

## Praca kazuistyczna

### Case report

ŁUKASZ ŚWIĘCICKI

## Skuteczność citalopramu w dawce przekraczającej zalecaną maksymalną w leczeniu depresji odpornej na leki – kontynuacja terapii przy użyciu escitalopramu. Opis kazuistyczny

*Efficacy of citalopram in more than maximal dose in drug-resistant depression. The treatment outcome after switching into the escitalopram. Case report*

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### STRESZCZENIE

Opisano przypadek 30-letniego mężczyzny z przewlekłą, oporną na leki depresją, u którego po zastosowaniu (niezgodnie z zaleceniem lekarza) citalopramu w dawce 100 mg na dobę obserwowano pełną, trwałą remisję objawów. Nie obserwowano objawów niepożądanych. Wyniki próby z debryzochiną wykazały, że aktywność izoenzymu CYP2D6 nie odbiegała od przeciętnej dla populacji ogólnej. Po zmianie leczenia na escitalopram, po upływie ok. 2 lat leczenia citalopramem, możliwe było obniżenie dawki do 10 mg/d bez niekorzystnego wpływu na stan psychiczny chorego. W tym przypadku zmiana preparatu racemicznego na preparat składający się tylko z jednego enancjomeru pozwoliła na wyraźne zmniejszenie dawki stosowanego leku.

### SUMMARY

A case report of 30 years white man with chronic, drug-resistant depression, was presented. The condition resolved during treatment with citalopram, 100 mg/day (against medical advise). There was no side effects. Results of debryzochine test show activity of CYP2D6 to be in normal range. After switching into the escitalopram, after two years of citalopram treatment, it would be possible to change the dosing to 10 mg per day, without adverse effects on to the psychiatric status.

---

**Słowa kluczowe:** citalopram, escitalopram, depresja oporna na leki, dawka przekraczająca maksymalną

**Key words:** citalopram, escitalopram, drug-resistant depression, over-maximal dose

---

### WPROWADZENIE

W historii psychofarmakoterapii pojawiała się kilkakrotnie koncepcja stosowania tzw. „megadawek”, to znaczy dawek przekraczających maksymalne zalecane przez producenta (czy też maksymalne uznane za bezpieczne). Jus (7) W wydanym w roku 1960 „Zarysie psychiatrycznej terapii farmakologicznej” powołując się na innych autorów (Kinross-Wright, Ayd) podaje, że stosuje się nie-

kiedy dawki chlorpromazyny do 4000 mg, jednak sam ocenia takie postępowanie jako „niecelowe i mogące stanowić niebezpieczeństwo dla chorego”. Nie udało mi się ustalić skąd w ogóle wziął się w psychiatrii termin „megadawka”. W podstawowych leksykonach i podręcznikach polskich i angielskojęzycznych termin ten w ogóle nie występuje, lub oznacza jedynie stosowanie dużych dawek witamin (w związku z tzw. „koncepcją ortomolekularną” Paulinga). Prawdopodobnie można uznać,

że sam termin „megadawka” jest w odniesieniu do leków psychotropowych używany jedynie zwyczajowo i nie oznacza, jak mógłby sugerować źródłosłów, stosowania dawek 1000 razy większych od zalecanych, a jedynie „większe od maksymalnych”.

W bazie danych Medline można znaleźć około 430 prac opublikowanych w latach 1960-2006, w których użyto terminu „megadose”, są to jednak niemal wyłącznie artykuły poświęcone podawaniu megadawek witamin i różnych preparatów odżywczych. Zidentyfikowano tylko kilka prac dotyczących leczenia chorób psychicznych. Jedną z nich dotyczy stosowania megadawek flufenazyny (3). Autorzy tej pracy stwierdzili skuteczność takiej metody leczenia u 14 chorych na lekooporną schizofrenię. W innej pracy na temat stosowania megadawek neuroleptyków (4), zwraca się uwagę na ryzyko związane z takim postępowaniem, zwłaszcza ryzyko wystąpienia zaburzenia przewodnictwa. Nie znaleziono żadnej pracy poświęconej stosowaniu większych niż maksymalne dawek leków przeciwdepresyjnych, wydaje się, że w odniesieniu do tej grupy leków nie stosowano też nigdy pojęcia „megadawki”. Prezentowany opis dotyczy młodego mężczyzny z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu III (jedyna mania indukowana lekiem przeciwdepresyjnym), który samowolnie i wbrew radom lekarza zaczął przyjmować znacznie większą od zalecanej dawkę citalopramu. Pierwsza część opisu była już przed kilku laty opublikowana w „Psychiatrii Polskiej” (12), obecnie przedstawiono historię dalszego leczenia tego samego pacjenta po zmianie leku z citalopramu na escitalopram.

## OPIS PRZYPADKU

Chory jest obecnie 33-letnim mężczyzną, kawalerem, ze średnim wykształceniem, pracuje jako rolnik, ma własne gospodarstwo. Wywiad rodzinny – w rodzinie nie występowały zaburzenia psychiczne. Pacjent nigdy nie chorował somatycznie, zawsze był we własnej opinii „bardzo zdrowy i odporny”. Nie nadużywa alkoholu. Papierosy pali okazjonalnie. Nie przyjmuje substancji psychoaktywnych. Pierwsza depresja wystąpiła w wieku 24 lat, zdaniem chorego nie poprzedzały jej żadne czynniki, które mogłyby wiązać z wystąpieniem choroby, nie nastąpiły też żadne istotne zmiany w jego życiu. „Z dnia na dzień” stał się smutny, zniechęcony, nie miał siły do pracy, czuł się chory, izolował się od ludzi. Nie występowały zaburzenia snu, ape-

tyt był trochę zwiększony. Nie występowały myśli samobójcze, ani rezygnacyjne. Psychiatra, który badał wówczas pacjenta rozpoznał depresję i zlecił imipraminę. Po ok. 4 tygodniach nastąpiła wyraźna poprawa, a potem ustąpienie objawów. Chory odstawił imipraminę nie konsultując się z lekarzem. Po 3-4 miesiącach wystąpił nawrót choroby, objawy były takie same jak poprzednio. Ponowne leczenie imipraminą, a następnie pełne kuracje maprotyliną, moklobemidem, dibenzepiną, amitryptyliną i fluwoksaminą nie przyniosły efektu. Pacjent został skierowany do szpitala. Leczony z dobrym skutkiem paroksetyną, uzyskano remisję. Mimo kontynuacji leczenia w niezminionej dawce (60 mg/d) po 8 miesiącach nastąpił nawrót depresji. Obraz depresji tak jak poprzednio - depresja prosta, bez myśli samobójczych, bez zaburzeń snu. Dominowały zniechęcenie, znaczny spadek aktywności, przygnębienie. Kolejne kuracje klomipraminą, klomipraminą i maprotyliną, wenlafaksyną, wenlafaksyną i dezypraminą, fluwoksaminą i wenlafaksyną, tianeptyną - bez efektu. Podczas leczenia wenlafaksyną nastąpiła zmiana fazy na maniakałną. Chory w podwyższonym nastroju i napędzie, wielomówny, głośny, wulgarny, ujawniał nastawienia prześladowcze o charakterze urojeniowym, wszystko go gniewało i drażniło. Był niekrytyczny w stosunku do swojego stanu. Ponownie skierowany do szpitala. Po leczeniu perazyną i amidem kwasu walproinowego zaobserwowano szybką poprawę, a następnie zmianę fazy na depresyjną. W dotychczasowej historii choroby pacjenta był to jedyny epizod maniakałny, pozostający niewątpliwie w związku (przynajmniej czasowym) z zastosowaniem dużej dawki wenlafaksyny. Kolejna depresja, o przebiegu typowym dla chorego, była leczona mirtazapiną, sertralina, mirtazapiną i sertralina, wenlafaksyną, fluoksetyną, a następnie fluoksetyną i imipraminą. Wszystkie leki stosowano w dawkach zbliżonych do maksymalnych, także w kuracjach skojarzonych, tolerancja była zawsze bardzo dobra, pacjent nie zgłaszał żadnych objawów niepożądanych, także wtedy gdy był o nie szczegółowo pytany. Od czasu ostatniego wypisu ze szpitala przez cały czas przyjmował dodatkowo na początku amid kwasu walproinowego, a następnie karbamazepinę jako leczenie profilaktyczne. Nigdy nie stosowano leczenia węglanem litu, nie było przeciwwskazań do takiej kuracji, ale pacjent nie zgadzał się na nią ze względu na uciążliwość związaną z badaniem poziomu litu we krwi. Ze względu na nieskuteczność licznych kuracji ponownie skierowany do szpitala. W szpitalu rozpoczęto ku-

rację citalopramem w dawce 40 mg/d uzyskując wyraźną poprawę. Po wypisie stan się nieco pogorszył, w porozumieniu z lekarzem pacjent zwiększył dawkę leku do maksymalnej zalecanej (60 mg/d), przez cały czas przyjmował ponadto karbamazepinę w dawce 400 mg/d. Stan psychiczny chorego był lepszy niż przed hospitalizacją, nie udało się jednak osiągnąć remisji. Pacjent czuł się „przymulony”, „bezmyślny”, miał trudności w mobilizacji do pracy, unikał ludzi. Ponieważ stan ten pacjent mimo to oceniał jako „lepszy od wszystkiego co było przedtem” kurację citalopramem w dawce 60 mg/d kontynuowano przez kolejne 7 miesięcy. Wiosną 2001 r. chory znów poczuł się nieco gorzej i bez konsultacji z lekarzem, a nawet wbrew jego wcześniejszym wyraźnym ostrzeżeniom, zwiększył dawkę citalopramu do 90 mg/d. Po tygodniu stosowania tej dawki poczuł się znacznie lepiej, a w ciągu kolejnych dni całkowicie dobrze. Tolerancja leku była bardzo dobra. Na zlecenie lekarza pacjent zmniejszył dawkę do 60 mg/d, wkrótce jednak znów poczuł się źle i ponownie zwiększył dawkę do 90 mg/d. Po trzech miesiącach stosowania leku w tej dawce poczuł się nieco gorzej, zwiększył dawkę ponownie do 100 mg/d. Przez następne dwa lata pacjent przyjmował citalopram w podobnej dawce. Równocześnie przez cały czas przyjmował również karbamazepinę w dawce 400 mg/d. Starał się ją zmniejszać zawsze jeśli czuł się stabilnie lepiej (ze względu na duży koszt leczenia), ale zwykle po upływie 2-3 tygodni ponownie musiał zwiększać dawkę z powodu pogorszenia nastroju. Jesienią ubiegłego roku lekarz prowadzący podjął decyzję o próbie zmiany leku na escitalopram, wiążąc z taką zmianą nadzieję na możliwość obniżenia dawki. Początkowo pacjent otrzymywał escitalopram w dawce 20 mg/d. Ponieważ czuł się zupełnie dobrze dawkę obniżano stopniowo do 10 mg/d. Od około 9 miesięcy pacjent przyjmuje 5-10 mg escitalopramu na dobę, a jego stan jest niemal całkowicie wyrównany, choć zdarzają się kilkudniowe okresy niewielkiego pogorszenia nastroju.

W dotychczasowej historii choroby jest to najdłuższy i najbardziej stabilny okres remisji umożliwiający pacjentowi pełną aktywność zawodową i społeczną. W ciągu ostatniego roku pacjent ożenił się i został ojcem. Tolerancja leku jest bardzo dobra, nie stwierdzono odchyień w powtarzanych okresowo kontrolnych badaniach krwi, ani w badaniu ekg. Wykonano także próbę z debryzochiną (pomiar poziomu metabolitów

debryzochiny w moczu pochodzącym z 8 godzinnej zbiórki po odstawieniu na kilka dni citalopramu) w celu oceny aktywności enzymu CYP2D6. Wbrew oczekiwaniom okazało się, że aktywność ta nie odbiega od przeciętnej stwierdzonej w populacji ogólnej.

## OMÓWIENIE

Citalopram jest lekiem ocenianym jako bezpieczny i dobrze tolerowany (8), w piśmiennictwie nie ma jednak żadnych danych dotyczących stosowania dawek powyżej 60 mg/d, danymi takimi nie dysponuje także firma produkująca lek. Z drugiej strony opisano przypadek wystąpienia poważnej bradykardii (<40/min) związanej z podawaniem citalopramu w dawce 20 mg/d (6). Citalopram może także wchodzić w istotne klinicznie interakcje z takimi lekami jak lewomepromazyna, imipramina i dezypramina (5). Tak więc, pomimo iż autorzy badań dotyczących farmakokinetyki leku (10) zwracają uwagę, że w przypadku citalopramu „zachodzą znaczne międzyosobnicze różnice pod względem poziomu leku w surowicy krwi”, a dawka optymalna powinna być „dobierana indywidualnie”, z pewnością nie można doradzać przekraczania dawek zbadanych jako bezpieczne. Opisany pacjent zaczął przyjmować przekraczającą maksymalną dawkę citalopramu wbrew opinii lekarza, jednak skutki tego postępowania okazały się dla niego korzystne. Mimo to, po wejściu na rynek escitalopramu i pojawieniu się doniesień, zgodnie z którymi lek ten miałby być skuteczniejszy nie tylko od innych przedstawicieli grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) (2), ale także od swojego racemicznego leku macierzystego citalopramu (9), lekarz prowadzący postanowił podjąć próbę zmiany leczenia na escitalopram mając nadzieję na możliwość zmniejszenia dawki leku. Dane na temat farmakologii enancjomerów citalopramu (R i S) (11) wskazują, że escitalopram może wiązać się z dwoma miejscami dla transportera serotoniny, a przez to działać silniej niż R-citalopram lub mieszanka racemiczna. Na właściwy dobór dawki escitalopramu u chorych na depresję wskazują wyniki badań klinicznych (1). Dalszy przebieg kliniczny rzeczywiście potwierdził słuszność podjętej decyzji, obecnie stabilny stan psychiczny chorego utrzymuje się mimo stosowania standardowej dawki leku.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bech P., Andersen H.F., Wade A. Effective dose of escitalopram in moderate versus severe DSM-IV major depression. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 128-134.
2. Boulenger J.P., Huusom A.K., Florea I., Baekdal T., Sarchiapone M. A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 1331-1341.
3. Dencker S.J., Enoksson P., Johansson R., Lundin L., Malm U. Late (4-8 years) outcome of treatment with megadoses of fluphenazine enanthate in drug refractory schizophrenics. *Acta Psychiat Scand* 1981; 63: 1-12.
4. Gourion D., Spadone C. Use of high-dose antipsychotic drugs. *Ev Psychiatr* 2002; 67: 184-199.
5. Gram L.F., Hansen M.G., Sindrup S.H., Broesen K., Poulsen J.H., Aaes-Jorgensen T., Overo K.F. Citalopram: interaction studies with levomepromazine, imipramine, and lithium. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 18-24.
6. Isbister G.K., Prior F.H., Foy A. Citalopram-induced bradycardia and presyncope. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 552-555.
7. Jus A. Zarys psychiatrycznej terapii farmakologicznej. PZWL Warszawa 1960; s. 56.
8. Keller M.B. Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 896-908.
9. Kennedy S.H., Andersen H.F., Lam R.W. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 122-131.
10. Leionen E., Lepola U., Koponen H., Kinnunen I. The effect of age and concomitant treatment with other psychoactive drugs on serum concentrations of citalopram measured with a nonenantioselective method. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 111-117.
11. Sanchez C. The pharmacology of citalopram enantiomers: the antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99: 91-95.
12. Święcicki Ł. Skuteczność citalopramu w dawce przewyższającej zalecaną maksymalną w leczeniu depresji opornej na leki. *Psychiat Pol* 2003; 37: 839-844.

---

*Autor artykułu korzystał z jednorazowego stypendium wyjazdowego fundowanego przez producenta citalopramu i escitalopramu – firmę Lundbeck.*

*Fragment doniesienia dotyczący stosowania dawki citalopramu większej niż zalecana maksymalna (ze zmianami stylistycznymi i uaktualnieniami) był już publikowany w Psychiatrii Polskiej w roku 2003.*

---

*Adres korespondencyjny:*

*Łukasz Święcicki*

*Instytut Psychiatrii i Neurologii*

*Al. Sobieskiego 9*

*02-957 Warszawa*

*e-mail: swiecick@ipin.edu.pl, tel. (022) 45 82 522*

---