

LEK W POLSCE[®]

DRUG IN POLAND

ISSN 1231-028X

9'05

Ukazuje się od 1991 roku

Cena: 10,00 zł (VAT 0%)

Redakcja: ul. Człuchowska 66, 01-360 Warszawa, tel.: 0-22 666 43 33, www.medyk.com.pl

Artreum

glukozamina 500



ZDROWE STAWY



**SKUTECZNOŚĆ
LECZENIA
POTWIERDZONA BADANAMI**

Więcej informacji na temat badania
wewnątrz numeru

ESCITALOPRAM

– LEK PRZECIWDEPRESYJNY BĘDĄCY ALLOSTERYCZNYM INHIBITOREM WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (ASRI)

Sławomir Murawiec

III Klinika Psychiatryczna Instytut Psychiatrii i Neurologii
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Marek Jarema

WPROWADZENIE

Escitalopram jest pierwszym wprowadzonym do praktyki przedstawicielem jednego z najnowszych trendów w farmakoterapii: zastosowania wyłącznie aktywnego pojedynczego enancjomeru wyodrębnionego z mieszaniny racemicznej, którą otrzymujemy w wyniku syntezy leku.

Escitalopram jest S-enancjomerem citalopramu, leku przeciwdepresyjnego który był stosowany dotychczas u 80 milionów pacjentów, cechującego się bezpieczeństwem i efektywnością stosowania. Dlaczego jeden enancjomer zamiast obu form przestrzennych leku? Ponieważ, jak się okazuje, tylko jeden z nich jest efektywny klinicznie, natomiast drugi nie tylko nie wykazuje pożądanej aktywności, ale ma działanie hamujące wobec pożądanego przeciwdepresyjnego działania pierwszego z nich [1].

Podawanie określonego enancjomeru – escitalopramu okazuje się mieć pewne unikalne właściwości:

- ◆ podajemy tylko substancję aktywną terapeutycznie
- ◆ tak skonstruowany lek ma nowe właściwości w stosunku do leku wyjściowego, nie jest tylko „oczyszczoną” formą substancji podstawowej, lecz ma unikalne właściwości terapeutyczne

Wiele leków istnieje w postaci mieszaniny swoich prawo i lewoskrętnych enancjomerów (S i R enancjomerów). Są to takie same substancje, ale inaczej ułożone w przestrzeni.

Odbicia lustrzane identyczne pod względem budowy i wiązań chemicznych, ale inaczej ułożone przestrzennie tak, że nie nakładają się na siebie. Można to porównać do dwóch dłoni, które są dokładnie takie same, ale nie można ich na siebie nałożyć. Posługując się tą samą analogią – dłoń prawa to nie to samo, co dłoń lewa – ma inne właściwości. Okazuje się, że podobnie jest z enancjomerami leków – substancja która „formalnie” jest taka sama ma inne właściwości jako mieszanina obu prawo- i lewoskrętnych form (mieszanina racemiczna), a inne właściwości ma wyodrębniona z mieszaniny jedna z postaci.

Baumann i wsp. [2] zauważają, że wyodrębnione enancjomery różnią się właściwościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi od mieszaniny racemicznej. Stanowią pewną nową jakość, a badania wskazują, że enancjomery związane są z pewnymi korzyściami w stosunku do mieszanin racemicznych w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych, zwłaszcza depresji [2].

Wśród leków przeciwdepresyjnych są substancje, które stanowią zarówno mieszaniny racemiczne obu struktur przestrzennych, substancje pozbawione takiej struktury przestrzennej których metabolity mają ją jednak jak i leki stanowiące pojedyncze enancjomery. Co ważne, substancje z którymi łączą się leki mają także strukturę przestrzenną: mają ją białka, kwasy nukleinowe, polisacharydy, lipidy, itd. Toteż nie jest obojętne jaką strukturę przestrzenną leku zastosujemy. Większość reakcji biologicznych jest

oparta na rozróżnieniu pomiędzy enancjomerami.

Reakcje biologiczne są stereospecyficzne, jeśli lek, lub miejsce z którym się wiąże ma właściwości przestrzenne.

W rezultacie tego, jeśli podajemy mieszaninę związków prawo- i lewoskrętnych, to poszczególne enancjomery różnią się znacząco, jeśli chodzi o swoją farmakokinetykę, skuteczność kliniczną, toksyczność i inne własności biologiczne [2]. Jeden z enancjomerów może na przykład być odpowiedzialny za działanie terapeutyczne, a drugi przyczyniać się do występowania działań niepożądanych, albo wpływać na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie. Na przykład wiązanie z białkami może mieć charakter przestrzenny, co zostało wykazane w stosunku do metadonu i innych leków [2].

Zastosowanie enancjomerów w psychiatrii wiąże się z możliwością podawania niższej dawki leku przy zachowaniu, co najmniej tej samej (lub wyższej skuteczności), może ułatwiać ocenę zależności efektu klinicznego od dawki, może zmniejszać różnice pomiędzy poszczególnymi pacjentami jeśli chodzi o farmakokinetykę i farmakodynamikę i zmniejszać toksyczność związaną z podawaniem nieczynnego terapeutycznie, ale aktywnego metabolicznie substratu.

Zagadnienia struktury przestrzennej dotyczą nie tylko escitalopramu – ale jedynie w przypadku tego leku znalazły swój praktyczny wyraz we wprowadzeniu leku do praktyki klinicznej. Spośród innych znanych leków przeciwdepresyjnych także np. fluoksetyna i jej metabolit – norfluoksetyna mają swoje formy prawo- i lewoskrętne. W badaniach wykazano, że enancjomery fluoksetyny różnią się np. wpływem na łaknienie (przyjmowanie pokarmu), a enancjomery norfluoksetyny różnią się dwudziestokrotnie swoim wpływem na wy-

chwyt zwrotny serotoniny [2]. Tak więc zagadnienia struktury przestrzennej leków nie są czymś wyjątkowym czy nieznanym w dotychczasowym leczeniu. Stosujemy mieszaniny racemiczne nie myśląc o tym i oceniając sumaryczne biologiczne działanie całej mieszaniny jako efekt kliniczny i tolerancję leczenia. Unikalność escitalopramu polega raczej na tym, że po raz pierwszy z zakumulowanej wiedzy wyciągnięto praktyczne wnioski, wprowadzając do stosowania lek będący wyłącznie aktywnym enancjomerem.

Nazwa **allosteryczny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (ASRI)** jest związana z podwójnym mechanizmem działania escitalopramu. Lek ten modyfikuje przestrzennie receptor serotoninowy (transporter serotoniny), a następnie wywiera na niego selektywny wpływ hamujący wychwyt zwrotny neuroprzekaźnika. Ten pierwszy element, czyli modyfikacja struktury przestrzennej białka z którym wiąże się lek, jest wyróżnikiem działania escitalopramu.

WŁASNOŚCI OGÓLNE

Substancją „macierzystą” dla escitalopramu jest jeden z najczęściej stosowanych leków przeciwdepresyjnych: citalopram. Citalopram jest właśnie mieszaniną racemiczną S i R enancjomerów. Escitalopram jako S-enancjomer ma pewne nowe, ważne klinicznie, właściwości w stosunku do citalopramu, poza faktem że jest najbardziej specyficznym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny.

Citalopram należy do grupy leków przeciwdepresyjnych stanowiących inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Leki z grupy SSRI są najczęściej używanymi aktualnie na świecie lekami przeciwdepresyjnymi [3]. Standardy leczenia depresji Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSBP) mówią, że „*Najczęściej obecnie zalecane w depresjach są SSRI*” oraz że „... *SSRI i inne „nowe” leki przeciwdepresyjne stanowią leki pierwszego wyboru w łagodnych depresjach, szczególnie u pacjentów ambulatoryjnych i w opiece*

(odpowiednio 56% w porównaniu z 41%, $p=0.007$).

Najnowsza analiza pochodząca z Bordeaux opublikowana przez Moore'a i wsp. [9] oparta jest na prospektywnym, wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnej ślepej próby trwającym 8 tygodni. Badanie Moore'a i wsp. obejmowało 294 pacjentów leczonych z powodu depresji przez psychiatrów i lekarzy rodzinnych (GPs). Pacjenci byli włączani do badania poprzez randomizację do grupy otrzymującej 20 mg escitalopramu ($n=142$) lub 40 mg citalopramu ($n=152$). Nasilenie objawów depresyjnych oceniano za pomocą Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), która jest jedną z podstawowych skal oceny depresji stosowanych w psychiatrii. Założono przy tym, że pacjenci muszą mieć co najmniej 30 punktów w tej skali co odpowiada znacznemu nasileniu depresji. (skala składa się z 10 zagadnień punktowanych od 0 do 6). Znacząco więcej pacjentów przyjmujących escitalopram niż citalopram ukończyło badanie (95,5% w porównaniu z 89,4%, $p=0.047$). Odpowiedź kliniczna na leczenie w postaci redukcji objawów o minimum 50% była znacząco częstsza w grupie otrzymującej escitalopram (76,1%) w porównaniu z citalopramem (61,3%). Różnica ta była istotna statystycznie. Podobnie istotną statystycznie różnicę na korzyść escitalopramu odnotowano w redukcji nasilenia objawów depresyjnych ocenianych skalą MADRS. Statystycznie osoby leczone escitalopramem miały o 2,1 większą redukcję punktacji w tej skali (-22,4 escitalopram, w porównaniu z -20,3 citalopram). Co ciekawe analiza wykazała, że efekty leczenia nie zależały od specjalności lekarza je prowadzącego (psychiatra czy lekarz rodzinny). Autorzy podkreślają ten fakt nawet we wnioskach ze swojej pracy, pisząc że takie same rezultaty leczenia depresji przez psychiatrów i lekarzy rodzinnych zwiększają znaczenie ich badań dla codziennej praktyki. Dość znaczna liczba badań dotyczących

escitalopramu była prowadzona wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. Badania miały charakter wieloośrodkowych prób klinicznych przeprowadzanych równolegle w wielu krajach. Wade i wsp [10] przeprowadzili badanie bezpieczeństwa stosowania escitalopramu w porównaniu z placebo w 40 ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej w Kanadzie, Estonii, Francji, Holandii i Wielkiej Brytanii (lata 1999-2000). Escitalopram otrzymywało 191 osób a placebo 189 osób. Leczenie escitalopramem okazało się być skuteczniejsze od podawania placebo. Przewaga escitalopramu pojawiała się już w drugim tygodniu leczenia. Na końcu leczenia pacjenci leczeni escitalopramem czuli się znacznie lepiej w odniesieniu do każdego punktu skali oceny depresji (MADRS).

Także badanie Lepola i wsp. [6] dotyczyło porównania skuteczności stosowania escitalopramu i placebo wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. To badanie obejmowało swoim zasięgiem Belgię, Kanadę, Finlandii, Francję, Norwegię, Szwecję, Szwajcarię i Wielką Brytanię. Pacjenci otrzymywali citalopram (160 osób), escitalopram (155 osób) lub placebo (154 osoby). Także w tym badaniu leczenie escitalopramem okazało się bardziej efektywne niż leczenie citalopramem. Autorzy badania podkreślają, że stwierdzona różnica jest o tyle bardziej istotna, że celem badania nie było wykazanie wyższości escitalopramu nad citalopramem oraz, że w ogóle jest raczej rzadkością wykazanie w badaniu klinicznym większej skuteczności jednego leku przeciwdepresyjnego w porównaniu z innym lekiem.

Takie badanie porównujące bezpośrednio działanie escitalopramu z innym lekiem przeciwdepresyjnym opublikowano w odniesieniu do wenlafaksyny SR [11]. Także i to badanie miało charakter wieloośrodkowy i obejmowało 44 ośrodki w 8 krajach Europy. Pacjenci otrzymywali 10-20 mg escitalopramu (146 osób) lub 75-150 mg wenlafaksyny XR (142 osoby). Jeśli chodzi o efektywność leczenia

nie stwierdzono tu różnic natomiast różnice dotyczyły większej szybkości uzyskania odpowiedzi klinicznej na leczenie i osiągnięcia remisji w grupie pacjentów otrzymujących escitalopram. W analizie statystycznej pacjenci otrzymujący escitalopram ujawniali odpowiedź na leczenie 4,6 dnia wcześniej niż leczeni wenlafaksyną. Spośród pacjentów którzy uzyskali remisję, pacjenci otrzymujący escitalopram osiągnęli ją statystycznie o 6,6 dnia szybciej.

Tak więc omówione wyżej wyniki badań wskazują na to, że **escitalopram jest lekiem bardziej skutecznym klinicznie od citalopramu**. Ciekawym przyczynkiem do wyników badań wskazujących na większą skuteczność escitalopramu jest kwestia odmiennego działania S i R enancjomeru. S-enancjomer czyli escitalopram jest tą substancją, która jest odpowiedzialna za działanie przeciwdepresyjne. Natomiast R-enancjomer hamuje efekt escitalopramu. Jeśli więc podajemy mieszaninę racemiczną, podajemy jednocześnie substancję, której działania oczekujemy oraz substancję, która zmniejsza to działanie. Być może dane wskazujące na większą skuteczność escitalopramu w stosunku do substancji macierzystej związane są właśnie z tą zależnością [1].

Udowodniono także działanie profilaktyczne escitalopramu w zapobieganiu nawrotom depresji. Badanie opublikowane w ubiegłym roku pokazuje, że escitalopram jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu profilaktycznym. Czas do wystąpienia nawrotu był znacząco dłuższy u osób otrzymujących escitalopram, a skumulowana ilość nawrotów znacząco niższa (26% escitalopram i 40% placebo). Oceniono, że ryzyko nawrotu depresji było 44% niższe wśród pacjentów otrzymujących escitalopram w porównaniu z tymi którym podawano placebo. Długoterminowe podawanie escitalopramu okazało się prowadzić także do dalszego, istotnego zmniejszania się nasilenia objawów depresyjnych w okresie 36 tygodni [12].

BEZPIECZEŃSTWO

W przypadku escitalopramu działania niepożądane nie są rozpowszechnione, ich nasilenie jest co najwyżej umiarkowane i nie mają one charakteru zagrażającego pacjentowi (są to najczęściej bóle głowy, nudności wzmożona potliwość).

Publikowane są opinie, że: „*Escitalopram może spełniać kryteria wzorcowego leku przeciwdepresyjnego w zakresie dobrej tolerancji somatycznej*” [4] Praktyka pokazuje także, że tak jak w przypadku wszystkich leków z grupy SSRI, ewentualne działania uboczne pojawiają się raczej w pierwszym okresie leczenia i ustępują lub zmniejszają swoje nasilenie po pewnym czasie.

Subiektywne skargi pacjentów na działanie niepożądane leków przeciwdepresyjnych są częste, ale należy mieć do nich wyważony stosunek.

Wiąże się to z następującymi faktami:

- ◆ pacjenci z depresją najczęściej odczuwają lęk i skłonni są lękowo interpretować wiele spraw w swoim otoczeniu, a z pewnością podawany im lek
- ◆ pacjenci generalnie boją się leków psychotropowych i skłonni są do przeróżnych wyobrażeń na ich temat (najczęstsze to że: leki te uzależniają, że „otumaniają”, że zmieniają osobowość)
- ◆ dość często samo zapoznanie się z ulotką leku, jeszcze przed przyjęciem pierwszej tabletki jest przeżywane przez pacjentów jako źródło lęku i obaw przed lekiem
- ◆ szczególnie pacjenci informujący o tym, że po zażyciu pierwszej tabletki mieli „wszystkie opisane w ulotce” działania niepożądane, informują nas tak naprawdę o swoim lękowym nastawieniu do leczenia
- ◆ współczynnik odpowiedzi na podawanie placebo wśród pacjentów z depresją jest wysoki, ale także współczynnik działań niepożądanych po placebo jest wysoki, przekraczający 50%.

W przypadku escitalopramu odstawienie leku z powodu działań niepożądanych jest na poziomie zbliżonym do placebo. Około 6% pacjentów leczonych escitalopramem odstawia lek z powodu działań ubocznych i to samo robi z powodu działań ubocznych 2,2% osób którym podawano placebo [13]. W długoterminowym badaniu Rapaporta i wsp. [12] 7% pacjentów, którym podawano placebo przerwało leczenie z powodu odczuwanych działań niepożądanych. Natomiast spośród osób, którym podawano escitalopram przerwało leczenie mniej, bo tylko 4%.

Działania niepożądane w przypadku escitalopramu nie są bardzo uciążliwe. Najczęstsze z nich to:

- ◆ nudności (escitalopram 15% pacjentów, placebo 7%),
- ◆ zaburzenia snu (odpowiednio 9% i 4%),
- ◆ zaburzenia ejakulacji (odpowiednio 9% i 0%),
- ◆ biegunka (8% i 5%),
- ◆ senność (7% i 2%) oraz
- ◆ suchość w ustach (6% i 5%) [13].

To zestawienie częstości występowania poszczególnych objawów po aktywnym leku i placebo nie wskazuje na istnienie różnic, natomiast wskazuje na wyraźny udział czynników psychologicznych w zgłaszanych przez pacjentów objawach niepożądanych. Co oczywiście nie oznacza że należy je lekceważyć. Poszczególne badania kliniczne dostarczają też bardziej szczegółowych informacji na temat działań niepożądanych escitalopramu.

W badaniu Moore'a i w wsp. [9] najczęstszym objawem niepożądanym leczenia były bóle głowy występujące u 4,2% leczonych. Nudności dotyczyły 3,5% pacjentów a niepokój 2,8%. Suchość w jamie ustnej pojawiła się u 0,7% leczonych.

W badaniu Lepola i wsp. [6] wszystkie objawy niepożądane w grupie leczonej escitalopramem były oceniane jako słabo lub umiarkowanie nasilone. Najczęstszym objawem niepożądanym były nudności. Część pacjentów doświadczają

ła zaburzeń snu i wzmożonej potliwości, ale w żadnym przypadku nie stało się to przyczyną wycofania z leczenia. Jeśli chodzi o masę ciała, to pacjenci otrzymujący placebo przytyli średnio 0,5 kg, podczas gdy leczeni escitalopramem 0,03 kg. Tak, więc wzrost masy ciała był większy w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu Wade'a i wsp [10] objawy uboczne były zgłaszane przez 56% osób otrzymujących placebo i 59% otrzymujących escitalopram. Nudności zgłaszało 8,9% pacjentów leczonych escitalopramem i 3,7% pacjentów otrzymujących placebo. Po dwóch tygodniach leczenia ta różnica zanikała. Problemy z ejakulacją zgłosiło 3 mężczyzn leczonych escitalopramem (nikt w grupie otrzymującej placebo). Wycofanie się pacjentów z badania na skutek działań ubocznych miało miejsce w 4,7% pacjentów leczonych escitalopramem i 1,1% pacjentów z grupy placebo.

W badaniu porównującym escitalopram z wenlafaksyną wszystkie działania niepożądane występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących wenlafaksynę [11].

Jeśli chodzi o bezpieczeństwo stosowania escitalopramu u pacjentów ze schorzeniami somatycznymi, istniejące dane przemawiają, że **lek ten może być bezpiecznie stosowany w przypadku współwystępowania depresji z wieloma innymi chorobami** [14].

Citalopram i escitalopram nie mają żadnych hematologicznych działań ubocznych.

Mogą być bezpiecznie zastosowane u pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi. Zarówno citalopram jak i escitalopram nie wywierają istotnego wpływu na czynność serca jak i ciśnienie krwi. Nie obserwowano żadnych zmian w zapisie EKG. W odniesieniu do odcinka QT stwierdzono wydłużenie tego odcinka o 3,9 msec w przypadku escitalopramu w porównaniu z wydłużeniem 0,5 msec w porównywanej grupie, której podawano placebo. Stwierdzono także spadek czynności serca o 2,2 uderzenia na minutę w przypadku leczenia escitalopramem. Zmiany te nie mają znaczenia klinicznego, są stwierdzane statystycznie

nie na dużych populacjach osób leczonych. W praktycznych badaniach nad chorymi leczonymi w podstawowej opiece zdrowotnej nie są one uchwytnie. U pacjentów cytowanych wyżej badań nad zastosowaniem escitalopramu w podstawowej opiece zdrowotnej wykonywano badania laboratoryjne, zapis EEG i ocenę parametrów życiowych. Wade i wsp [10] nie stwierdzili różnic w zakresie zapisu EKG i w wartościach pozostałych ocenianych parametrów, pomiędzy pacjentami otrzymującymi escitalopram i placebo. Podobnie w badaniu Lepola i wsp. [6] nie stwierdzono żadnych różnic w odniesieniu do zapisu EKG pomiędzy początkiem, a końcem badania w żadnej z badanych grup, tzn. między grupą otrzymującą placebo, a leczonymi citalopramem i escitalopramem. Podobne rezultaty uzyskano w odniesieniu do oceny parametrów życiowych. Jeśli chodzi o działania uboczne dotyczące układu pokarmowego, to najczęstsze z nich są wzmiankowane wyżej nudności.

FARMAKOKINETYKA I INTERAKCJE

Escitalopram jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po około 4 godzinach od podania. Czas połowicznej eliminacji z surowicy wynosi od 27 do 32 godzin, co pozwala na dawkanie jeden raz dziennie [13].

Biotransformacja escitalopramu zachodzi poprzez cytochrom P450 (trzy podjednostki: CYP3A4, CYP2C19 i CYP2D6). Dzięki temu, że jest metabolizowany przez trzy podjednostki jest mało prawdopodobne aby uszkodzenie, włączenie danej podjednostki w metabolizm innego leku lub genetycznie zaprogramowany „słaby” metabolizm miał wpływ na transformację leku. Prawdopodobieństwo, aby zaszły interakcje farmakokinetyczne pomiędzy escitalopramem a innymi lekami jest nikłe [13].

The Moudsley Prescribing Guidelines [17] jako interakcje escitalopramu wymienia:

- ◆ unikanie jednoczesnego stosowania leków z grupy inhibitorów monoamino oksydazy,

- ◆ unikanie stosowania jednocześnie z dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*),
- ◆ ostrożność w przypadku spożywania alkoholu (choć nie odnotowano interakcji),
- ◆ możliwość interakcji z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi tryptofanem, warfaryną.

Generalnie lista możliwych interakcji escitalopramu jest krótka. Obejmuje ona lit i selegilinę, imipraminę i dezypraminę oraz metoprolol, sumatryptan i tramadol, cymetydynę, dziurawiec i doustne leki przeciwzakrzepowe np. warfarynę. Lista możliwych interakcji z innymi lekami jest zdecydowanie najkrótsza w przypadku escitalopramu w porównaniu nawet do innych leków z tej samej grupy SSRI. Przy potrzebie zastosowania leku redukuje to wyraźnie ryzyko wynikające z zastosowania tego leku wraz z innymi substancjami.

TOKSYCZNOŚĆ

Przepisując lek przeciwdepresyjny musimy zawsze liczyć się z ewentualnością podjęcia przez chorego próby wykorzystania tego leku dla celów samobójczych. W leczeniu ambulatoryjnym, kiedy wypisujemy lek i tracimy chorego z oczu na kilka tygodni ma to olbrzymie znaczenie. W tym względzie nowoczesne leki przeciwdepresyjne II generacji oferują znacznie większe bezpieczeństwo niż leki trójpierścieniowe.

Citalopram i escitalopram nie stanowią tak ogromnego zagrożenia w przypadku przedawkowania [15]. W badaniach klinicznych citalopramu 15 pacjentów przyjęło powyżej 2000 mg jednorazowo i żaden z nich nie zmarł. Rzewuska [15] przytacza dane szwedzkie na temat bezpieczeństwa citalopramu. Odnotowano 94 przypadki przekroczenia dawek (od 140 mg do 52000 mg). Przy dawkach przekraczających 600 mg obserwowano

nudności, zawroty głowy, tachykardię, drżenia, senność, przy wyższych dawkach obserwowano drgawki i tachykardię ale żaden z chorych nie miał arytmii ani nie odnotowano zgonu. Przy dawkach przekraczających 5200 mg (260 tabletek) obserwowano drgawki, wydłużenie odstępu QT, niemiarowość zatokową, ale objawy zatrucia ustąpiły [15].

CZAS DO POCZĄTKU DZIAŁANIA

Escitalopram dysponuje pewnymi szczególnie właściwościami w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Pierwsza z nich dotyczy kwestii początku działania przeciwdepresyjnego. Jak powszechnie wiadomo działanie leków przeciwdepresyjnych ujawnia się z pewnym opóźnieniem, nie od razu po inicjacji leczenia. I oczywiście stanowi to pewien problem kliniczny ponieważ w praktyce sprowadza się to do prostego faktu, że pacjent powinien przyjmować regularnie lek, nie odczuwając w pierwszym okresie leczenia żadnej ulgi w swoim cierpieniu. Co więcej w tym pierwszym okresie adaptacji do działania leku istnieje większa szansa występowania działań niepożądanych, które w przypadku leków SSRI najczęściej ustępują po pewnym czasie leczenia.

Istnieją dane wskazujące, że w przypadku escitalopramu okres do uzyskania odpowiedzi klinicznej i remisji depresji jest krótszy niż w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych. W cytowanym już wyżej badaniu porównującym escitalopram z wenlafaksyną XR czas do odpowiedzi klinicznej i czas do uzyskania remisji był krótszy w przypadku chorych leczonych escitalopramem (odpowiednio o 4,6 i 6,6 dni, czyli przy tej samej skuteczności leczenia efekt pojawiał się 5-6 dni wcześniej u leczonych escitalopramem).

Według Montgomery'ego i wsp. [16] efekt działania escitalopramu pojawia się już w pierwszym tygodniu leczenia. W opublikowanym przez tych autorów badaniu efekt klinicznym escitalopramu obserwowano już po ty-

godniu podawania leku, podczas gdy nie był on w tym czasie widoczny w przypadku podawania citalopramu.

INNE ZASTOSOWANIA

Na zakończenie należy dodać, że escitalopram może być stosowany z powodzeniem nie tylko w depresji, ale także w całym szeregu zaburzeń lękowych (nerwic). Zarejestrowane wskazania do jego stosowania obejmują leczenie lęku napadowego z agorafobią lub bez. Przeprowadzono badania wskazujące że jest to lek skuteczny także w innych postaciach nerwic: w lęku uogólnionym, lęku społecznym [4]. Generalnie skuteczność escitalopramu w leczeniu objawów lęku w przebiegu depresji jak i innych zaburzeń psychiatrycznych jest bardzo wysoka [4].

WNIOSKI

Escitalopram jest lekiem o wyższej skuteczności działania niż citalopram i szybszym początku pojawienia się efektu przeciwdepresyjnego. A przecież citalopram jest jednym z najszerszej stosowanych i uważanych za skuteczny i dobrze tolerowany lek przeciwdepresyjny.

Lek jest skuteczny w leczeniu zarówno depresji jak i leku w jej przebiegu oraz całego szeregu zaburzeń lękowych (nerwicowych).

Uzasadniona jest więc opinia, że: „Większość dotychczasowych wyników badań dowodzi, że escitalopram może spełniać szereg kryteriów tzw. optymalnego leku przeciwdepresyjnego, głównie z uwagi na możliwość uzyskania szybkiej poprawy klinicznej w różnych zaburzeniach depresyjnych, zwłaszcza w depresji o znacznym nasileniu, na wysoki stopień bezpieczeństwa i dobrą tolerancję czy wygodę dawkowania” [4].

[Escitalopram jest zarejestrowany w Polsce jako Lexapro (tabl. po 5 mg i 10 mg) producent: Lundbeck – przyp. red WŁ].

Piśmiennictwo:

1. Sánchez C, Břgesř KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology* 2004;174:163-176.
2. Baumann P, Zullino DF, Eap CB. Enantiomers' potential in psychopharmacology – a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:433-444.
3. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M., Möller H-J., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders: Przewodnik leczenia biologicznego zaburzeń depresyjnych Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSBP). *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2002; 1: 11-66.
4. Rybakowski J., Borkowska A.: Escitalopram – druga generacja inhibitorów transportera serotoniny? *Psychiatria Polska* 2004;37: 227-239.
5. 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.
6. Lepola U.M., Loft H., Reines E.H.: Escitalopram (10-20mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 211-217
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 Psych Clin Prac* 2002;6:243-244.
8. 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.
9. Moore N., Verdoux H., Fantino B.: Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 131-137.
10. Wade A., Lemming O.M., Hedegaard K.B.: Escitalopram 10mg/day is effective and well tolerated in placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002; 17: 95-102.
11. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004; 50:57-64.
12. Rapaport MH, Bose A, Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:44-49.
13. Burke WJ. Escitalopram. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1477-1486.
14. Kelsey J.E.: Selective serotonin reuptake inhibitors. W: Sadock B.J., Sadock V.A. (red.): *Comprehensive textbook of psychiatry*, vol II. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, 2887-2913.
15. Rzewuska M.: Tolerancja i bezpieczeństwo escitalopramu. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2004; 2:231-247.
16. Montgomery SA, Loft H, Sanchez 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.
17. Taylor D., Paton C., Kerwin R.: *The Maudsley 2003 Prescribing Guidelines*, 7 th edition. Martin Dunitz, 2003: 138-139.