

Praca pogładowa

Review

JERZY LANDOWSKI¹, JANUSZ RYBAKOWSKI²**Miejsce allosteryczne transportera serotoniny, a mechanizm działania escitalopramu***Serotonin transporter allosteric site and the mechanism of action of escitalopram*¹Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Akademii Medycznej w Gdańsku²Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu**STRESZCZENIE**

Escitalopram, S-enantiomer citalopramu, jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym. Jego poprzednik, citalopram stanowi mieszaninę racemiczną S- i R-enancjomerów w proporcji 1:1. Tylko S-enancjomer wykazuje wysokie powinowactwo do transportera serotoniny i wynikającą z tego skuteczność kliniczną, natomiast R-enancjomer tych właściwości nie posiada. Działanie escitalopramu na transporter serotoniny jest wyjątkowe. Transporter serotoniny posiada dwa miejsca wiązania: pierwotne, wpływające na hamowanie wchłaniania zwrotnego serotoniny oraz cechujące się niskim powinowactwem miejsce allosteryczne, wpływające na wiązanie się ligandu z miejscem pierwotnym. Escitalopram dodatkowo wiążąc się z miejscem allosterycznym stabilizuje swoje połączenie w miejscu pierwotnym transportera. R-citalopram konkurując o miejsce allosteryczne zmniejsza ten efekt escitalopramu i w ten sposób osłabia jego efekty farmakologiczne i kliniczne. Badania kliniczne potwierdzają te przesłanki teoretyczne. Pacjenci z depresją przyjmujący escitalopram w dawkach równoważnych, w porównaniu z leczonymi citalopramem, wykazywali szybszą i lepszą odpowiedź.

SUMMARY

Escitalopram, the S-enantiomer of citalopram is a novel antidepressant drug. Its predecessor, citalopram, makes a racemate of S (-) and R (+) enantiomers in a 1:1 ratio. Only S-enantiomer of citalopram shows high affinity for serotonin transporter with resulting therapeutic activity, and R-enantiomer is devoid of such properties. Escitalopram produces a unique action on serotonin transporter. Serotonin transporter possesses two binding sites: primary one that mediates the inhibition of serotonin reuptake, and a low affinity allosteric site that modulates a binding of ligand at the primary site. Additional binding of escitalopram to allosteric site stabilizes its binding at the primary site. R-citalopram competing for allosteric site, reduces this effect of escitalopram and thereby attenuates its pharmacological and clinical effects. The clinical trials support these theoretical assumptions. Depressed patients taking escitalopram showed faster and better antidepressant response than patients taking citalopram in comparable doses.

Słowa kluczowe: escitalopram, transporter serotoniny, miejsce allosteryczne, depresja**Key words:** escitalopram, serotonin transporter, allosteric site, depression

MIEJSCE ALLOSTERYCZNE TRANSPORTERA SEROTONINY

Jednym z najbardziej istotnych mechanizmów regulacyjnych neuroprzebieżności serotoniner-gicznej jest jego inaktywacja za pomocą wchłaniania zwrotnego serotoniny z przestrzeni synaptycznej do neuronu presynaptycznego. Proces ten, zależny od gradientu jonów sodowych i chlorkowych, jest dokonywany za pomocą białka, transportera serotoniny. Wpływ na transporter serotoniny pełni ważną rolę w mechanizmie działania wielu leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych, w szczególności selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego (transportera) serotoniny (SSRI), ale również trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz nowych leków przeciwdepresyjnych o „podwójnym” działaniu (np. wenlafaksyna). Leki te powodują zwiększenie przebieżności serotoniner-gicznej poprzez hamowanie aktywności transportera serotoniny.

Badania ostatnich lat wykonane różnymi metodami wskazują, że miejsca wiązania leków przeciwdepresyjnych do transportera serotoniny mogą wykazywać zróżnicowanie. Badania te doprowadziły do identyfikacji tzw. allosterycznego miejsca transportera serotoniny, które posiada własności modulacji powinowactwa danej substancji do głównego miejsca wiązania. Obecność miejsca allosterycznego, obok transportera serotoniny, wykazano również w odniesieniu do innych transporterów neuroprzebieżników monoaminowych, takich jak dopamina i noradrenalina (19).

Escitalopram jest najnowszym lekiem z grupy SSRI, stanowiący S-enancjomer citalopramu. Lek ten wykazuje największe powinowactwo do miejsca allosterycznego transportera serotoniny i w związku z tym radioaktywny izotop escitalopramu [³H]S-citalopram jest używany w eksperymentalnych badaniach farmakologicznych (6). Szczególny wpływ escitalopramu na transporter serotoniny skłania niektórych do określenia go jako allosterycznego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny (*allosteric serotonin reuptake inhibitor* – ASRI) i jako prekursora leków SSRI nowej generacji (20).

W niniejszym artykule omówione zostaną farmakologiczne i kliniczne implikacje działania escitalopramu na miejsce allosteryczne transportera serotoniny. W szczególności dotyczyć to będzie różnic efektów escitalopramu w porównaniu z citalopramem, stanowiącym racemiczną mieszaninę postaci lewo- i prawoskrętnej, jak również innych leków z grupy SSRI.

ENANCJOMERIA W LECZNICTWIE

Enancjomeria (zwana dawniej również izomerią optyczną) została niezależnie opisana w roku 1974 przez van Hoffa i La Bell'a (za: Burke i Kratochvil, 2002). Polega ona na obecności dwóch cząsteczek tego samego związku, zwanych enancjomerami, które różnią się między sobą budową przestrzenną: są swoimi odbiciami lustrzanymi i nie można ich nałożyć na siebie. Powyższe zjawisko tzw. „chiralności” odgrywa istotną rolę w licznych procesach biochemicznych.

Wiele stosowanych w medycynie leków stanowią mieszaniny racemiczne, w których skład wchodzi dwa enancjomery. Zdarza się, iż różnią się one znacząco między sobą właściwościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi. Zastosowanie jednego z enancjomerów w miejsce racematu może niekiedy wiązać się ze wzrostem skuteczności, zmniejszeniem objawów ubocznych, czy poprawą bezpieczeństwa. Stąd duże zainteresowanie tym problemem i próby zastąpienia postaci racemicznej leku jednym z jego enancjomerów. Nazwano to „zamianną chiralną” (*chiral switch*) (27). Przykładem tego jest wprowadzenie do leczenia psychiatrycznego escitalopramu, S-enancjomeru używanego poprzednio citalopramu, stanowiącego mieszaninę racemiczną (w proporcji 1:1) dwóch enancjomerów: S- i R-citalopramu.

PORÓWNANIE WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNYCH S-CITALOPRAMU I R-CITALOPRAMU

Oba enancjomery citalopramu różnią się znacznie między sobą własnościami farmakologicznymi. Wskazują na to zarówno badania *in vitro* powinowactwa do miejsc receptorowych, badania elektrofizjologiczne, jak i próby przeprowadzane na modelach zwierzęcych depresji, lęku i zachowań agresywnych. Wynika z nich, iż efekt przeciwdepresyjny citalopramu związany jest jedynie z działaniem jego enancjomeru S- citalopramu.

R-citalopram około 150 razy słabiej hamuje wychwyty zwrotne serotoniny w synaptosomach szczura w porównaniu z escitalopramem (9, 22), a w hodowli komórek ludzkich co najmniej 27-krotnie słabiej (18, 22). W farmakologicznych modelach zwierzęcych jedynie escitalopram wykazuje działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe, natomiast R-citalopram jest tych działań w zasadzie pozbawiony (22).

R-citalopram wydaje się być nie tylko pozbawiony działania przeciwdepresyjnego, prawdopodobnie wpływa również hamująco na terapeutyczny efekt swojego odwrotnego enancjomeru – escitalopramu. W zwierzęcych modelach lęku i depresji R-citalopram zmniejsza skuteczność działania escitalopramu (21, 23, 24, 25). Mechanizm tego działania polega najprawdopodobniej na przeciwdziałaniu hamowaniu przez escitalopram wychwytu zwrotnego serotoniny – dodanie R-citalopramu hamuje wywołany escitalopramem wzrost stężenia zewnątrzkomórkowej serotoniny (17).

Więszemu wzrostowi stężenia serotoniny odpowiada znaczniejsze i szybsze zmniejszenie wrażliwości autoreceptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} , z czym niektórzy wiążą efekt przeciwdepresyjny (15, 26). Można więc oczekiwać, iż escitalopram znajdujący się w mieszaninie racemicznej citalopramu będzie wykazywał mniejszą skuteczność przeciwdepresyjną niż czysty enancjomer. Badania farmakologiczne to potwierdzają: dwukrotnie wyższa od escitalopramu dawka citalopramu (będącego mieszaniną racemiczną escitalopramu z R-citalopramem w stosunku 1:1) wykazuje słabsze i wolniejsze działanie w zwierzęcych modelach depresji i lęku (26).

DZIAŁANIE ENANCJOMERÓW CITALOPRAMU NA TRANSPORTER SEROTONINY

Jak już wspomniano, transporter serotoniny posiada co najmniej dwa miejsca wiązania escitalopramu: jedno o wysokim powinowactwie, odpowiedzialne bezpośrednio za zahamowanie transportu serotoniny oraz drugie (allosteryczne), o niższym powinowactwie, modulujące wiązanie leku z miejscem pierwszym. Escitalopram wiążąc się z miejscem allosterycznym zwiększa stabilność (zmniejsza stałą dysocjacji) swojego wiązania z pierwotnym miejscem hamującym transport serotoniny. R-citalopram, o czym wspomniano, praktycznie nie wykazuje istotnego powinowactwa do miejsca pierwotnego. Jego siła wiązania z miejscem allosterycznym jest tylko nieco słabsza od escitalopramu, natomiast wpływ stabilizujący na wiązanie escitalopramu z miejscem pierwotnym jest znacząco mniejszy. W rezultacie dodanie R-citalopramu do escitalopramu zmniejsza jego działanie hamujące transport serotoniny.

W badaniu przy zastosowaniu radioaktywnego $[^3\text{H}]$ S-citalopramu wykazano, że jego dysocjacja z miejsca allosterycznego transportera serotoni-

ny jest najsilniej hamowana przez escitalopram, w dalszej kolejności R-citalopram, sertralinę, serotoninę i paroksetynę. Fluoksetyna i wenlafaksyna nie wykazywały wpływu na ten proces (6). W ostatniej pracy wykazano, że R-citalopram wywiera działanie hamujące na aktywność escitalopramu i paroksetyny, a nie fluoksetyny, poprzez działanie na allosteryczne miejsca wiązania transportera serotoniny znajdujące się w jądrach szwu oraz w brzuszonym hipokampie (14).

W ostatniej pracy wykonanej metodą neuroobrazowania badano wiązanie do transportera serotoniny po 10-dniowym podawaniu escitalopramu – 10 mg/dobę lub citalopramu – 20 mg/dobę. Badaniem objęto 15 osób zdrowych płci męskiej, a wiązanie serotoniny oceniano metodą tomografii pojedynczego fotonu (SPECT) przy zastosowaniu znacznika $[^{123}\text{I}]$ ADAM. Okazało się, że mimo podobnych stężeń S-citalopramu w surowicy w obu badanych grupach, wiązanie z transporterem serotoniny było istotnie większe w grupie otrzymującej escitalopram (10).

PORÓWNANIE KLINICZNYCH EFEKTÓW ESCITALOPRAMU I CITALOPRAMU

W niniejszym artykule zostaną omówione analizy wyników 5. randomizowanych prób klinicznych, porównujących escitalopram z citalopramem przy zastosowaniu metody podwójnie ślepej próby. Cztery z nich zostały opublikowane osobno (4, 7, 11, 16), piąte (Forrest Laboratories Inc, za Lepola i wsp., 2004) zostało ujęte jedynie w analizach zbiorczych. Trzy z nich były kontrolowane zastosowaniem placebo (4, 11, dane Forrest Laboratories Inc). Badanie w jednej z prac trwało 24 tygodnie (7), długość obserwacji w pozostałych badaniach wynosiła 8 tygodni. Zmianę nasilenia depresji we wszystkich omawianych badaniach klinicznych oceniano stosując Skalę Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) i Skalę Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI). W dwóch badaniach stosowano również 17-punktową Skalę Depresji Hamiltona (HAM-D) (4, dane Forrest Laboratories). Za odpowiedź terapeutyczną uznawano zmniejszenie nasilenia depresji, mierzonej skalą MADRS, o co najmniej 50%. Nasilenie depresji w skali MADRS poniżej 13 punktów uznawano za stan remisji.

Analiza tych badań wskazuje, że w porównaniu z placebo istotna statystycznie poprawa następowała szybciej przy zastosowaniu escitalopramu niż citalopramu. Poprawa, oceniana zmniejszeniem na-

silenia depresji mierzonymi skalami MADRS, CGI-S i CGI-I, była obserwowana już po tygodniu przyjmowania escitalopramu w dawce 10 mg dziennie w jednym z badań (11), a po 2 tygodniach w drugim (4). Znamienne poprawa względem placebo przy stosowaniu citalopramu pojawiała się dopiero po 6–8 tygodniach leczenia i dotyczyła wartości w skali CGI-I (11) oraz w skali MADRS (4). Analiza zbiorcza badań z zastosowaniem placebo, wykazała, iż w porównaniu z grupą osób przyjmujących placebo istotna poprawa, mierzona zmniejszeniem nasilenia depresji w skali MADRS, następowała w grupie przyjmującej 10 mg escitalopramu już po 1. tygodniu, natomiast w grupie przyjmującej citalopram (20–40 mg dziennie) po 6 tygodniach (8, 12).

W badaniach, w których bezpośrednio porównywano escitalopram z citalopramem istotna statystycznie różnica między obu lekami mierzona zmianami w skali MADRS pojawiała się po okresie 6–8 tygodni (7, 12). Wspomniana wcześniej metaanaliza (17), oparta na 4 próbach klinicznych wykazała, iż już po 1. tygodniu średnia wartość zmniejszenia nasilenia depresji, mierzonego skalą MADRS, była istotnie większa u osób leczonych escitalopramem niż u leczonych citalopramem (różnica: 0,63; $CI_{95\%}$: 0,08–1,17; $p=0,02$) (2). Na podstawie oszacowań statystycznych ustalono, iż u osób leczonych escitalopramem poprawa występuje średnio o 8 dni wcześniej (11), a remisja o 13 dni wcześniej (7).

W depresjach ciężkich ($MADRS \geq 30$) escitalopram istotnie przewyższał (miara: zmniejszenie nasilenia depresji w skali MADRS) placebo już po 1. tygodniu leczenia (18, 19), citalopram nie wykazał znamiennej przewagi do 8. tygodnia (18), lub pojawiła się ona dopiero w 8. tygodniu. Porównanie escitalopramu z citalopramem wykazało istnienie znamiennej różnicy po 1 tygodniu leczenia, ponownie pojawiała się ona w 6–8 tygodniu leczenia (8, 13).

W większości badań porównawczych escitalopramu z citalopramem efekt kliniczny oceniano po okresie 8 tygodni. Efekt ten, mierzony redukcją punktacji nasilenia depresji w skali MADRS w przypadku obu leków istotnie statystycznie przewyższał efekt placebo. Natomiast średnia różnica pomiędzy grupami stosującymi escitalopram w dawce 10–40 mg/dobę i placebo wynosiła 3,7 pkt, a citalopram (20–40 mg/dobę) i placebo – 2,1 pkt (12). Badanie z zastosowaniem stałych dawek escitalopramu wykazało, iż istotna różnica dotyczyła zarówno dawki 10 jak i 20 mg (5).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę (obniżenie w skali MADRS o co najmniej 50%) pod koniec badania w przypadku obu leków był istotnie statystycznie większy w porównaniu z placebo, natomiast odsetek remisji (nasilenie depresji poniżej 13 pkt w skali MADRS) znamienne przewyższał efekt placebo jedynie w grupie leczonej escitalopramem (12).

Bezpośrednie porównania ostatecznego efektu 8-tygodniowych prób wykazały istotną wyższość escitalopramu nad citalopramem. Średnie różnice pomiędzy poprawami uzyskanymi po leczeniu escitalopramem i citalopramem, mierzone redukcją nasilenia depresji w skali MADRS, wynosiły: 1,4 (11) oraz 2,1 pkt (16). Metaanaliza wykazała średnią wartość różnicy równą 1,02 (95% przedział ufności: 0,09–1,95). W analizowanych próbach średnia dawka citalopramu była około dwukrotnie wyższa od dawki escitalopramu (2).

Biorąc pod uwagę, iż citalopram stanowi mieszaninę racemiczną S-citalopramu i R-citalopramu w stosunku 1:1, a efekt farmakologiczny i kliniczny zależy jedynie od działania escitalopramu należałoby oczekiwać, iż efekty kliniczne w porównywanych grupach powinny być równorzędne. Stwierdzane różnice wspierają wnioski z przedstawionych wcześniej badań farmakologicznych sugerujących, iż R-citalopram hamuje działania farmakologiczne escitalopramu i związanego z nim efektu klinicznego. Potwierdzają to badania kliniczne, w których stosowano stałe dawki porównywanych leków. W jednym z nich skuteczność dawki 10 mg escitalopramu nie różniła się od skuteczności dawki 40 mg citalopramu, która z kolei była istotnie mniej skuteczna od dawki 20 mg escitalopramu (5). W drugim badaniu escitalopram w dawce 20 mg przewyższał skutecznością citalopram w dawce 40 mg (różnica 2,1 pkt w skali MADRS) (16). Pod koniec 8-tygodniowego leczenia odsetki popraw, jak i remisji były wyższe w grupach leczonych escitalopramem w porównaniu z dwukrotnie wyższymi dawkami citalopramu. Różnice te utrzymywały się również przy dłuższym stosowaniu leków (24 tygodnie), chociaż nie miały już istotności statystycznej.

Różnice pomiędzy skutecznością tych dwóch leków stosowanych w dawkach równorzędnych pod względem zawartości S-citalopramu były jeszcze wyraźniejsze przy porównaniu depresji ciężkich ($MADRS \geq 30$ pkt), w których efekt placebo jest mniej znaczący, a różnice pod względem skuteczności wynikają przede wszystkim z różnic efektów farmakologicznych (8, 2, 12, 16).

PORÓWNANIE ESCITALOPRAMU Z INNYMI LEKAMI Z GRUPY SSRI

Niewiele jest danych dotyczących porównania skuteczności escitalopramu w depresji z innymi, poza citalopramem, lekami z grupy SSRI. W badaniu Alexopoulosa i wsp. (1) porównywano stałą dawkę escitalopramu 10 mg/dobę z dawką dobową sertraliny, regulowaną w zależności od potrzeb w granicach 50-200 mg/dobę, u 212 chorych na depresję (104 escitalopram, 108 sertralina). Nie stwierdzono różnic w skuteczności terapeutycznej dwóch leczonych grup po 8 tygodniach. Ostatnio przedstawiono wyniki badań długoterminowych (24 tygodnie) porównujących skuteczność escitalopramu – 20 mg/dobę (228 pacjentów) i paroksetyny – 40 mg/dobę (223 pacjentów), w leczeniu depresji, której nasilenie wyjściowe było znaczne (MADRS ≥ 30 pkt). Odsetek pacjentów z poprawą był nieco wyższy w grupie escitalopramu (82% vs 77%), natomiast odsetek osób, u których uzyskano remisję był istotnie większy w grupie escitalopramu (75% vs 67%, $p < 0,05$) (3).

PODSUMOWANIE

Wyniki badań farmakologicznych, prowadzone in vitro i in vivo, w tym na modelach zwierzęcych wskazują, iż z dwóch enancjomerów citalopramu jedynie jego enancjomer lewoskrętny – S-citalopram (escitalopram) posiada właściwości przeciwdepresyjne. Działa on na pierwotne miejsce hamujące w transporterze serotoniny, a ponadto dodatkowo, łącząc się z miejscem allosterycznym w obrębie transportera, zwiększa i stabilizuje efekt hamujący na transport serotoniny. Prawoskrętny stereoisomer citalopramu (R-citalopram) nie wykazuje istotnego powinowactwa do miejsca pierwotnego. Wiąże się jedynie z miejscem allosterycznym, ale jego działanie stabilizujące na wiązanie escitalopramu z miejscem pierwotnym jest słabsze od tego ostatniego. W związku z tym, przypuszcza się, że w mieszaninie racemicznej R-citalopram zmniejsza efekt działania farmakologicznego escitalopramu.

Częściowym potwierdzeniem powyższych hipotez są wyniki porównawczych badań klinicznych skuteczności escitalopramu z citalopramem. Ta sama dawka escitalopramu zawarta w postaci racemicznej (citalopram) wykazuje słabsze efekty niż sam escitalopram: późniejszy początek działania, słabszy efekt po 8 tygodniach, szczególnie w depresjach o znacznie większym nasileniu.

Tak więc, escitalopram, poza działaniem na pierwotne miejsce w transporterze serotoniny, zwiększa ten efekt wiążąc się z miejscem allosterycznym. Wprowadzenie go do leczenia stanowić może początek grupy leków, które poprzez działanie na miejsce allosteryczne modulują transport serotoniny.

Praca nie była finansowana z żadnego źródła. Obaj autorzy pracy wygłaszali wykłady na konferencjach sponsorowanych przez producenta escitalopramu, firmę Lundbeck. Prof. Jerzy Landowski jest członkiem Instytutu Lundbecka.

PIŚMIENNICTWO

1. Alexopoulos G, Privitera W, Ventura D, Bose A, Wang Q. Double-blind comparison of a fixed dose of escitalopram (10 mg/day) and a flexible dosing regimen of sertraline (50-200 mg/day) in depressed patients. ACNP 42nd Annual Meeting, December 7-11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific Abstracts, 91-92.
2. Auquier P, Robitail S, Llorca P-M, Rive B. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: a meta-analysis. Int J Psychiatry Clin Prac, 2003; 7: 259-268.
3. Boulenger JP, Huusom AKT, Florea I, Baekdal T, Sarchiapone M. Comparative efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severe major depression. International Anxiety Disorders Conference, 25-26 February, 2006, Stellenbosch, South Africa.
4. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 2002; 63: 331-336.
5. Burke WJ, Kratochvil CJ. Stereoisomers in psychiatry: the case of escitalopram. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2002; 4: 20-24.
6. Chen F, Larsen MB, Neubauer HA, Sanchez C, Plenge P, Wiborg O. Characterization of an allosteric citalopram-binding site at the serotonin transporter. J Neurochem 2005; 92: 21-28.
7. Colonna L, Reines EH, Andersen HF. Escitalopram is well tolerated and more efficacious than citalopram in long-term treatment of moderately depressed patients. Int J Psychiatry Clin Pract 2002; 6: 243-244.
8. Gorman JM, Korotzer A, Guojin S. 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.
9. Hyttel J, Bogeso HP, Perregaard J, Sanchez C. The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer. J Neural Trans 1992; 88: 157-160.
10. Klein N, Sacher J, Geiss-Granadia T, Attarbaschi T, Mossaheb N, Lanzemberger R i wsp. Higher serotonin transporter occupancy after multiple dose application of escitalopram compared to citalopram: a [123I]ADAM SPECT study in healthy subjects. International Anxiety Disorders Conference, 25-26 February, 2006, Stellenbosch, South Africa.
11. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18: 211-217.

12. Lepola U, Wade A, Andersen HF. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 149-155.
13. Llorca P-M, Azorin J-M, Despiegel N, Verpillat P. Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 268-275.
14. Mansari ME, Wiborg O, Mnie-Flilali O, Benturquia N, Sanchez C, Haddhjeri N. Allosteric modulation of the effect of escitalopram, paroxetine and fluoxetine: in-vitro and in-vivo studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; Feb 1, E-pub.
15. Montgomery SA, Loft H, Sanchaz C, Reines EH, Papp M. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol* 2001; 88: 282-286.
16. Moore N, Verdoux H, Fantino B. Prospective, multicentre, randomized, double blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatients treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 131-137.
17. Mork A, Kreilgaard M, Sanchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2003; 45: 167-173.
18. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 345-350.
19. Plenge P, Mellerup ET. An affinity-modulating site on neuronal monoamine transport proteins. *Pharmacol Toxicol* 1997; 80: 197-201.
20. Rybakowski J, Borkowska A. Escitalopram – druga generacja inhibitorów transportera serotoniny? *Psychiatr Pol* 2004; 38: 227-239.
21. Sanchez C. R-citalopram attenuates anxiolytic effects of escitalopram in a rat ultrasonic vocalization model. *Eur J Pharmacol* 2003; 464: 155-158.
22. Sanchez C, Bergqvist PBF, Brennum LT, Gupta S, Hogg S, Larsen A, Wiborg O. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology* 2003a; 167: 353-362.
23. 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* 2003b; 75: 903-907.
24. Sanchez C, Gruca P, Papp M. R-citalopram counteracts the antidepressant-like effect of escitalopram in a rat chronic mild stress model. *Behav Pharmacol* 2003c; 14: 465-470.
25. Sanchez C, Kreilgaard M. R-citalopram inhibits functional and 5-HTP-evoked behavioural responses to the SSRI, escitalopram. *Pharmacol Biochem Behav* 2004a; 77: 391-398.
26. Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B, Reins EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology* 2004b; 174: 163-176.
27. Tucker GT. Chiral switches. *Lancet* 2000; 355: 1085-1087.

Adres korespondencyjny:

*Jerzy Landowski, Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych AM,
ul. Dębinki 7, paw. 25, 80-211 Gdańsk, tel. 058-3492650, fax. 058-3492748,
e-mail: land@amg.gda.pl*
