximal tolerated dose and linearity of the pharmacokinetics. *An Psiquiatria* 1992; 8 (Suppl 1):56.
38. Riche C. The pharmacokinetics of tianeptine and its MC5 metabolite on repeated dosing in depressed adults, Servier. PMH 1574 01 021; Aug. 1991.
39. Salvadori C, Merdjan H, Brouard R, et al. Tianeptine and its main metabolite. Disposition in chronic renal failure and haemodialysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1990; 4:663-71.
40. Royer RJ, Royer-Morrot MJ, Paille F, et al. Tianeptine and its main metabolite pharmacokinetics in chronic alcoholism and cirrhosis. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 186-91.
41. Carlhant D, Le Garrec J, Guedes Y, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of tianeptine in the elderly. *Drug Invest* 1990; 2:167-72.
42. Demotes-Mainard F, Galley P, Manciet G, et al. Pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine at steady state in the elderly. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:174-8.
43. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine, a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs* 2001; 15:231-59.
44. Cassano GB, Heinze G, Loo H, et al. A double-blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment

- of major depressive episodes. *Eur Psychiatry* 1996; 11:254-9.
45. Costa Silva JA, Ruschel SI, Caetano D, et al. Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes. *Neuropsychobiology* 1997; 35: 24-9.
 46. Loo H, Malka R, Defrance R et al. Tianeptine and amitriptyline: controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology* 1988; 19:79-85.
 47. Svestka J, Synek O. Tianeptine versus dosulepine in the treatment of acute depressive disorders. A controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10 (Suppl 3):252-3s.
 48. Paes de Sousa M, Figueira L, Ferreira L, et al. Efficacy and acceptability of tianeptine in the long-term treatment of major depression. Double blind trial: tianeptine vs clomipramine. *Sevier Especialidades Farmaceuticas Lda*, 2000.
 49. Brion S, Audrian S, de Bodinant C. Episodes of severe depression in subjects over 70 years of age. Efficacy and acceptability of tianeptine and mainserine. *Presse Med* 1996; 25:461-8.
 50. Anseau M, Bataille M, Briole G, et al. Controlled comparison of tianeptine, alprazolam and mainserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Hum Psychopharmacol* 1996; 11:293-8.
 51. Guelfi JD, Pichot P, Dreyfus JF. Efficacy of tianeptine in anxious depressed patients: results of a controlled multicenter trial versus amitriptyline. *Neuropsychobiology* 1989; 2:41-8.
 52. Chaby L, Grinsztejn A, Weitzman LL, et al. Anxio-depressive disorder in menopausal and pre-menopausal women. Double blind study of tianeptine versus maprotiline. *Presse Med* 1993; 22:1133-8.
 53. Alby Jm, Ferrei M, Cabanne J, et al. Efficacy of tianeptine (Stablon) for the treatment of major depression and dysthymia with somatic complaints. A comparative study versus fluoxetine (prozac). *Am Psychiatry* 1993; 8:136-44.
 54. Flatus F, Novotny V. Tianeptine for the treatment of major depressive episode: a double-blind study versus fluoxetine. 42nd Czech-Slovak Psychopharmacological Conference, Jesenik Spa, Czech Republic, 2000.
 55. Loo H, Saiz-Ruiz J, Costa-e-Silva JACE, et al. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord* 1999; 56:109-18.
 56. Waintraub L, Septein L, Azoulay P. Efficacy and safety of tianeptine in major depression: evidence from a 3-month controlled clinical trial versus paroxetine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10 (Suppl 2): S51.
 57. Guelfi JD, Bouhassira M, Bonett-Perrin E, et al. Study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients followed in general practice. *Encephale* 1999; 25:265-70.
 58. Raffaitin F. Efficacy and acceptability of tianeptine in the elderly: a review of clinical

- trials. *Eur Psychiatry* 1993;8 (Suppl 2): 117s-24s.
59. Dalery J, Dagens-Lafont V, De Bodinant C. Efficacy of tianeptine vs placebo in the long-term treatment (16.5 months) of unipolar major recurrent depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16:39s-47s.
60. Loo H, Ganry H, Dufour H, et al. Long-term use of tianeptine in 380 depressed patients. *Br J Psychiatry* 1992 Feb; 160 (Suppl 15): 61-5.
61. Rouillon F, Steru L, Wood S. Methodological approaches to the long-term study of antidepressants. *Eur Psychiatry* 1996; 11: 109-15.
62. Malka R, Loo H, Ganry H, et al. Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (Suppl 15):66-71.
63. Invernizzi G, Aguglia E, Bertolino A et al. The efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder: results of a controlled double-blind multicentre study vs. amitriptyline. *Neuropsychobiology* 1994; 30:85-93.
64. Guelfi JD, Dulcire C, Le Moine P, et al. Clinical safety and efficacy of tianeptine in 1,858 depressed patients treated in general practice. *Neuropsychobiology* 1992; 25: 140-8.
65. Ducrocq F. Depression and sexual disorders. *Encephale* 1999; 25: 515-6.
66. Balleyguier C, Sterin D, Ziol M, et al. Acute mixed hepatitis caused by tianeptine (letter). *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20:607-8.
67. Rifflet H, Vuillemin E, Rifflet I, et al. Acute painful and febrile hepatic involvement related to ingestion of tianeptine (letter). *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20:606-7.
68. Delalleau B, Dulcire C, Le-Moine P, et al. Analysis of the side effects of tianeptine. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11(Suppl 2): 83s-9s.
69. Les Laboratoires Servier. Tianeptine prescribing information. Neuilly-sur-Seine, France, 2000.



Tianeptine

*Prokob Poowiboonsuk**

Abstract

Tianeptine is a unique antidepressant with novel mechanism of action. It enhances serotonin re-uptake in the cortex and hippocampus while it reduces stress-induced atrophy of hippocampus. Its effects do not disturb cognitive and psychomotor functions. Tianeptine has no effect on sleep-alertness, cardiovascular system, anticholinergic system and drug addiction.

Tianeptine is rapidly and completely absorbed from GI tract with high level of protein binding. It has a short terminal half-life of 2.5 hrs, without first-pass hepatic metabolism. It is not primarily metabolized by cytochrome P450 system which indicates less drug-drug interaction. This is of particular interest for elderly patients and those with chronic alcoholism.

Tianeptine is as effective as amitriptyline, clomipramine, fluoxetine, sertraline and mianserin.

Data from clinical trials supported tianeptine efficacy in treating major depression, depressed bipolar disorder, dysthymia, adjustment disorder and anxiety in depressive disorder. The tolerability profile of tianeptine is superior to that of tricyclic antidepressant and appears to be similar to that of SSRIs. The adverse effects most commonly reported in tianeptine clinical efficacy trials were nausea, constipation, abdominal pain, headache, dizziness and change in dreaming. However, these effects appear to decrease as the treatment goes by.

The recommended dosage for patients with depression is 37.5 mg/day in 3 divided doses, with meals. **J Psychiatr Assoc Thailand 2002; 47(3) Supplement: S61-S77.**

Key words: tianeptine, antidepressant, SRE