

Małgorzata Rzewuska

TOLERANCJA I BEZPIECZEŃSTWO ESCITALOPRAMU

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Dysponujemy obecnie wieloma lekami przeciwdepresyjnymi (LPD) o różnych mechanizmach działania. Powstałe możliwości zmiany lub łączenia leków, zwiększają szansę na skuteczne opanowywanie objawów depresji. Wciąż jednak leczenie poważnie utrudniają działania niepożądane leków. Są one najważniejszą przyczyną przerywania przez pacjentów leczenia. W nawracających zaburzeniach depresyjnych leki przeciwdepresyjne stosuje się długo, przez kilka miesięcy, przy czym wiele przemawia za tym, że skuteczne leczenie podtrzymujące należy prowadzić przy użyciu takich samych dawek, jak w okresie fazy depresyjnej. Redukcja dawki leku przeciwdepresyjnego poniżej minimalnej skutecznej dawki wiąże się z ryzykiem nawrotu zaburzeń. Wielu chorych zmniejsza samowolnie dawkę leku, jeszcze liczniejsza grupa pacjentów bierze leki nieregularnie.

Dlatego też coraz więcej uwagi poświęca się tym działaniom niepożądanym leków, które upośledzają codzienną sprawność. Do objawów często występujących po lekach przeciwdepresyjnych, które zniechęcają do przyjmowania leków pacjenci zaliczają: senność, ospałość, niepokój, zaburzenia funkcji seksualnych, tycie, nudności. Dlatego też prowadzi się duże badania leków ukierunkowane na ocenę różnic w działaniach niepożądanych, a równocześnie trwają poszukiwania leków, które byłyby lepiej tolerowane od dotychczas dostępnych. Znaczny postęp w leczeniu depresji dokonał się dzięki wprowadzeniu leków pozbawionych nasilonego działania cholinolitycznego (jednej z podstawowych wad leków trójpierścieniowych), z których pierwszymi były leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI). Mija 15 lat od wprowadzenia leków tej grupy. Badania w tym okresie pozwoliły na dobre poznanie ich działania klinicznego, interakcji lekowych, a także dokładniejsze ustalenie wskazań, obejmujących obecnie nie tylko depresję, ale i zaburzenia lękowe.

Wiele leków psychotropowych jest racemiczną mieszaniną prawo (+) i lewo (–) skrętnych stereoizomerów, zwanych enancjomerami. Okazało się, że enancjomery mogą się istotnie różnić między sobą pod względem właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych, działania klinicznego i powodowania objawów niepożądanych (3).

Teoretycznie, stosowanie stereoizomeru działającego korzystniej (np. o większej skuteczności lub lepiej tolerowanego) powinno wiązać się z większą efektywnością

(stosunek korzyści do działań niepożądanych) leku. Wiele leków przeciwdepresyjnych (wszystkie SSRI, SNRI, reboksetyna, mianseryna, trimipramina) ma formę izomeryczną.

Wszystkie SSRI mają strukturę chiralną, przy czym preparaty citalopramu, fluoksetyny i fluwoksaminy są mieszaninami racemicznymi, pozostałych (escitalopram, paroksetyna, sertralina) są enancjomerami (26).

Różnice pomiędzy stereoisomerami mogą także wpływać na odmienne ryzyko interakcji, toksyczności leków i ich metabolitów, a także wyrównywać różnice wynikające z osobniczych zaburzeń tempa metabolizmu (1).

Postacie lewo- i prawoskrętne często różnią się między sobą powinowactwem do receptorów oraz wpływem na izoenzymy cytochromu P-450. Na przykład enancjomery fluoksetyny i lewoskrętny stereoisomer norfluoksetyny (głównego metabolitu leku) w takim samym stopniu hamują wychwyt zwrotny serotoniny, ale różnią się okresem półtrwania i wpływem na aktywność izoenzymów cytochromu P-450. Prawoskrętny izomer fluoksetyny wiąże się z receptorem 5HT_{2C} i powoduje wydłużenie czasu QT w ekg (41).

Citalopram jest mieszaniną enancjomerów, które nie wchodzą ze sobą w interakcje farmakokinetyczne. Izomer lewoskrętny jest wprowadzany do leczenia jako samodzielny lek – escitalopram. Różni się on od citalopramu bardziej wybiórczym działaniem hamującym wychwyt serotoniny i słabszym powinowactwem do receptorów histaminowych. Silniejsze hamowanie wychwytu serotoniny przez escitalopram jest tłumaczone tym, że wiąże on transporter serotoniny w miejscach pierwotnych i allosterycznych, co powoduje stałą, a nie przerywaną blokadę. Izomer prawoskrętny R-citalopram częściowo odwraca wpływ escitalopramu na transporter serotoniny (39). W badaniach przedklinicznych u zwierząt potwierdzono większe stężenie serotoniny w korze czołowej pod wpływem escitalopramu (niż po citalopramie). Udokumentowano także osłabienie działania escitalopramu w badaniach molekularnych (zmniejszenie stężenia serotoniny w korze przedczołowej) przez R-citalopram. Za tym działaniem przemawiają także badania behawioralne przeprowadzone u zwierząt (34).

Dane te nasuwają przypuszczenie, że escitalopram powinien być bardziej skuteczny, niż citalopram.

Farmakologia escitalopramu

Spośród SSRI citalopram i escitalopram wyróżnia najbardziej selektywne działanie na wychwyt zwrotny serotoniny. Różnice powinowactwa SSRI do transporterów neuroprzebieżnictwa przedstawiono w tabeli 1.

Porównanie escitalopramu i innych SSRI pod względem powinowactwa do transporterów dopaminy i noradrenaliny oraz w stosunku serotoniny wykazuje, że escitalopram cechuje największa z wszystkich leków z grupy SSRI (włącznie z citalopramem) selektywność wpływu na neuroprzebieżnictwo serotonergiczne (26).

Główny metabolit escitalopramu także cechuje wybiórcze działanie serotonergiczne (17).

Tabela 1. Powinowactwo K_i (nM) do transporterów 5-HT, NA lub DA u człowieka, uzyskanych z preparatów błony komórek wykazujących ekspresję tych transporterów (na podstawie Owen i wsp., 2001)

Lek	Powinowactwo do transporterów monoamin u człowieka				
	K_i (nM)			Stosunek	
	5-HT	NA	DA	NA/5-HT	DA/5-HT
Escitalopram	1,1	7 841	27 410	7 100	25 000
Citalopram	1,6	6 190	16 540	3 900	10 000
R-citalopram	36	12 270	18 720	340	520
Sertralina	0,26	714	22	2 700	85
Fluwoksamina	2,3	1 427	16 790	620	7 300
Fluoksetyna	1,1	599	3 764	540	3 400
Paroksetyna	0,1	45	268	450	2 700

Właściwości farmakologiczne

Wykazano, że ogólne właściwości farmakologiczne, farmakokinetyczne i toksykologiczne escitalopramu są takie same jak citalopramu (21). Citalopram nie upośledza funkcji poznawczych. Nie powoduje uzależnienia. Ani escitalopram, ani jego metabolity nie wykazały szkodliwego działania w badaniach toksyczności u zwierząt nawet przy stosowaniu dawek kilkakrotnie przekraczających leczniczą. Escitalopram w bardzo niewielkim stopniu wpływa na przewodnictwo w mięśniu sercowym. Nie stwierdzono częstszego występowania po escitalopramie wad wrodzonych.

Ponieważ escitalopram i R-enancjomer nie ulegają konwersji, właściwości farmakokinetyczne escitalopramu można określić na podstawie danych dla citalopramu (21).

Farmakokinetyka

Dane farmakokinetyczne citalopramu i escitalopramu przedstawiono w tabeli 2.

Obydwa leki wchłaniają się dobrze, niezależnie od tego, czy zostały przyjęte z posiłkiem lub bez. Stężenie obydwu leków we krwi jest proporcjonalne do dawki (liniowa farmakokinetyka).

Tabela 2. Dane farmakokinetyczne citalopramu i escitalopramu (za Nemeroff, 2003)

	Citalopram	Escitalopram
Okres półtrwania w godz.	35	27–32
T _{max} w godz.	4	5
Wiązanie z białkami w %	80	56

Średnie stężenie w surowicy po podaniu dawki 10 mg wynosi ok. 50 nM.

Dostępność biologiczna escitalopramu i citalopramu jest podobna (80%), efekt pierwszego przejścia jest ograniczony. Pozorna objętość dystrybucji wynosi 12–26 l/kg. Escitalopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami w 50–80% (15). Escitalopram i jego metabolity są wydalane głównie z moczem. Okres półtrwania eliminacji wynosi ok. 30 h, a klirens 0,6 l/min. (21).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach chorych

Dane o farmakokinetyce escitalopramu w szczególnych grupach chorych można ekstrapolować z badań citalopramu (21). Wykazano wydłużenie okresu biologicznego półtrwania citalopramu do ok. 50 godzin (25) oraz zmniejszenie klirensu (o ok. 15%) u osób w podeszłym wieku i u chorych z niewydolnością nerek. Aczkolwiek u chorych w podeszłym wieku stosuje się niezmienną dawkę początkową (20 mg) nie należy u tych osób przekraczać dobowej dawki 40 mg. U osób z uszkodzeniem wątroby okres biologicznego półtrwania citalopramu wydłuża się (średnia wyniosła 83,4 h), a klirens obniża do 35%. Dlatego u chorych z uszkodzeniem wątroby nie zaleca się dawek citalopramu przekraczających 20 mg w ciągu doby.

Także okres półtrwania escitalopramu w podeszłym wieku wydłuża się do 39 h, a klirens zmniejsza (do 0,35 l/min).

U chorych z upośledzeniem czynności nerek, wątroby i w podeszłym wieku należy stosować escitalopram w dawce 10 mg/dz.

Metabolizm

Escitalopram jest metabolizowany przy jednoczesnym udziale izoenzymów cytochromu P450: 3A4, 2C19 i 2D6 do demetyloescitalopramu, a następnie demetylowany przez CYP2D6 do didemetyloescitalopramu (35).

Zidentyfikowano osoby o wolnym metabolizmie związanym z CYP2C19, ale mało prawdopodobny jest wpływ różnicy polimorfizmu genetycznego na farmakokinetykę escitalopramu (35).

Tabela 3. Wpływ różnych SSRI na enzymy CYP 450 (Bazire, 2003)

	1A2	2D6	2C9/10	2C/9	3A3/4
Citalopram	±	++	±	±	±
Escitalopram	±	++	±	±	±
Fluoksetyna	±	+++	+++	++	+
Fluwoksamina	+++	±	–	+++	++
Paroksetyna	±	+++	±	±	±
Sertralina	±	+	±	±	±

± minimalny (<20%)

++ wyraźny (50–150%)

+ średni (20–50%)

+++ znaczny (>150%)

Escitalopram (podobnie jak citalopram) cechuje niski potencjał interakcji przy udziale systemu enzymatycznego cytochromu P450 (35).

Zarówno escitalopram, jak i główny jego metabolit są słabymi inhibitorami enzymów wątrobowych. Nie wykazano, aby łączne stosowanie escitalopramu z innymi lekami wiązało się z wystąpieniem istotnych klinicznie interakcji. Dotyczy to zarówno leków metabolizowanych przy udziale CYP1A2 (np. klomipramina, teofilina), CYP2C9 (warfaryna), i 2C19 (imipramina), CYP2D6 (sparteina, amitryptylina), a także metabolizowanych i hamowanych przez CYP3A4 (karbamazepina, trazodonem, ritonawirem).

Wykazano, że hamowanie izoenzymu CYP2D6 przez citalopram wiąże się z działaniem enancjomeru prawoskrętnego, a nie S-citalopramu (35). Należy jednak rozważyć dostosowanie dawek przy równoczesnym z escitalopramem zalecaniem leków, których zwiększenie stężenia wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych metabolizowanych przez CYP2D6 (jak np. metoprolol, propafenon, fluanizon, dezipramina, klomipramina, nortryptylina, haloperidol, risperidon, tioridazyna).

Analogicznie do citalopramu stosowanie escitalopramu z lekami hamującymi izoenzym 2C19 (jak np. omeprazol czy cimetydyna) może wiązać się ze zwiększeniem stężenia escitalopramu (4). Stwierdzono nieznaczne zwiększenie stężenia citalopramu przy równoczesnym leczeniu cimetydyną, lewomepromazyną, fluwoksamina (19). Oceniano działania niepożądane citalopramu u 4 168 leczonych, którzy równocześnie cierpieli na choroby somatyczne i przyjmowali inne leki. Nie stwierdzono interakcji citalopramu z lekami ordynowanymi w schorzeniach układu krążenia (m.in. z digoksyną i warfaryną) i przeciwreumatycznymi.

Ryzyko zespołu serotonergicznego

Ryzyko wystąpienia zespołu serotonergicznego, zwłaszcza podczas równoczesnego stosowania innych leków o działaniu serotonergicznym, wiąże się z podstawowym mechanizmem działania escitalopramu.

Podobnie, jak w przypadku citalopramu kojarzenie escitalopramu z lekami hamującymi aktywność monoaminooksydaz jest niedopuszczalne. Escitalopram można zacząć stosować po upływie 14 dni od stosowania IMAO i co najmniej dobę po odstawieniu moklobemidu. Nie wolno stosować escitalopramu łącznie z innymi SSRI, klomipramina, sumatriptanem (19).

Objawy odstawienia

Do najczęstszych objawów związanych z przerwaniem stosowania SSRI należą dysforie i pobudzenie. Nie obserwowano nasilonych objawów po odstawieniu citalopramu (22, 25).

Badania nad występowaniem objawów odstawiennych w skali Rosenbauma (DESS), po przerwaniu stosowania escitalopramu (do 20 mg/dz) i paroksetyny (20 mg/dz) w fobii społecznej i wenlafaksyny (w depresjach) (18, 23, 24) wykazały

(niezależnie od podstawowej choroby) istotnie rzadsze występowanie objawów po odstawieniu escitalopramu, niż po przerwaniu leczenia paroksetyną i wenlafaksyną.

Działania niepożądane

Przeprowadzono kilka dużych badań krótkoterminowych wieloośrodkowych, w których porównywano wyniki leczenia depresji escitalopramem, citalopramem, wenlafaksyną i placebo. Dwa z nich (20, 36, 37) prowadzono u chorych leczonych w opiece podstawowej, (z udziałem 845 pacjentów), dwa w leczeniu specjalistycznym (u 485 i 96 chorych) (6, 7). Wyniki tych badań oceniono także w metaanalizie (13). U części chorych badania wydłużono do 24, 36 i 52 tygodni (9, 12, 28). W dwóch badaniach oceniono wyniki stosowania w próbie otwartej escitalopramu w lęku uogólnionym (11) i w porównaniu do paroksetyny w fobii społecznej (18). Pod względem skuteczności, zarówno w depresjach, jak i zaburzeniach lękowych escitalopram przewyższał nie tylko placebo, ale i leki, z którymi był porównywany (33).

We wszystkich przeprowadzonych badaniach oceniano także działania niepożądane, które powodowały przerwanie leczenia oraz rodzaj, liczbę i nasilenie objawów niepożądanych.

Dotychczas nie dysponujemy wynikami wieloletnich naturalistycznych obserwacji chorych, w których stosowano by escitalopram. Jednak racemat citalopramu jest stosowany od 1989 roku i leczono nim do końca 2003 roku już ponad 60 milionów chorych, w tym objęto badaniami otwartymi z kontrolą placebo i lekami referencyjnymi (TLPD, innymi SSRI, mianseryną, maprotyliną, wenlafaksyną) ponad 15 tysięcy pacjentów.

Objawy niepożądane citalopramu

W badaniach, w których porównywano citalopram u 1063 leczonych z placebo, wykazano, że leczeniu towarzyszą częściej, niż u nieleczonych słabo lub średnio nasilone: suchość w ustach, nudności, senność (25). W tej grupie 16% chorych, w porównaniu do 8% (spośród 446 osób) biorących placebo, przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. W dwóch badaniach długotrwałych objawy niepożądane były przyczyną przerwania leczenia u 5,6% (24 z 430) osób po citalopramie i u 5,5% (12 z 217) po placebo.

Znużenie, bezsenność i potliwość częściej występowały podczas stosowania większych dawek (40–60 mg), inne działania (np. nudności, biegunki, drżenia) nie zależały od stosowanej dawki citalopramu.

Wśród poważnych działań niepożądanych, w danych zgromadzonych z badań klinicznych, nie było istotnej różnicy pomiędzy lekiem i placebo. Dotyczyło to także śmiertelności (1,06/100 w porównaniu do 3,35/100 po placebo).

Porównanie krótkoterminowych badań leczenia depresji z citalopramem i innymi inhibitorami wychwytu serotoniny (fluoksetyną, fluwoksaminą, paroksetyną, sertralina) wykazało istotnie częstsze występowanie nudności po fluwoksaminie

(19) oraz zaburzeń funkcji seksualnych po paroksetynie (38) i podobny odsetek kuracji przerwanych z powodu działań niepożądanych.

Badania, w których porównywano citalopram z lekami trójpierścieniowymi wskazują na częstsze zaporcia i inne objawy antycholinergiczne (suchość w ustach, zawroty głowy) oraz spadki ciśnienia krwi po TLPD, oraz częstsze bóle głowy i nudności po citalopramie. Wśród leczonych TLPD odsetek przerwanych kuracji krótkotrwałych był o 40% większy, a także znaczniejszy w leczeniu długotrwałym (6,8% po TLPD, 5,6% po citalopramie).

U osób w wieku powyżej 60 r.ż. (1346 leczonych citalopramem, 545 przyjmujących placebo) częściej notowano takie działania uboczne, jak: bóle głowy, nudności, senność, potliwość, drżenia. Także odsetek przerwanych kuracji był większy (15%) niż u chorych młodszych. Citalopram powoduje u osób w starszym wieku rzadziej niż TLPD działanie cholinolityczne i ortostatyczne spadki ciśnienia krwi. Nie wykazano, aby stosowanie citalopramu wiązało się z istotnym ryzykiem wystąpienia drgawek, zaburzeń pozapiramidowych, działań niepożądanych w układzie krążenia.

Ponieważ u psów w badaniach przedklinicznych stwierdzono duże stężenie metabolitu wpływającego na serce (27), dobrze zbadano czynność bioelektryczną serca u osób leczonych citalopramem. W 40 próbach klinicznych, u 1789 pacjentów kontrolowano zapis ekg. Jedyne obserwowane działanie dotyczyło spowolnienia akcji serca o 4–8 uderzeń tętna/min., bradykardię stwierdzono u poniżej 1% leczonych. Nie opisano (w populacji 19.000 ocenianych w badaniach ani wśród 30 mln. leczonych do 1997 roku) arytmii, ani wydłużenia czasu QT. Także po przedawkowaniu citalopram nie powodował działania arytmogennego (10).

W badaniach krótkotrwałych wpływ na ciśnienie (skurczowe i rozkurczowe) i tętno citalopramu i placebo były porównywalne. Wpływ na tętno był istotnie słabszy (u 0,4% leczonych) w porównaniu do TLPD (u 5,8% chorych). Nie stwierdzono różnic pomiędzy wpływem na tętno citalopramu i innych leków z grupy SSRI.

Wyniki badań laboratoryjnych u osób leczonych citalopramem i biorących placebo nie różniły się.

Przedawkowanie citalopramu

W przypadku przedawkowania, citalopram, podobnie jak inne leki z grupy SSRI, jest bezpieczniejszy niż TLPD. W badaniach klinicznych 15 pacjentów w jednorazowej dawce pobrało lek w dawce 2000 mg, żaden z nich nie zmarł. Występowały u tych chorych nudności, senność, tachykardia. U chorych, którzy wzięli citalopram i benzodiazepiny wystąpiła utrata świadomości.

Od 1993 do 1997 r. w rejestrze szwedzkim (29) odnotowano 94 przypadki, w których chorzy przekroczyli dawki (od 140 do 5200 mg). Dawki przekraczające 600 mg powodowały nudności, zawroty głowy, tachykardię, drżenia, senność. Większe dawki powodowały drgawki i tachykardię, ale nie odnotowano arytmii ani zgonów. Grundemar i in. (14) opisali przedawkowanie citalopramu przez 5 chorych, którzy przyjęli dawki ponad 5200 mg. U czterech z nich wystąpiły

uogólnione drgawki, u wszystkich czas QT przekroczył 450 msek, u 4 wystąpiła niemiaryowość zatokowa. Stężenie poziomu citalopramu we krwi było 40–350 razy większe (4 290–35 000 nmol/L) od odpowiadającego dawkom terapeutycznym. U wszystkich pięciu chorych objawy zatrucia ustąpiły bez następstw.

Baldwin i Johnson (2) podsumowali dane z publikacji o przedawkowaniu citalopramu, zażytego wraz z innymi lekami. U niektórych chorych wystąpiły drgawki, śpiączka, senność, amnezja, hiperwentylacja, sinica, u dwóch chorych tachykardia zatokowa, zlewne poty, nudności.

Öström i wsp. (26) opisali 6 prób samobójczych przez przedawkowanie citalopramu (od 840 do 3 920 mg), w pięciu z nich chorzy przyjęli leki sedatywne i alkohol. Jeden chory zmarł.

Dane te przemawiają za względnym bezpieczeństwem citalopramu, jeśli jest jedynym przyjętym środkiem. Jednak, gdy chorzy mają dostęp do innych leków, ryzyko poważnego zatrucia i zgonu zwiększa się.

Kuracje przerwane z powodu działań niepożądanych

Odsetek osób, które nie ukończyły prób klinicznych z powodu działań niepożądanych w grupie leczonych escitalopramem ($n = 712$) i citalopramem ($n = 408$) był zbliżony (5,8 i 5,6%) i niski, chociaż większy, niż w grupie ($n = 589$) otrzymujących placebo (2,2%).

Z porównań przerwanych badań, z uwzględnieniem wielkości dawek leków, wynika, że odsetek osób, które nie ukończyły leczenia z powodu działań niepożądanych wśród przyjmujących 20 mg escitalopramu był zbliżony do leczonych 40 mg citalopramu i 20 mg paroksetyny, i większy, niż w grupie osób, które brały citalopram w dawce 10 mg (6, 14). Istotnie mniej kuracji przerwano z powodu działań niepożądanych u leczonych escitalopramem (20 mg/dz), niż wenlafaksyną (225 mg/dz) (6) (tabela 4).

Objawy niepożądane u chorych leczonych escitalopramem w dawce 10 mg

Colonna i in. (9) oceniali wyniki stosowania escitalopramu w ciągu 24 tyg. leczenia. Stosowano escitalopram w dawce 10 mg ($n = 250$) lub citalopram 20 mg/dz ($n = 259$) u chorych w depresji.

W grupie leczonych escitalopramem istotnie mniej chorych przerwało leczenie. Działania niepożądane były przyczyną przerwania stosowania citalopramu u 18, a escitalopramu u 10 chorych. Odsetek działań niepożądanych obu porównywanych leków przedstawia tabela 5.

Objawy niepożądane u chorych leczonych escitalopramem stosowanym w dawce 10–20 mg

W podwójnie ślepej próbie u 300 chorych losowo dobranych w badaniu międzynarodowym (37) porównywano tolerancję escitalopramu (w dawce 10 mg/24 h) i placebo. Obserwowano istotną różnicę dotyczącą wystąpienia nudności w początkowych 2 tygodniach leczenia (u 17 ze 191 chorych, u 7 spośród 189 biorących

Tabela 4. Odsetek przerwanych kuracji z powodu działań niepożądanych escitalopramu i citalopramu

Autor	Czas trwania badania	Lek, dawka	Liczba pacjentów	Odsetek drop-out
Nemeroff, 2003	do 6 tyg.	CIT 10–60 mg PLA	1063 446	16 8
Hakkarainen i in., 2001 N = 1709	4–8 tyg.	ESC CIT PLA	712 408 589	5,8 5,6 2,2
Reines, Leopola, Loft, 2002 N = 471	8 tyg.	ESC 10 mg CIT 20 mg PLA	155 160 154	3 4 3
Burke, Gergel, Bose, 2002 N = 491	8 tyg.	ESC 10 mg ESC 20 mg CIT 40 mg PLA	119 125 125 122	4,2 10,4 8,8 2,5
Bielski i in., 2003 N = 196	8 tyg.	ESC 20 mg WEN 225 mg	96 100	4 16
Lader i in., 2003 N = 836	12 tyg.	ESC 5 mg ESC 10 mg ESC 20 mg PAR 20 mg PLA	504 504 167 165	5 10 12 14 6
Montgomery i in., 1993	24 tyg.	CIT 20–40 mg PLA	430 217	5,6 5,5
Davidson i in., 2003 N = 526	24 tyg.	ESC 10–20 mg	526	9,9
Colonna i in., 2003 N = 509	24 tyg.	ESC 10 mg CIT 20 mg	250 259	4 6,9
Eriksson, Reines i Wade N = 765	24 tyg. 52 tyg.	ESC ESC	175 590	6 9

Tabela 5. Odsetek działań niepożądanych przy stosowaniu escitalopramu i citalopramu (Colonna i in., 2003)

	Citalopram		Escitalopram	
	N	%	N	%
Chorzy z objawami	131	72	110	64
Nudności	18	10	28	16
Katar	12	7	17	10
Bóle głowy	16	9	12	7
Bóle krzyża	15	8	11	6
Przypadkowe złamania	8	4	10	6
Bronchit	7	4	10	6
Przyrost masy ciała	12	7	2	1

Tabela 6. Objawy niepożądane występujące u ponad 5% leczonych
(Wade i in., 2002)

Objawy niepożądane	Placebo N = 189 (%)	Escitalopram N = 191 (%)
Ogółem liczba chorych z objawami	105 (56)	112 (59)
Bóle głowy	19 (10,1)	23 (12)
Nudności	7 (3,7)	17 (8,9)*
Infekcja dróg oddechowych	11 (5,8)	13 (6,8)
Objawy pseudogrypowe	9 (4,8)	12 (6,3)
Bóle krzyża	10 (5,3)	4 (2,1)
Zaburzenia ejakulacji (M)	0	3 (6,0)

* różnica istotna statystycznie

placebo), potliwości i bezsenności. W ocenianej grupie tylko 3 chorych przerwało leczenie z powodu nudności. Zarówno częstość działań niepożądanych ogółem, jak i częstość innych objawów ubocznych była porównywalna u osób otrzymujących lek i placebo (tabela 6).

Wiele z objawów niepożądanych badacze uznali za niezwiązane z leczeniem. Większość była niezbyt nasiloną. U 70% leczonych nie zmienił się istotnie w okresie badania ciężar ciała, a stwierdzone zmiany masy ciała po escitalopramie i placebo nie różniły się.

Lepola i in. (20) oceniali wyniki badania międzynarodowego, w którym stosowano escitalopram w dawce 10–20 mg/24 h (u 155 pacjentów), citalopram w dawce 20–40 mg/dz (160 pacj.) oraz placebo (154 pacj.). Badaniem objęto chorych depresyjnych leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej. Próba trwała 6 tygodni. Z powodu działań niepożądanych nie ukończyło badania 2,6% otrzymujących placebo, taki sam odsetek otrzymujących escitalopram oraz 3,8% spośród leczonych citalopramem.

Większość działań ubocznych uznano za niezwiązane z leczeniem i nienasilone. U leczonych citalopramem najczęstsze, chociaż zwykle nienasilone i przemijające były nudności. Pozostałe działania niepożądane występowały u mniej niż 10% leczonych (tabela 7). Częściej, niż w grupie placebo u chorych leczonych escitalopramem występowała bezsenność i potliwość, ale działania te nie spowodowały u żadnego z badanych przerwania leczenia (tabela 8).

Inne objawy niepożądane występowały u mniej niż 5% leczonych escitalopramem, nie częściej niż w grupie otrzymujących placebo. Spośród 39 mężczyzn leczonych escitalopramem u dwóch (5%) wystąpiła impotencja. Przyrost masy ciała po placebo wyniósł 0,5 kg i był większy niż po escitalopramie (0,03 kg) i citalopramie (0,04 kg). Nie obserwowano istotnych zmian wyników testów laboratoryjnych, ciśnienia krwi, tętna i w ekg.

Davidson i in. (11) badali wyniki stosowania escitalopramu u 526 chorych z lękiem uogólnionym. Badanie trwające 24 tyg. przeprowadzono w próbie otwartej u chorych, którzy ukończyli 8 tygodniową próbę ślepa kontrolowaną z placebo.

Tabela 7. Objawy niepożądane występujące w badaniu Lepoli i in. (2003), częstsze niż u 5% chorych

Objawy niepożądane (%)	Placebo		Escitalopram		Citalopram	
	N = 154	%	N = 155	%	N = 160	%
Chorzy z obj. niepożądanymi	92	60	108	70	104	65
Nudności	14	9	27	17	23	14
Potliwość	3	2	12	8	9	6
Biegunki	5	3	10	7	12	7
Bezsenność	3	2	10	7	7	4
Senność	2	1	8	5	5	3
Impotencja (% mężczyzn)	0		2	5	0	
Suchość w ustach	2	1	7	5	12	7
Katar	9	6	7	5	11	7

Tabela 8. Objawy niepożądane występujące częściej po escitalopramie niż po placebo (Lepola, Loft, Reines, 2003)

	Placebo		Escitalopram	
	N	%	N	%
Liczba pacjentów	154		155	
Chorzy z obj. niepożądanymi	92	60	108	70
Nudności	14	9	27	17*
Potliwość	3	2	12	8*
Bezsenność	3	2	10	6*

* $p < 0,05$

Stosowano escitalopram w dawce 10–20 mg. Objawy niepożądane były przyczyną przerwania leczenia u 9,9% chorych. W tabeli 9 zamieszczono odsetek chorych, u których stwierdzono działania niepożądane.

W badaniu ambulatoryjnym, w którym stosowano niezmienniane dawki escitalopramu (10 mg u 118 chorych, 20 mg u 123 chorych) i citalopram (40 mg u 125 chorych) lub placebo (u 119 chorych) Burke i wsp. (7) porównali działania niepożądane. Odsetek działań niepożądanych escitalopramu stosowanego w dawce dobowej 10 mg nie różnił się istotnie od objawów ubocznych u leczonych placebo (4,2% oraz 2,5%). Wśród leczonych przy użyciu 20 mg escitalopramu lub 40 mg citalopramu objawy niepożądane obserwowano częściej (u 10,4% raz u 8,8%) niż u osób przyjmujących placebo ($p < 0,01$). Odsetek najczęściej występujących objawów ubocznych zarejestrowanych w tym badaniu przedstawia tabela 10.

W badaniu długotrwałym (36 tygodni), przeprowadzonym u chorych, u których uzyskano poprawę po leczeniu przez 8 tygodni Wade i wsp. (37) zaobserwowali podobną i niewielką częstość występowania działań niepożądanych, które mogły wiązać się z lekiem (tabela 11).

Tabela 9. Odsetek chorych leczonych escitalopramem (N = 526), u których wystąpiły objawy niepożądane (Davidson i in., 2003)

Objawy niepożądane	%
Bóle głowy	25,5
Zaburzenia ejakulacji (u mężczyzn N = 244)	16
Infekcja dróg oddechowych	15,4
Nudności	15,2
Bezsenność	14,8
Suchość w ustach	11,2
Biegunki	11
Senność	10,6
Katar	10,5
Spadek libido	10,1

Tabela 10. Działania niepożądane (%) w badaniu Burke i wsp. (2002)

N	Placebo 122	Citalopram 40 mg 125	Escitalopram 10 mg 119	Escitalopram 20 mg 125
Nudności	6	22	21	14
Biegunki	7	11	10	14
Bezsenność	3	11	10	14
Suchość w ustach	7	10	10	9
Zaburzenia ejakulacji (M)	0	4	9	12

Tabela 11. Najczęstsze działania niepożądane u osób leczonych przez 36 tygodni po uzyskaniu poprawy (Reines i in., 2002)

	Placebo N=93	Escitalopram (10–20 mg) N=181
Liczba chorych z objawami (%)	56 (60)	124 (69)
Bóle głowy	8 (9)	16 (9)
Nudności	4 (4)	10 (6)
Bezsenność	7 (8)	10 (6)
Zawroty głowy	8 (9)	8 (4)
Infekcja dróg oddechowych	10 (11)	16 (9)
Objawy pseudogrypowe	1 (1)	11 (6)
Zapalenie zatok	4 (4)	13 (7)
Nieżyt nosa	1 (1)	16 (9)
Zapalenie gardła	5 (5)	8 (4)
Bóle krzyża	1 (1)	11 (6)

Porównanie tolerancji escitalopramu i citalopramu, stosowanych w badaniach kontrolowanych placebo u chorych ambulatoryjnych, przedstawił Hakkarainen i Reines (16). W badaniach przedrejestracyjnych escitalopramu trwających 8 tygodni uczestniczyło 715 osób leczonych escitalopramem, 592 osoby liczyła grupa placebo, citalopram przyjmowało 408 chorych.

W tej populacji chorych najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy z przewodu pokarmowego: nudności, biegunki, objawy autonomiczne: suchość w ustach, oraz pobudzenie i bezsenność, lęk, agitacja, nerwowość. (tabela 12).

Tabela 12. Najczęstsze objawy uboczne (%) u osób przyjmujących escitalopram i citalopram przez 8 tygodni (Hakkarainen i Reines, 2001)

	Placebo N = 592	Escitalopram N = 715	Citalopram N = 408
Nudności	7	15	17
Bezsennaść	4	9	9
Zaburzenia ejakulacji (M)	0 N = 188	9 N = 225	9 N = 159
Biegunki	5	8	11
Senność	2	7	5
Suchość w ustach	5	6	8
Zawroty głowy	4	6	6
Objawy pseudogrypowe	4	5	6
Ogółem chorzy z objawami niepożądanymi (%)	64	73	77

Erikson i wsp. (12) w badaniu długoterminowym trwającym przez rok, prowadzonym u chorych ambulatoryjnych oceniali objawy niepożądane.

Leczenie przed upływem 6 miesięcy przerwało 6% badanych, rocznego badania nie ukończyło z powodu działań niepożądanych 9% osób leczonych escitalopramem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy nie związane z lekiem, spośród działań ubocznych stwierdzono najczęściej bóle głowy i nudności (tabela 13).

Tabela 13. Działania niepożądane występujące w ciągu roku leczenia escitalopramem (Erikson i in., 2002)

	Badanie roczne N = 590
Ból głowy	17%
Ból krzyża	13%
Zapalenie dróg oddech.	12%
Katar	12%
Nudności	11%
Łącznie	81%

W badaniu trwającym 12 tyg. Lader i in. (18) oceniali wyniki stosowania w fobii społecznej escitalopramu (w dawce 5–20 mg) u 504 osób lub paroksetyny (20 mg) u 167 osób, w porównaniu z placebo (N=165) w fobii społecznej.

Działania niepożądane były przyczyną przerwania leczenia u 6% otrzymujących placebo i 5% escitalopram 5 mg, 10% przy stosowaniu 10 mg escitalopramu, 12% – 20 mg i u 14% leczonych paroksetyną. Częstość działań niepożądanych zestawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Częstość działań niepożądanych (%) podczas stosowania escitalopramu w dawce 5, 10, 20 mg, placebo i paroksetyny w dawce 20 mg (za Lader i in., 2003)

	Placebo	Escitalopram			Paroksetyna 20 mg
		5 mg	10 mg	20 mg	
	N = 166	N = 167	N = 167	N = 170	N = 169
% chorych z obj. niepożądanymi	61	69	72	78	79
Nudności	10	20	20	29	29
Znużenie	9	11	12	14	18
Potliwość	2	5	11	12	14
Biegunki	5	8	5	11	4
Senność	2	6	12	11	11
Zaburzenia ejakulacji*	1	1	4	10	10
Zawroty głowy	5	4	6	9	11
Ziewanie	–	1	2	8	4
Lęk	8	5	4	8	4
Spadek libido	1	2	3	7	8
Przyrost masy ciała	2	6	4	7	7
Anoreksja	1	2	5	6	4
Impotencja*	3	0	6	4	5
Zaparcia	1	1	1	1	6

* % mężczyzn

Bielski i in. (6) przeprowadzili badanie randomizowane w podwójnie ślepej próbie, trwające 8 tygodni z użyciem escitalopramu w dawce 20 mg/dz i wenlafaksyny XR w dawce 225 mg/dz. Uczestniczyło w nim 96 chorych, którzy otrzymywali escitalopram oraz 100 chorych leczonych wenlafaksyną.

Z powodu działań niepożądanych leczenie wenlafaksyną przerwało więcej osób, niż z grupy leczonych escitalopramem ($p < 0,01$). Porównanie odsetka osób z najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u badanych przedstawia tabela 15.

Rosenthal i Li (33) oceniali tolerancję escitalopramu w dawce 10–20 mg stosowanego w badaniu otwartym (trwającym przez 8 tygodni) u chorych, którzy przestali przyjmować inny SSRI z powodu działań niepożądanych. Grupa liczyła

Tabela 15. Najczęstsze działania niepożądane (%) u leczonych wenlafaksyną i escitalopramem (Bielski i in., 2003)

	Escitalopram N = 98	Wenlafaksyna XR N = 100
Nudności	6,1	24
Zaburzenia ejakulacji*	6,7	22,6
Senność	9,2	17,0
Suchość w ustach	12,2	16,0
Bóle głowy	15,3	14,0
Potliwość	5,1	11

* % mężczyzn

46 chorych, którzy uprzednio byli leczeni fluoksetyną, paroksetyną, citalopramem lub sertralinaą. U 85% tych chorych (39 osób) podczas leczenia escitalopramem działania niepożądane zmniejszyły się, co pozwoliło na przeprowadzenie kuracji i uzyskanie poprawy.

Podsumowanie

Escitalopram, udoskonalony preparat citalopramu jest jednym z najlepiej tolerowanych leków przeciwdepresyjnych.

Zarówno pod względem częstości, jak i nasilenia działań niepożądanych nie ustępuje citalopramowi. Równocześnie skuteczność escitalopramu w dawce 10–20 mg/dzień jest porównywalna do dawki 20–60 mg/dzień citalopramu.

Pozwala to na uznanie escitalopramu za lek o korzystniejszym stosunku skuteczności do tolerancji. Można oczekiwać, że będzie on jeszcze bardziej bezpieczny i szerzej stosowany od macierzystego leku, zwłaszcza u chorych wymagających szczególnie bezpiecznego leku przeciwdepresyjnego, zwłaszcza z równoczesnymi chorobami somatycznymi lub współistniejącymi innymi zaburzeniami psychicznymi.

Piśmiennictwo

1. Agranat I., Caner H., Caldwell J.: Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. *Nature* 2002, 1, 753–768.
2. Baldwin D., Johnson F.N.: Tolerability and safety of citalopram. *Rev Contemp. Pharmacother.* 1995, 6315–25.
3. Baumann P., Zullino D.F., Eap C.E.: Enantiomers' potential in psychopharmacology – a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002, 12, 433–444.
4. Bazire S.: Psychotropic drug directory 2003/04. The professionals' packet handbook & aide memoire. Organon.

5. Bech P, Cialdella P.: Citalopram in depression meta-analysis of intended and unintended effects. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 6 (suppl. 5), 45–54.
6. Bielski R.J., Ventura D., Chang C-C., Korotzer D.: Double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of major depressive disoredr. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2003, 13 (suppl. 5). Poster presented at the ECNP, 2003, Prague.
7. Burke W.J., Gergel I., Bose A.: Fixed-dose trial of single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatient. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 1–6.
8. Burke W.J.: Escitalopram. *Expert Opin Investig Drugs* 2002, 11, 1477–1486.
9. Colonna L., Menard F., Andersen H.F.: Escitalopram versus citalopram: more efficacious and well tolerated in long-term treatment of moderately depressed patients. Poster presented at the 16 ECNP, 2003, Prague.
10. Coupland N., Wilson S., Nutt D.: Antidepressant drugs and the cardiovascular system: a comparison of tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors and their relevance for the treatment of psychiatric patients with cardiovascular problems. *J. Psychopharmacol.* 1997, 11, 83–92.
11. Davidson J.R.T., Bose A., Wang Q.: Escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. Poster presented at the 16 ECNP, 2003, Prague.
12. Eriksson H., Reines E.H., Wade A.: Long-term Treatment of depression with escitalopram is safe and well tolerated. Poster presented at the XII WPA World Congress of Psychiatry, Yokohama, Japan, 2002.
13. Gorman J.M., Korotzer A., Su G.: Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums.* 2002, 7 (suppl. 1) 40–44.
14. Grundemar L., Wohlfart B., Lagerstedt C., Bengtsson F., Eklundh G.: Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet.* 1997, 349, 1602.
15. Gutierrez M., Mengel H.: Pharmacokinetics of escitalopram. *NCDEU.*, 2002, Boca Raton.
16. Hakkarainen H., Reines E.H.: Escitalopram and citalopram: safety comparison. Poster presented at the 7 Work Congress of Biological Psychiatry, 2001, Berlin, Germany.
17. Hyttel J., Břigesř K.P., Perregaard J., Sanchez C.: The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)- (+)-enantiomer. *J. Neural. Transm.* 1992, 88, 157–160.
18. Lader M., Stender K., Břrger V., Nil R.: Fixed doses of escitalopram and paroxetine for the treatment of social anxiety disorder (SAD). Poster presented at the 16 ECNP, 2003, Prague.
19. Landowski J., Rybakowski J.: Farmakologiczne i kliniczne wlaściwości citalopramu. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.*, 2000, 4.
20. Lepola U.M., Loft H., Reines E.H.: Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Intern. Clin. Psychopharm.* 2003, vol. 18, 4, 211–217.
21. Lexapro (escitalopram) Monografia Wyd. 3, Lundbeck Poland sp. z o.o. 2004.
22. Markowitz J.S., DeVane C.L., Liston H.L., Montgomery S.A.: An assessment of selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation symptoms with citalopram. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000, 15, 329–33.
23. Montgomery S.A., Huusom A.K.T., Bothner J.: Escitalopram is at least as effective as venlafaxine XR in the treatment of depression and is better tolerated. Poster presented at the 15 ECNP Congress, 2002, Barcelona.
24. Montgomery S.A., Rasmussen J.G., Tanghoj P.: A 24 week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol* 1993, 8, 181–188.
25. Nemeroff C.B.: Overview of the safety of citalopram. *Psychopharmacology Bull.*, 2003, vol. 37, 1, 96–121.
26. Öström M., Eriksson A., Thorson J., Spigset O.: Fatal overdose with citalopram. *Lancet.* 1996, 348, 3390340.
27. Overø K.F., Højelse F.: The unexpected preclinical finding – elucidation of dog toxicity – citalopram. Presented at the Proceedings of the Association of the Swedish Pharmaceutical

- Industry workshop on the use of pharmacology studies in drug safety assessment – present situation and future perspectives. 1994, Stockholm, Sweden.
28. Owen M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B.: Second generation SSRIs: human monoamine binding profile of escitalopram and R-fuloxetine. *Biol. Psychiatry* 2001, 50, 345–350.
 29. Personne M., Sjöberg G., Persson H.: Citalopram overdose review of cases treated in Swedish hospitals. *J. Toxicol Clin Toxicol.* 1997, 35, 237–240.
 30. Reines E.H., Lepola U.M., Loft H.: Escitalopram at flexible doses is efficacious and well tolerated in the treatment of depression in primary care. Poster presented at the 15 ECNP Congress, 2002, Barcelona.
 31. Reines E.H., Loft H., Lepola U.: Escitalopram is efficacious and well tolerated in the treatment of depression in primary care. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2002, 12 (suppl. 3), S254.
 32. Reines E.H., Wade A., Despigel N., Glesner L.E., Eriksson H., Lundbeck H.: Depression in primary care patients: escitalopram is safe and well tolerated in long-term treatment. Poster presented at the XII WPA World Congress of Psychiatry, Yokohama, Japan, 2002.
 33. Rosenthal M.H., Li D.: Efficacy and tolerability of escitalopram in patients intolerant of other SSRIs. Poster presented at the 23 Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, 2002, Montreal, Canada.
 34. Sanchez C., Gruca P., Bien E., Papp M.: R-citalopram counteracts the effect of escitalopram in a rat conditioned fear stress model of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003, 75, 903–907.
 35. von Moltke L.L., Greenblatt D.J., Giancarlo G.M. i in.: Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metab. Dispos.* 2001, 29, 1102–1109.
 36. Wade A., Despigel N., Glasner L.E.: Depression in primary care patients: escitalopram is safe and well tolerated in long-term treatment. *World J. Biol. Psychiatry*, 2004, t.5, suppl. 1, 96, Int. Congress Biol. Psychiatry. Sydney, 2004.
 37. Wade A., Lemming O.M., Hedegaard K.B.: Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Intern. Clin. Psychopharmacol.* 2002, 17, 95–102.
 38. Waldinger M.D., Zwinderman A.H., Olivier B.: SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001, 21, 556–560.
 39. Wiborg O., Sanchez C.: Escitalopram: a comparative in vitro study of 5-HT uptake inhibition and binding in a COS-1 cell line expressing human 5-HT transporter. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002, 12, S229.
 40. Zienowicz M., Wisłowska A., Turzyńska D., Płaźnik A.: Enancjomery i ich rola w psychofarmakologii na przykładzie escitalopramu. *Farmakoter. Psych. Neurol.*, 2003, 4, 71–83.