

Jerzy Landowski, Janusz Rybakowski

Farmakologiczne i kliniczne własności citalopramu

I Klinika Chorób Psychicznych AM w Gdańsku
Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

Streszczenie

Citalopram należy do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI). Jego przeciwdepresyjną skuteczność wykazały badania porównawcze z placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Skuteczność ta jest porównywalna z innymi SSRI, jaki i trój- i czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Jak pozostałe SSRI citalopram okazał się skuteczny w wielu innych zaburzeniach psychicznych: zespole napadowego lęku, zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym, fobii społecznej, zaburzeniach odżywiania itp. Citalopram jest dobrze tolerowany. Hamuje w bardzo niskim stopniu CYP2D6 i nie wchodzi z innymi lekami w istotne interakcje farmakokinetyczne. Przy łączeniu citalopramu z lekami zwiększającymi neurotransmisję serotoninergiczną istnieje ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.

Summary

Citalopram belongs to the group of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Its antidepressive efficacy was proved in many double-blind studies using placebo. Controlled clinical studies showed it was comparable to others SSRI as well as tricyclic and tetracyclic antidepressants. Like others SSRI citalopram appeared to be effective in broad range of psychiatric disorders: panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, eating disorders, premenstrual dysphoric disorder etc. Citalopram is well tolerated. It is a very weak inhibitor of CYP2D6, and the potential for pharmacokinetic interactions is low. There is a potential for developing the serotonin syndrome when combining citalopram with other drugs enhancing serotoninergic neurotransmission.

Citalopram jest lekiem przeciwdepresyjnym należącym do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI) obok fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny i sertraliny. Leki tej grupy dosyć wybiórczo (różnią się pod tym względem dosyć istotnie pomiędzy sobą) hamują wychwyt zwrotny serotoniny do neuronu presynaptycznego, co prowadzi do zwiększonego neuroprzekaznictwa serotoninergicznego. Z mechanizmem tym wiązany jest ich efekt przeciwdepresyjny, także skuteczność w innych zaburzeniach psychicznych, np. lęku napadowym, fobii społecznej, zachowaniach agresywnych itp.

I. Właściwości farmakologiczne citalopramu

Citalopram jest związkem dwupierścieniowym, pochodną izobenzofuranu. Swoją budową nie przypomina innych leków przeciwdepresyjnych. W lecznictwie stosowana jest mieszanina racemiczna leku. Badania *in vitro* i *in vivo*

wykazały, iż aktywność farmakologiczną przejawia zasadniczo jedynie jego forma (S)/(+) (Hyttel i wsp., 1992).

Działanie przeciwdepresyjne citalopramu, podobnie jak i innych SSRI, występujące zwykle po 2–3 tygodniach jego stosowania, hipotetycznie wiąże się z adaptacyjnym obniżeniem wrażliwości autoreceptorów serotoninerdycznych, co prowadzi do zwiększonej aktywności układu serotoninerdycznego (Goodwin, 1996).

1. Farmakodynamika citalopramu

Citalopram w badaniach *in vitro* wykazuje bardzo wysokie powinowactwo do transportera serotoniny, co koresponduje z jego silnym hamującym działaniem na wychwyt serotoniny (za: Hyttel i wsp., 1995; Noble i Benfield, 1997). Potwierdzają to badania *in vivo*. – Nie wywiera praktycznie żadnego bezpośredniego wpływu na wychwyt innych amin biogennych (za: Hyttel i wsp., 1995). Cechuje się zatem bardzo wysoką, najwyższą ze znanych leków (w tym innych leków z grupy SSRI) selektywnością działania na wychwyt serotoniny w porównaniu do działania na wychwyt noradrenaliny czy dopaminy.

Citalopram wykazuje bardzo niskie powinowactwo do różnych receptorów, np. dopaminergicznych (D_1 i D_2), serotoninerdycznych ($5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$), adrenergicznych (α_1 , α_2 , β), muskarynowych (M_1 , M_2 , M_3), gabaergicznego, benzodwuzepinowego, kainowego, kanałów: sodowego i potasowego, AMPA, nieco wyższe, chociaż nadal bardzo niskie do receptorów: sigma (σ_1), histaminowego (H_1) (za: Hyttel i wsp., 1995; Noble i Benfield, 1997). Różni się pod tym względem znacznie od trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Wykazuje jeszcze większą selektywność w porównaniu z innymi SSRI: np. sertralina działa na transporter dopaminy i receptor sigma, fluoksetyna jest agonistą receptora $5-HT_{2C}$, paroksetyna działa słabo antagonistycznie na receptor muskarynowy, fluwoksamina na receptor sigma (Stahl, 1998).

W przeciwieństwie do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych przewlekle podawanie citalopramu nie wpływa na wrażliwość/liczbę receptorów β -adrenergicznych (za: Noble i Benfield, 1997), zwiększa natomiast, podobnie jak wiele innych leków o działaniu przeciwdepresyjnym, gęstość receptorów α_1 (Vetulani J. i wsp., 1984).

2. Farmakokinetyka citalopramu

Biodostępność citalopramu po podaniu doustnym jest wysoka (około 80%), a spożycie pokarmu nie ma na nią wpływu (za: Baumann i Larsen, 1995). Maksymalne stężenie w osoczu krwi osiąga po 2–4 godzinach. Okres półtrwania citalopramu oceniany jest na około 33 godz.. Stosując ten lek w jednorazowej dawce osiąga się stałe jego stężenie w osoczu krwi w ciągu 1–2 tygodni. Istnieje liniowa zależność między stężeniem citalopramu, także jego metabolitów, a stosowaną przewlekle dawką leku w zakresie 10–60 mg dziennie.

W organizmie citalopram metabolizowany jest do bardziej spolaryzowanych pochodnych: demetylocitalopramu, następnie dwudemetylocitalopramu

i pochodnej kwasu propionowego, które łatwiej wydalane są drogą nerek (Chiba i Kobayashi, 2000). Metabolity te hamują również wychwyt serotoniny, ale co najmniej 10-krotnie słabiej od związku macierzystego (Hyttel J., 1994). U człowieka zasadniczą rolę w demetylacji citalopramu odgrywa izoenzym 3A4 cytochromu P450, także izoenzym 2D6 (za: Noble i Benfield, 1997). Ten ostatni jest odpowiedzialny głównie za przejście demetylocitalopramu w dwudemetylo pochodną (Sindrup wsp., 1993).

Wiązanie citalopramu z białkami osocza oceniane jest na 50% (za: Pużyński, 1999) lub około 80% (za: Baumann i Larsen, 1995). Wszyscy podkreślają, iż nie należy on do substancji silnie wiążących się z białkami i tą drogą nie wchodzi w interakcje konkurencyjne z innymi lekami (jak np. fluoksetyna, paroksetyna czy sertralina).

U chorych z niewydolnością wątroby stężenie leku w osoczu dwukrotnie przewyższa stwierdzone u osób z wydolną wątrobą, zażywających tą samą dawkę leku. U chorych z niewydolną wątrobą zaleca się dwukrotnie niższą dawkę citalopramu (Joffe i wsp., 1998). W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek nie jest to konieczne. Nie wydaje się to odnosić do przypadków z postacią ciężką (Joffe i wsp., 1998).

Metabolizm i farmakokinetyka citalopramu, podobnie jak wielu innych leków, ulega zmianie z wiekiem: zmniejsza się klirens, wzrasta okres półtrwania (Baumann i Larsen, 1995; Noble i Benfield, 1997). Osobom powyżej 65 roku życia zaleca się w związku z tym stosowanie dawek niższych, nie przekraczających 40 mg na dobę.

3. Interakcje z innymi lekami

Citalopram jako wysoce selektywny inhibitor wychwytu serotoniny wchodzi w interakcje farmakodynamiczne jedynie z lekami wpływającymi na układ serotonergiczny. Przeciwwskazane jest jego stosowanie łącznie z nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Dużej ostrożności wymaga skojarzenie z moklobemidem i klomipraminą z powodu możliwości wystąpienia zespołu serotoninowego. Podobnie łączenie z innymi SSRI. Z tego samego powodu należy unikać łączenia z fenfluraminą. Przestrzega się przed jednoczesnym stosowaniem citalopramu z sumatriptanem.

Citalopram *in vitro* nie wywiera lub wywiera bardzo słaby wpływ na izoenzymy cytochromu P450: 1A2, 2C19, 3A3/4, stosunkowo silniej, ale słabiej od innych SSRI, działa na CYP2D6 (Shad i Preskorn, 2000). Badanie *in vivo* po jednorazowej dawce leku wykazało, iż citalopram spośród SSRI (z wyłączeniem sertraliny, której nie badano) działa najslabiej na CYP2D6 i nie wpływa na aktywność CYP2C19 i -1A2 (Jeppesen i wsp., 1996). Należy zatem sądzić, iż citalopram nie powinien na ogół wchodzić w istotne interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami.

Citalopram nie zmienia stężenia leków neuroleptycznych w osoczu: haloperidolu, chloropromazyny, zyklopiksolu, lewomepromazyny, tiorydazyny czy perfenazyny (Syvalahti i wsp., 1997), także klozapiny i risperidonu (Avenoso

i wsp., 1998; Taylor i wsp., 1998). Nie wywiera również wpływu na poziom trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych: amitryptyliny, imipraminy, klo-mipraminy (Barttig i wsp., 1993). Hamuje natomiast metabolizm dezypraminy (wzrost tzw. pola pod krzywą – AUC – o 50%) po jej jednorazowej dawce (Gram wsp., 1993), ale w mniejszym stopniu niż niektóre inne SSRI.

Trimeprazyna (20–30 mg) czy lewomepromazyna (25–50 mg) nieznacznie podwyższają (średnio o 30%) stężenie citalopramu, co nie ma znaczenia klinicznego (Oychaug i wsp., 1984).

Stężenie citalopramu i jego metabolitów zwiększa cymetydyna. Nie wydaje się mieć to jednak istotnego znaczenia klinicznego (za: Noble i Benfield, 1997).

Istotny wzrost stężenia citalopramu odnotowano po dołączeniu fluwoksami-ny (50–100 mg), szczególnie jego formy aktywnej (+) (Bondolfi i wsp., 1996).

II. Zastosowanie kliniczne citalopramu

1. Krótkoterminowe leczenie zespołów depresyjnych

Skuteczność citalopramu oceniano w:

- 1) otwartych badaniach klinicznych, gdy oceniano jedynie sam citalopram,
- 2) badaniach porównawczych z placebo,
- 3) badaniach porównawczych z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

1.1. Otwarte badania kliniczne

W latach 80-tych przeprowadzono kilka badań, które wykazały skuteczność przeciwdepresyjną citalopramu (za: Milne i Goa, 1991; Montgomery i Johnson, 1995). Lek stosowany był w dawce 20–80 mg dziennie, najczęściej u chorych z depresją endogenną. U 30–70% następowała znaczna poprawa, u 10–50% odnotowywano „pewną” poprawę. Jedynie 8% przerwało leczenie z powodu objawów ubocznych. Badania te wskazywały na skuteczność przeciwdepresyjną citalopramu i jego dobrą tolerancję.

W badaniach prowadzonych w Polsce przez firmę Lundbeck (Landowski, 2000) citalopram bez jakiegokolwiek dodatkowego leku zastosowano u 91 ambulatoryjnych pacjentów z rozpoznaniem zespołu depresyjnego w dawce 20 mg dziennie (w nielicznych przypadkach: 10 lub 40 mg). Przed leczeniem nasilenie depresji najczęściej oceniano jako umiarkowane. Po 1–2-miesięcznej terapii u 75% stan psychiczny oceniano w skali CGI na 1 lub 2 punkty (zdrowy lub prawie zdrowy).

1.2. Badania porównawcze z placebo

Skuteczność przeciwdepresyjną citalopramu wykazała metaanaliza (Montgomery i wsp., 1994), oparta na 9-ciu badaniach porównawczych z placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Objęła ona w sumie 949 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji wg DSM-III: 586 otrzymywało citalopram, 363 – placebo. Przed przystąpieniem do próby u 60% nasilenie depresji było łagodne lub średnie, u 37% – ciężkie. Nasilenie depresji oceniano Skalą Depresji Hamiltona oraz skalą depresji MADRS. Większość pacjentów

otrzymywała citalopram w dawce od 20 do 60 mg, nieliczni – 10 lub 80 mg. Po 4 tygodniach leczenia citalopram w dawce 20 i 40 mg okazał się istotnie skuteczniejszy od placebo. W podgrupie otrzymującej 60 mg citalopramu poprawa była mniejsza niż przy dawkach 20 i 40 mg. Dawkę 60 mg otrzymywali pacjenci, u których niższe dawki nie były skuteczne. Słabsza skuteczność leku w tej dawce była więc raczej wynikiem lekooporności. W depresji o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym często wystarczające była dawka 20 mg, w ciężkich – 40 mg.

Citalopram okazał się istotnie skuteczniejszy od placebo w badaniu (Mendels i wsp., 1999), które objęło 180 pacjentów ambulatoryjnych z rozpoznaniem dużej depresji oraz melancholii wg DSM-III o nasileniu średnim lub ciężkim (co najmniej 25 pkt w 24-punktowej Skali Depresji Hamiltona). Lek stosowano w dobowej dawce 20–80 mg (średnio: 52 mg). Już po pierwszym tygodniu citalopram okazał się istotnie skuteczniejszy. Różnica ta utrzymywała się przez dalszą część badania, tj. do końca 4 tygodnia.

Analiza badań porównawczych z placebo, a także z innymi lekami (Montgomery, 1995) wskazuje, iż minimalna skuteczna dawka citalopramu wynosi 20 mg. Od tej dawki winno się rozpocząć leczenie. W przypadku depresji ciężkiej, z objawami melancholii dawka musi być zwiększona do 40, a niekiedy nawet 60 mg dziennie.

1.3. Badania porównawcze z innymi lekami przeciwdepresyjnymi

Citalopram porównywano z lekami trójpierścieniowymi (amitryptylina, imipramina, klomipramina), czteropierścieniowymi (maprotylina, mianseryna), innymi selektywnymi inhibitorami wychwyty serotoniny.

Nie znaleziono różnicy pomiędzy skutecznością citalopramu a imipraminy w badaniu (Rosenberg i wsp., 1994) obejmującym 400 pacjentów z zespołami depresyjnymi, leczonych przez lekarzy ogólnych. Nasilenie depresji na początku próby było na ogół łagodne lub średnie. Dawka citalopramu wynosiła od 20 do 60 mg, imipraminy od 50 do 150 mg. Spadek o co najmniej 50% nasilenia objawów depresji, mierzonych Skalą Depresji Hamiltona, po 4 tygodniach w grupie leczonej citalopramem w dawce 10–30 mg, obserwowano u 63,6% pacjentów, w grupie leczonej citalopramem w dawce 20–60 mg u 59,5%, oraz u 57,6% leczonych imipraminą. Po 22 tygodniach leczenia odsetki te przedstawiały się odpowiednio: 81,6%, 86,6%, 88,9%. Różnice nie były statystycznie znamienne.

Citalopram dorównywał skutecznością amitryptylinie w dwóch badaniach chorych z dużą depresją (za: Montgomery i Johnson, 1995). Dawki citalopramu wynosiły od 20 do 60 mg, amitryptyliny: 112,5–225 mg oraz 75–225 mg. Oba leki przynosiły szybką poprawę. U pacjentów przyjmujących amitryptylinę, co jest zrozumiałe, szybciej ustępowała bezsenność. W stosunku do objawów lękowych citalopram działał równie skutecznie i szybko jak amitryptylina (Shaw i Crimmins, 1989).

Wieloośrodkowe badania nie wykazały różnic w skuteczności pomiędzy citalopramem (40 mg dziennie) a klomipraminą (150 mg (Danish University

Antidepressant Group, 1986) w grupie wszystkich badanych chorych z depresją. U chorych hospitalizowanych klomipramina okazała się jednak bardziej skuteczna.

Metaanaliza pięciu badań porównawczych między skutecznością citalopramu a trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (amitryptylina, imipramina, nortryptylina, klomipramina) nie wykazała istotnych statystycznie różnic (Bech i Cialdella, 1992).

Skuteczność przeciwdepresyjna w grupie chorych z depresją endogenną citalopramu była porównywalna z mianseryną (de Wilde i wsp., 1985; Ahlfors i wsp., 1988). W grupie depresji nieendogennej mianseryna okazała się nieco bardziej skuteczna (Ahlfors i wsp., 1988), być może z powodu większego działania sedatywnego.

Nie obserwowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy skutecznością citalopramu (40–60 mg) a maprotyliny (75–150 mg) (Bouchard i wsp., 1987). Nie obserwowano jej również w obrębie podgrup: z i bez melancholii.

Sześciotygodniowe porównawcze badanie (Timmerman, 1993 – za: Montgomery i Johnson, 1995) skuteczności citalopramu (20–40 mg) z fluoksaminą (100–200 mg) w grupie chorych z dużą depresją (kryteria DSM-III) nie wykazały istotnych statystycznie różnic. Skuteczność obu leków była stosunkowo niska – wielu chorych cechowała lekooporność.

W grupie chorych z dużą depresją, leczonych ambulatoryjnie przez lekarzy pierwszego kontaktu, citalopram (20 mg) był równie skuteczny jak fluoksetyna (20 mg), cechował się jednak szybszym działaniem (Patris i wsp., 1996; Bougerol i wsp., 1997). Podobny wynik uzyskano badając chorych leczonych przez psychiatrów (citalopram – 40 mg, fluoksetyna – 20 mg) (Bougerol i wsp., 1997). Nie zaobserwowano w tej grupie chorych szybszego działania citalopramu.

W porównaniu z sertralina (50–100 mg) citalopram (20–60 mg) działał szybciej (istotna różnica po 2 tygodniach leczenia) u chorych z dużą depresją i znacznie nasilonym lękiem. Ostatecznie oba leki nie różniły się siłą działania przeciwdepresyjnego, mierzonego spadkiem w skali MADRS lub Skali Depresji Hamiltona. Citalopram wykazywał jednak istotnie wyższą skuteczność wobec objawów lęku, mierzonych Skalą Lęku Hamiltona (Stahl, 1999).

1.4. Zespoły depresyjne w wieku podeszłym

Ze względu na profil działań ubocznych, dobra tolerancję selektywne inhibitory wychwytu serotoniny zalecane są w leczeniu zespołów depresyjnych wieku podeszłego. Citalopram poza tym – w odróżnieniu od innych SSRI – daje najmniejsze ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. – Na takie interakcje narażeni są często chorzy w wieku podeszłym, którzy na ogół zażywają kilka innych leków.

W porównaniu z placebo citalopram w dawce 10–30 mg wykazał wyższą skuteczność terapeutyczną w odniesieniu do osób w wieku podeszłym z zespołami depresyjnymi (głównie o charakterze dużej depresji) (Nyth i wsp., 1992). – Oceniano spadek nasilenia objawów depresji, mierzonych skalą MADRS, Skalą Depresji Hamiltona, CGI. W podgrupie pacjentów ze

współistniejącym zaburzeniem otępiennym citalopram poprawiał poznawcze i emocjonalne funkcjonowanie, mierzone Skalą Otępienia Gottfriesa-Brane'a-Steena.

Swoją skutecznością w odniesieniu do depresji wieku podeszłego citalopram (20 mg) nie ustępował amitryptylinie (50 mg), był jednak zdecydowanie lepiej od niej tolerowany (Kyle i wsp., 1998).

2. Długotrwałe leczenie depresji

Do 1999 roku dane dotyczące długotrwałego stosowania citalopramu u chorych na depresję dotyczyły podawania leku przez okres półroczny w celu zapobieżenia nawrotowi depresji w obrębie danej fazy chorobowej (relapse). Montgomery i wsp. (1993) porównywali skuteczność citalopramu 20 mg/dobę (48 chorych), citalopramu 40 mg/dobę (57 chorych) oraz placebo (42 chorych) w zapobieganiu „relapse” u pacjentów, u których 6-tygodniowe stosowanie citalopramu w ostrym epizodzie depresji doprowadziło do poprawy stanu psychicznego. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Nawrót objawów depresji wystąpił po tym czasie u 8% chorych otrzymujących 20 mg citalopramu, u 12% pacjentów leczonych 40mg citalopramu i u 31% chorych otrzymujących placebo. Różnica skuteczności w zapobieganiu nawrotom depresji między obu dawkami aktywnego leku a placebo była istotna (odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,02$), natomiast objawy uboczne po 12 i 24 tygodniach u chorych otrzymujących zarówno 20 mg, jak i 40 mg citalopramu nie różniły się istotnie od występujących w grupie placebo. W innej pracy (Robert i Montgomery, 1995) porównywano podawanie citalopramu w dawce 20–60 mg (152 chorych) i placebo (74 chorych) przez okres 6 miesięcy u pacjentów, u których po 8 tygodniowym podawaniu leku nastąpiła istotną poprawa objawów depresji; dawka citalopramu, która spowodowała poprawę była następnie używana dla kontynuowania terapii. Po 6 miesiącach nawrót depresji nastąpił istotnie rzadziej w grupie otrzymującej citalopram (13,8%) w porównaniu z placebo (24,3%). Wyniki obu kontrolowanych badań świadczą, że kilkumiesięczne stosowanie citalopramu po uzyskaniu poprawy ostrego epizodu depresji jest zarówno celowe, jak i skuteczne w zapobieganiu nawrotów w obrębie fazy chorobowej.

Autorzy włoscy (Franchini i wsp., 1999) u chorych na depresję z częstymi nawrotami badali skuteczność citalopramu 40 mg/dobę w zapobiegania „relapse”, a następnie citalopramu stosowanego w dawce 20 mg/dobę przez okres 2 lat w zapobieganiu wystąpienia kolejnego nawrotu depresji (recurrence). W badanej grupie 32 chorych nie zanotowano żadnego przypadku nawrotu typu „relapse”. Natomiast u 16 chorych, zwłaszcza u tych, którzy wykazywali cechy gorszego funkcjonowania społecznego, doszło do nawrotów w trakcie 2-letniej obserwacji. Autorzy sądzą, że u takich chorych dawka citalopramu 40 mg/dobę mogłaby być bardziej skuteczna w celach profilaktycznych.

W ostatnich latach przedstawiono wstępne wyniki kontrolowanych badań z zastosowaniem placebo, oceniających profilaktyczne działanie citalopramu. W pierwszym z nich (Wade i Hochstrasser, 2000) porównywano skuteczność

profilaktyczną citalopramu 20, 40 i 60 mg/dobę oraz placebo u 269 chorych, u których uprzednio uzyskano korzystne wyniki leczenia citalopramem ostrego epizodu depresji i 4-miesięcznej kontynuacji. Procent nawrotów depresji był istotnie mniejszy przy stosowaniu wszystkich trzech dawek citalopramu w porównaniu z placebo. U osób otrzymujących placebo, najwięcej nawrotów zaobserwowano u chorych otrzymujących uprzednio citalopram w dawce 60 mg/dobę, a najmniej przy dawce 20 mg/dobę. W drugiej pracy (Klysner i wsp., 2000) oceniano skuteczność profilaktyczną citalopramu u 121 chorych w wieku 65–92 lat. Również tutaj, przewaga citalopramu nad placebo w zakresie skuteczności profilaktycznej była istotnie znamienna statystycznie ($p < 0,001$).

3. Zespół dysforyczny przedmiesiączkowy

Ostatnie lata przynoszą obiecujące wyniki dotyczące zastosowania leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny w leczeniu zespołu dysforycznego przed-miesiączkowego, zaburzenia występującego u około 5% kobiet w okresie reprodukcyjnym. Skuteczność citalopramu w tym względzie oceniano w badaniu Wikander i wsp. (1998), gdzie określano samopoczucie w trzech kolejnych cyklach miesięcznych w czterech grupach kobiet, dobranych w sposób randomizowany. W pierwszej z nich, citalopram, średnio 20 mg/dobę, stosowano przez cały okres cyklu, w drugiej – citalopram podawano w dawce 5 mg/dobę w fazie follikularnej i 20 mg/dobę w fazie lutealnej, w trzeciej stosowano placebo w fazie follikularnej i citalopram, średnio 20 mg/dobę, w fazie lutealnej, a czwarta grupa przez cały okres otrzymywała placebo. Objawy uboczne stosowania citalopramu były niewielkie i przejściowe, a najlepszy efekt kliniczny zaobserwowano w grupie, gdzie stosowano citalopram tylko w fazie lutealnej. Wyniki te są podobne do uzyskanych przy zastosowaniu innych leków z grupy SSRI takich, jak sertralina czy paroksetyna. Najbardziej korzystne efekty uzyskane przy stosowaniu leku w sposób „przerwany” mogą świadczyć wg autorów o szybkim działaniu leku w powyższym zespole chorobowym, natomiast nieciągły sposób podawania leku może zapobiegać wystąpieniu tolerancji na to działanie.

4. Depresja w zaburzeniach psychiatrycznych

Niektórzy badacze opisują korzystne wyniki terapeutyczne stosowania citalopramu u chorych z objawami psychiatrycznymi i towarzyszącymi objawami lęku, depresji i agresywności. Taiminen i wsp. (1997) badali wpływ dodania citalopramu do kuracji neuroleptycznej u chorych na schizofrenię na profil objawów klinicznych, oceniany przy pomocy skali PANSS oraz skali depresji Hamiltona (HRSD). Citalopram powodował zmniejszenie nasilenia objawów depresji i lęku w skali PANSS, natomiast nasilenie depresji mierzone w skali HRSD nie uległo istotnej zmianie. Autorzy fińscy opisują czterech pacjentów z objawami psychiatrycznymi i czterech z zaburzeniem typu „borderline”, u których po dodaniu citalopramu do leków neuroleptycznych doszło do istotnej poprawy stanu klinicznego: zmniejszenia lęku oraz osłabienia zachowania o charakterze

agresywnym i impulsywnym (Kallionemi i Syvälahti, 1993). W innej pracy oceniano możliwości interakcji farmakokinetycznej citalopramu z lekami neuroleptycznymi i stwierdzono, że lek ten nie powoduje istotnych zmian w stężeniu neuroleptyków w surowicy (Syvälahti i wsp., 1997).

5. *Depresja w zaburzeniach organicznych i somatycznych*

Citalopram wymieniany jest jako jeden z leków rekomendowanych w leczeniu depresji występującej po udarze mózgu, ze względu na doświadczenia wskazujące na jego skuteczność i bezpieczeństwo w terapii takich stanów. W kontrolowanym badaniu z zastosowaniem placebo obejmujących 66 chorych Andersen i wsp. (1994) podawali citalopram w dawce 20 mg/dobę chorym do 66 roku życia i 10 mg/dobę powyżej tego wieku i stwierdzili istotną poprawę depresji u pacjentów otrzymujących aktywny lek, począwszy od 3 tygodnia kuracji, czego nie wykazano w grupie otrzymującej placebo. Leki z grupy SSRI zalecane są również w leczeniu stanów patologicznego płaczu występującego po uszkodzeniu mózgu (najczęściej po udarze) niezależne od istniejącej depresji. Muller i wsp. (1999) porównywali u takich chorych skuteczność citalopramu lub paroksetyny, stosowanych w jednorazowej dawce dobowej 10–40 mg u 13 pacjentów w każdej z grup. Oba leki powodowały szybką poprawę stanu psychicznego (w pierwszych trzech dniach kuracji). Kilku chorych otrzymujących paroksetynę skarżyło się na nudności, podczas gdy w grupie citalopramu nie zanotowano żadnych objawów ubocznych. Vestergaard i wsp. (1996) opisują przypadek uporczywej bezsenności po udarze mózgu u chorego bez objawów depresji skutecznie leczonej podawaniem citalopramu. Poprawa parametrów snu została udokumentowana w badaniu polisomnograficznym. Ostatnio Rihmer i wsp. (2000) donieśli o pozytywnych wynikach stosowania citalopramu 20 mg/dobę, dodanego do kuracji selegiliną (5–10 mg/dobę) u pacjentów z chorobą Parkinsona w wieku 61–84 lat, u których wystąpiły objawy depresji. U 6 z 8 chorych doszło do istotnej poprawy depresji, a u żadnego z nich nie wystąpiły objawy uboczne.

Opisano również korzystny wpływ stosowania citalopramu w infuzji dożyłnej na stan psychiczny i poprawę kliniczną choroby podstawowej u pacjentów po oparzeniach (Blaha i wsp., 1999) oraz u chorych z depresją, jaka wystąpiła w przebiegu leczenia interferonem alfa zapalenia wątroby wirusem typu C. W tej ostatniej grupie chorych obok istotnej poprawy klinicznej depresji nie stwierdzono w trakcie stosowania citalopramu żadnego pogorszenia wskaźników czynności wątroby, a nawet trend w kierunku ich poprawy (Gleason i Yates, 2000).

6. *Zespół natręctw*

Podobnie jak inne leki z grupy SSRI, również citalopram znajduje coraz większe zastosowanie w leczeniu zespołów lękowych, takich jak zespół natręctw, zespół lęku napadowego oraz fobia społeczna. Ostatnio przedstawiono wyniki wielośrodkowego badania obejmującego 401 chorych porównującego skuteczność citalopramu 20–60 mg/dobę z placebo w leczeniu chorych z ze-

społem natręctw. Istotną różnicę z placebo zaobserwowano już po pierwszym tygodniu leczenia. Odsetek popraw po 12 tygodniach leczenia pacjentów otrzymujących citalopram 20 mg, 40 mg oraz 60 mg/dobę wynosił odpowiednio 63%, 54% i 62% (Montgomery i wsp., 2000). Skuteczność citalopramu w leczeniu zespołu natręctw potwierdzają również inne obserwacje kliniczne – wydaje się, że podobnie jak w przypadku większości leków z grupy SSRI bardziej skuteczne mogą być tutaj dawki wyższe (60 mg/dobę). Na uwagę zasługuje również możliwość kombinowanego stosowania citalopramu z klomipraminą w zespołach natręctw opornych na leczenie farmakologiczne. Pallanti i wsp. (2000) opisują korzystny efekt kliniczny i nie występowanie istotnych objawów ubocznych w trakcie skojarzonej kuracji tymi lekami.

7. Zespół lęku napadowego

Na możliwość terapeutycznego działania citalopramu w zespole lęku napadowego wskazali po raz pierwszy Humble i Wistedt (1992), stosując jednorazową dawkę leku 40 mg/dobę. W późniejszym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem placebo oraz klomipraminy, obejmującym 475 pacjentów Wade i wsp. (1997), oceniali skuteczność terapeutyczną w tym zespole różnych dawek citalopramu. Stwierdzono, że dawki citalopramu 20–30 mg/dobę oraz 40–60 mg/dobę, jak również klomipraminy 60–90 mg/dobę były istotnie bardziej skuteczne niż placebo. Porównanie dawek citalopramu wykazało najlepszą skuteczność dawki 20–30 mg/dobę. Autorzy konkludują, że ta dawka powinna być rekomendowana do leczenia zespołu lęku napadowego. Spośród uprzedniej grupy chorych u 279 kontynuowano badanie przez okres roku z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby z użyciem różnych dawek citalopramu. Również w tym wypadku stwierdzono, że citalopram w dawce 20–60 mg/dobę jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym w długoterminowym leczeniu pacjentów z lękiem napadowym, a najlepsze wyniki uzyskuje się przy stosowaniu dawki 20–30 mg/dobę (Lepola i wsp., 1998). W trakcie długotrwałego stosowania citalopramu następuje całkowite ustąpienie napadów lęku i systematyczne zmniejszanie objawów o charakterze fobii (Leinonen i wsp., 2000).

8. Fobia społeczna

Już kilka lat temu Lopola i wsp. (1993) po raz pierwszy opisali możliwość korzystnego działania citalopramu u trzech chorych z objawami fobii społecznej, a kilka lat później ci sami autorzy donieśli o pozytywnych rezultatach stosowania citalopramu u trojga dzieci z objawami fobii szkolnej i towarzyszącymi napadami lęku (Lopola i wsp., 1996). Pierwsze badanie skuteczności klinicznej citalopramu w zespole fobii społecznej na większej grupie wykonali Bouwer i Stein (1998). Stosowanie citalopramu w dawce 40 mg/dobę spowodowało istotną poprawę kliniczną u 19 z 22 leczonych chorych (86%). Wyniki te wskazują na przydatność citalopramu w leczeniu tego schorzenia, jak również potwierdzają rolę neuroprzekaznictwa serotonergicznego w fobii społecznej.

9. Zaburzenia jedzenia

W związku z korzystnym działaniem citalopramu w zespołach natręctw oraz brakiem efektu anorektycznego podjęto również próby zastosowania tego leku w kompleksowym leczeniu zaburzeń jedzenia (anoreksji i bulimii), które wg niektórych autorów zalicza się do spektrum zaburzeń obsesyjno-impulsywnych. Calandra i wsp. (1999) opisują wyniki podawania citalopramu 20 mg/dobę przez okres 8 tygodni dwunastu pacjentkom z objawami bulimii i sześciu z objawami anoreksji. W obu grupach doszło do poprawy w zakresie nastroju i satysfakcji z własnego wyglądu, natomiast w grupie bulimii nastąpiło również istotne zmniejszenie epizodów napadowego objadania się (binge eating). Wyniki te mogą wskazywać na przydatność stosowania citalopramu również w tych zaburzeniach.

10. Uzależnienie alkoholowe

Od połowy lat 80-tych zwraca się uwagę na rolę przekąźnictwa serotoninergicznego w biologicznych mechanizmach uzależnienia alkoholowego. W związku z tym podejmowane są próby stosowania leków o działaniu serotoninergicznym jako środków pomocniczych w leczeniu tego zaburzenia. Citalopram (po wycofaniu zimelidyny) był pierwszym lekiem z grupy SSRI stosowanym w tym celu w warunkach klinicznych. W roku 1987 badacze kanadyjscy (Naranjo i wsp., 1987) stwierdzili, że citalopram, podawany osobom będącym we wczesnej fazie uzależnienia alkoholowego w dawce 40 mg/dobę, powoduje zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu i wydłużenie okresu abstynencji. Działania takiego nie wywierała dawka 20 mg/dobę. Ci sami autorzy potwierdzili tę obserwację w badaniu kontrolowanym z zastosowaniem placebo, stwierdzając jednocześnie, że w trakcie podawania citalopramu następuje zmniejszenie głodu alkoholowego i chęci jego używanie (Naranjo i wsp., 1992). Korzystny wpływ citalopramu u chorych z uzależnieniem alkoholowym wykazali również inni badacze. Balldin i wsp. (1994) badając grupę chorych o znacznym stopniu uzależnienia stwierdzili, że lepsze działanie citalopram wykazywał osób, u których codzienne spożycie alkoholu wynosiło 60–100 g/dobę, natomiast u pacjentów pijących większe ilości, efekt leku był słabszy. Badacze fińscy (Tiihonen i wsp., 1996) oceniali efekt citalopramu vs placebo u 62 pacjentów z uzależnieniem alkoholowym stwierdzając istotną przewagę aktywnego leku co do redukcji nawrotów picia w czteromiesięcznym okresie obserwacji. W ostatnio opublikowanej pracy Angelone i wsp. (1998) porównywali skuteczność citalopramu i fluwoksaminy oraz nie stosowania leczenia farmakologicznego w grupie 81 pacjentów z uzależnieniem alkoholowym po przebytej detoksykacji. Odsetek osób utrzymujących abstynencję był istotnie wyższy w grupie otrzymujących citalopram (60,7%) lub fluwoksaminę (63,6%) w porównaniu z nie otrzymującymi leczenia (30,4%), natomiast zmniejszenie nasilenia głodu alkoholowego stwierdzono tylko w grupie pacjentów leczonych citalopramem. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wydają się wskazywać, że citalopram jest środkiem o potencjalnych możliwościach terapeutycznych w uzależnieniu alkoholowym.

11. *Tolerancja i objawy uboczne*

Biorąc pod uwagę profil działania farmakodynamicznego citalopramu należy oczekiwać, iż w trakcie jego stosowania wystąpi stosunkowo niewiele objawów ubocznych. Dotyczy to wszystkich selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny. Pomimo podkreślanych ostatnio różnic w działaniu farmakodynamicznym pomiędzy poszczególnymi SI-5-HT, w trakcie leczenia nimi występują te same objawy niepożądane, a różnice w profilu objawów ubocznych mają jedynie charakter ilościowy, a nie jakościowy (Preskorn, 2000).

Wyniki metaanalizy (za: Baldwin i Johnson, 1995), dotyczącej 746 pacjentów depresyjnych leczonych przez 4–6 tygodni citalopramem, wskazują, iż najczęściej występującymi objawami niepożądanymi były: nudności i wymioty (20%), potliwość, ból głowy i suchość w jamie ustnej (18%). Na ogół nasilenie objawów niepożądanych było łagodne i miały one charakter przejściowy. Dłużej utrzymywały się: obniżenie wydzielania śliny (12%), potliwość (11%), drżenie (11%), nudności i wymioty (8%).

Inna metaanaliza (za: Baldwin i Johnson, 1995), obejmująca 325 pacjentów, leczonych przez długi czas, potwierdziła dobrą tolerancję citalopramu. Jedynie 5% pacjentów nie ukończyło leczenia z powodu działań niepożądanych. Większość objawów ubocznych ustępowała w trakcie dłuższego stosowania leku.

Szereg badań wskazuje, że częstotliwość większości objawów niepożądanych obniża się w czasie pierwszych 2–3 tygodni leczenia. Wyjątek zdają się stanowić zaburzenia dyspeptyczne i wzmożona potliwość. Wiele z raportowanych objawów niepożądanych występuje częściej przed niż w trakcie leczenia citalopramem, utrzymują się u chorych opornych na leczenie. Mogą być one zatem bardziej związane z procesem chorobowym niż działaniem citalopramu.

Citalopram nie wywiera istotnego wpływu na przewodnictwo i repolaryzację mięśnia sercowego zarówno w czasie krótko- jak i długookresowego leczenia (Rasmussen i wsp., 1999). W trakcie jego stosowania nie obserwowano zmian w obrazie krwi, próbach wątrobowych i nerkowych. Masa ciała nie ulega zmianie.

12. *Podsumowanie*

Citalopram, jak pozostałe selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SSRI), okazał się skutecznym lekiem nie tylko w terapii zespołów depresyjnych, ale również innych zaburzeń: zespole natręctw, napadowego lęku, fobii społecznej, zespole dysofrycznym przedmiesiączkowym, zaburzeniach jedzenia, uzależnieniu od alkoholu.

W zespołach depresyjnych jego skuteczność porównywalna jest z innymi lekami z grupy SSRI, także lekami czteropierścieniowymi i trójpierścieniowymi. Tym ostatnim, podobnie jak inne SSRI, wydaje się nieco ustępować w przypadku depresji ciężkich.

Cechuje go dobra tolerancja. Występujące na początku leczenia objawy uboczne, związane głównie z aktywacją układu serotonergicznego, często w krótkim czasie ustępują, bądź zmniejszają swoje nasilenie.

Ze wszystkich selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny citalopram wykazuje najmniej interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami: nie hamuje metabolizmu większości z nich, nie wypiera niektórych z połączeń z białkami osocza. Z tego względu wydaje się być bezpieczny u osób, które zażywać muszą dodatkowo inne leki. Rekomendować zatem należy go szczególnie w przypadku współistnienia innych zaburzeń somatycznych czy psychicznych.

Piśmiennictwo

1. Ahlfors, U.G., Elovaara, S., Harma, P., Suoniemi, I., Heikkila, L., Nummi, K., Vartiainen, A., Vartiainen, H., Tamminen, T., Elgen, K., Sundman, K.: Clinical multicentre study of citalopram compared double-blindly with mianserin in depressed patients in Finland. *Nord. Psykiatr. Tidskr.*, 1988, 42:201–210
2. Andersen G, Vestergaard K, Lauritsen L: Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994, 25, 1099–1104
3. Angelone SM, Bellini L, Di Bella D, Catalano M: Effects of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of Italian detoxified alcoholics. *Alcohol Alcoholism* 1998, 33, 151–156
4. Avenoso A., Facciola G., Scordo M.G., Gito C., Ferrante G.D., Madia A.G., Spina, E.: No effect of citalopram on plasma levels of clozapine, risperidone and their active metabolites in patients with chronic schizophrenia. *Clin. Drug. Invest.*, 1998, 16:392–398
5. Baettig D., Bondolfi G., Montaldi S., Amey M., Baumann P.: Tricyclic antidepressant plasma levels after augmentation with citalopram: a case study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 44:403–405
6. Baldwin D., Johnson F.N.: Tolerability and safety of citalopram. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1995, 6:315–325
7. Balldin J., Berggren U., Engel J., Eriksson M., Hard E., Soderpalm B.: Effect of citalopram on alcohol intake in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, 18, 1133–1136
8. Baumann P., Larsen F.: The pharmacokinetics of citalopram. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1995, 6:287–295
9. Bech P., Cialdella P.: Citalopram in depression – meta-analysis of intended and unintended effects. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1992, 6, suppl. 5:45–54
10. Blaha J., Svobodova K., Kapounkova Z.: Therapeutical aspects of using citalopram in burns. *Acta Chir Plast* 1999, 41, 25–32
11. Bondolfi G., Chautems C., Rochat B.: Non-response to citalopram in depressive patients: pharmacokinetic and clinical consequences of a fluvoxamine augmentation. *Psychopharmacology*, 1996, 128:421–425
12. Bouchard J.M., Delaunay J., Delisle J.P., Grasset N., Mermberg P.F., Molczadzki M.: Citalopram versus maprotiline: a controlled, clinical multicentre trial in depressed patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1987, 76:583–592
13. Bougerol T., Scotti J.-C., Patris M., Strub N., Lemming O., Hopfner Petersen H. E.: Citalopram and fluoxetine in major depression. Comparison of two clinical trials in a psychiatric setting and in general practice. *Clin. Drug Invest.*, 1997, 14:77–89
14. Bouwer C., Stein D.J.: Use of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in the treatment of generalized social phobia. *J Affect Disord* 1998, 49, 79–82
15. Calandra C., Giulino V., Inserra L., Giuffrida A.: The use of citalopram in an integrated approach to the treatment of eating disorders: an open study. *Eat Weight Disord* 1999, 4, 207–210
16. Chiba K., Kobayashi K.: Antidepressants. W: *Metabolic Drug Interactions. Section III. Red.:* R.H. Levy, K.E. Thummel, W.F. Trager, P.D. Hansten, M. Eichelbaum. Lippincot Williams & Williams; Philadelphia, 2000, s. 233–243

17. Danish University Antidepressant Group: Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine: a controlled multicenter study. *Psychopharmacology*, 1986, 90: 131–138
18. de Wilde J., Mertens C., Overo K.F., Hopfner Petersen H.E.: Citalopram versus mianserin. A controlled, double-blind trial in depressed patients. *Arch. Psychiatr. Scand.*, 1985, 72: 89–96
19. Franchini L., Zanardi R., Gasperini M., Smeraldi E.: Two-year maintenance treatment with citalopram, 20 mg, in unipolar subjects with high recurrence rate. *J Clin Psychiatry* 1999, 60, 861–865
20. Gleason O.C., Yates W.R.: An open-label trial of citalopram for major depression in hepatitis C. Abstracts, American Psychiatric Association 2000 Annual Meeting, Chicago 13–18 maj, NR606, 221
21. Goodwin, G.M.: How do antidepressants affect serotonin receptors? The role of serotonin receptors in the therapeutic and side effect profile of the SSRIs. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57 Suppl. 4: 9–13
22. Gram L.F., Hansen M.G.J., 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
23. Humble M., Wistedt B.: Serotonin, panic disorder and agoraphobia: short-term and long-term efficacy of citalopram in panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1992, 7 (suppl. 6), 21–39
24. Hyttel, J.: Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 9 suppl. 1: 19–26
25. Hyttel J., Arnt J., Sanchez C.: The pharmacology of citalopram. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1995, 6 (6): 271–285
26. Hyttel J., Bogeso K.P., Perregaard J., Sanchez C.: The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, 1992, 88 (2): 157–160
27. Jeppesen U., Gram L.F., Vistisen K., Loft S., Poulsen H.E., Broesen K.: Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19, and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1996, 51: 73–78
28. Joffe P., Larsen F.S., Pedersen V., Ring-Larsen H., Aaes-Jorgensen T., Sidhu J.: Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 54: 237–242
29. Kallioniemi H., Syvälahti E.: Citalopram, a specific inhibitor of serotonin re-uptake in treatment of psychotic and borderline patients. *Nord J Psychiatry* 1993, 47 (suppl. 28), 79–84
30. Klysner R., Pleidrup E., Hansen H.L., Bent-Hansen J., Poulsen Loldrup D., Lunde M., Hopfner Petersen H.E.: The effectiveness of citalopram in the prevention of depression recurrence in elderly patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000, 3 (suppl. 1), S211
31. Kyle C.J., Hopfner Petersen H.E., Overo K.F.: Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depression and Anxiety*, 1998, 8: 147–153
32. Leinonen E., Lepola U., Koponen H., Turtonen J., Wade A., Lehto H.: Citalopram controls phobic symptoms in patients with panic disorder: randomized controlled trial. *J Psychiatry Neurosci* 2000, 25, 25–32
33. Lepola U., Koponen H., Leinonen E.: Citalopram in the treatment of social phobia: a report of three cases. *Pharmacopsychiatry* 1994, 27, 186–188
34. Lepola U., Leinonen E., Koponen H.: Citalopram in the treatment of early-onset panic disorder and school phobia. *Pharmacopsychiatry* 1996, 29, 30–32
35. Lepola U.M., Wade A.G., Leinonen E.V., Koponen H.J., Frazer J., Sjödin I, Penttinen J, Pedersen T, Lehto HJ: A controlled prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998, 59, 528–534
36. Mendels J., Kiev A., Fabre L. F.: Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depression and Anxiety*, 1999, 9: 54–60
37. Montgomery S.A.: Selecting the optimum therapeutic dose of serotonin reuptake inhibitors: studies with citalopram. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1995, 10, suppl. 1: 23–27

38. Montgomery S.A., Kasper S., Bang K.: The SSRI citalopram is effective in the treatment of OCD: results from a double-blind, fixed dose, placebo-controlled trial. Abstracts, American Psychiatric Association 2000 Annual Meeting, Chicago 13–18 maj, N240, 121
39. Montgomery S.A., Rasmussen J.G., Tanghøj P.: A 24-week study of 20mg citalopram, 40mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin psychopharmacol* 1993, 8, 181–188
40. Montgomery S.A., Pedersen V., Tanghøj P., Rasmussen C., Rioux P.: The optimal dosing regimen for citalopram – a meta-analysis of nine placebo-controlled studies. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 9, suppl. 1: 35–40
41. Muller U., Murai T., Bauer-Wittmund T., von Cramon D.Y.: Paroxetine versus citalopram treatment of pathological crying after brain injury. *Brain Inj* 1999, 13, 805–811
42. Naranjo C.A., Poulos C.X., Bremner K.E., Lanctot K.L.: Citalopram decreases desirability, liking, and consumption of alcohol in alcohol-dependent drinkers. *Clin Pharmacol Ther* 1992, 51, 729–739
43. Naranjo C.A., Sellers E.M., Sullivan J.T., Woodley D.V., Kadlec K., Sykora K.: The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. *Clin Pharmacol Ther* 1987, 41, 266–274
44. Noble S., Benfield P.: Citalopram. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of depression. *CNS Drugs*, 1997, 8 (5): 410–431
45. Nyth A.L., Gottfries C.G., Lyby K., Smedegaard-Andersen L., Gylding-Sabroe J., Kristensen M., Refsum H-E., Ofsti E., Eriksson S., Syversen S.: A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1992, 86: 138–145
46. Oychaug E., Eide E., Salvesen B.: Effect of phenothiazines on citalopram steady-state kinetics in psychiatric patients. *Norf. Pharm. Acta*, 1984, 46: 37–46
47. Pallanti S., Quercioli L., Paiva R.S., Koran L.M.: Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999, 14, 101–106
48. Patris M., Bouchard J-M., Bougerol T., Charbonnier J-F., Chevalier J-F., Clerc G., Cyran C., van Amerongen P., Lemming O., Hopfner Petersen H. E.: Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1996, 11: 129–136
49. Preskorn S.H.: The adverse effect profiles of the selective serotonin reuptake inhibitors: relationship to in vitro pharmacology. *J. Psychiatr. Pract.*, 2000, 6: 153–157
50. Puzyński S.: Miejsce selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5-HT) w terapii zaburzeń psychicznych, zwłaszcza depresyjnych. *Farmakoterapie w Psychiatrii i Neurologii*, 1999, 1: 76–107
51. Rasmussen S.L., Overo K.F., Tanghøj P.: Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1999, 19: 407–415
52. Robert P., Montgomery S.A.: Citalopram in doses 20–60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995, 10, Suppl. 1, 29–35
53. Rosenberg C., Damsbo N., Fuglum E., Jacobsen L. V., Horsgard S.: Citalopram and imipramine in the treatment of depressive patients in general practice. A Nordic multi-center study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 9 suppl. 1: 41–48
54. Shad M.U., Preskorn S.H.: Antidepressants. W: *Metabolic Drug Interactions. Section IV.* Red.: R.H. Levy, K.E. Thummel, W.F. Trager, P.D. Hansten, M. Eichelbaum. Lippincott Williams & Williams; Philadelphia, 2000, s. 563–577
55. Shaw D.M., Crimmins R.: A multicentre trial of citalopram and amitriptyline in major depressive illness. W: *Citalopram: The New Antidepressant from Lundbeck Research.* Red.: S. A. Montgomery. Excerpta Medica. Amsterdam, 1989, str. 43–49
56. Sindrup S.H., Brosen K., Hansen M.G.J., Aaes-Jorgensen T., Overo K.F., Gram L.F.: Pharmacokinetics of citalopram in relation to the sparteine and the mephenytoin oxidation polymorphisms. *Ther. Drug Monit*, 1993, 15: 11–17
57. Stahl S.M.: No so selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59: 343–344

58. Stahl S.M.: Treatment of anxiety symptoms in depressed patients: double-blind comparison of citalopram, sertraline, and placebo. Poster. APA, 1999
59. Syvälahti E.K.G., Taiminen T., Saarijärvi S., Lehto, Niemi H., Ahola V., Dahl M.-L., Salokangas R.K.R.: Citalopram causes no significant alterations in plasma neuroleptic levels in schizophrenic patients. *J Int Med Res* 1997, 25, 24–32
60. Taiminen T.J., Syvälahti E., Saarijärvi S., Niemi H., Lehto H., Ahola V., Salokangas R.K.: Citalopram as an adjuvant in schizophrenia: further evidence for a serotonergic dimension in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1997, 12, 31–35
61. Taylor D., Ellison Z., Shaw, L.E., Wickham H., Murray R.: Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 13:19–21
62. Tiihonen J., Rynnanaen O.P., Kauhanen J., Hakola H.P., Salaspuro M.: Citalopram in the treatment of alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry* 1996, 29, 27–29
63. Vestergaard K., Mohr Drewes A., Andersen G., Jorgensen Taagholt S.: Post-stroke sleep disorder treated with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram – a case study. *Eur J Neurol* 1996, 3, 164–168
64. Vetulani J., Antkiewicz-Michaluk L., Rokosz-Pelc A.: Chronic administration of antidepressant drugs increases the density of cortical [3H]prozasin binding sites in the rat. *Brain Res.*, 1984, 310: 360–362
65. Wade A.G., Hochstrasser B.: Prevention of depression recurrence with citalopram: results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000, 3 (suppl. 1), S209
66. Wade A.G., Lepola U., Koponen H.J., Pedersen V., Pedersen T.: The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997, 170, 549–553
67. Wikander I., Sundblad C., Andersch B., Dagnell I., Zylberstein D., Bengtsson F., Eriksson E.: Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol* 1998, 18, 390–398