

## Escitalopram – druga generacja inhibitorów transportera serotoniny?

### Escitalopram – second generation of serotonin transporter inhibitors?

Janusz Rybakowski<sup>1</sup>, Alina Borkowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

<sup>2</sup>Z Zakładu Neuropsychologii Klinicznej AM w Bydgoszczy  
Kierownik: dr hab. n. med. A. Borkowska

**Summary:** Escitalopram is the first antidepressant introduced according to chirality rules, it is an S-enantiomer of citalopram, the drug which has been used for many years. Experimental studies showed that the property of serotonin transporter inhibition – one of the main mechanisms of antidepressive action is connected with the S-enantiomer of citalopram, and that escitalopram is the most selective inhibitor of this transporter.

The results of most clinical studies in patients with depression show significant superiority of escitalopram, 10–20 mg/day, over placebo, as early as within the first week of treatment, and a faster onset of action and higher therapeutic efficacy of escitalopram, compared to citalopram, 20–40 mg/day. A similar efficacy of escitalopram, 10mg/day, and sertraline 50–200 mg/day, as well as escitalopram, 20 mg/day, and venlafaxine, 225 mg/day was demonstrated. It has also been shown that escitalopram, 10–20 mg/day, exerts therapeutic efficacy in general anxiety disorder, panic disorder and social phobia.

Escitalopram may meet many criteria for the optimal antidepressant. The drug is efficacious in depressions of various intensity, has a rapid onset of action and, in long-term treatment, prevents the relapses of the illness. It exerts therapeutic activity in anxiety disorders. The dosing is convenient, and the drug is safe and well tolerated due to a mild profile of side-effects and favorable pharmacokinetic properties.

Further studies are needed, aiming e.g. at the comparison of the therapeutic efficacy of escitalopram with other antidepressant drugs in different patients and the assessment of the effect of the drug on cognitive functions. The results of such studies may provide a convincing answer to the question whether escitalopram can be regarded as an antidepressant drug belonging to the second generation of serotonin transporter inhibitors.

*Słowa klucze:* escitalopram, citalopram, leki przeciwdepresyjne

*Key words:* escitalopram, citalopram, antidepressant drugs

### Wstęp

Escitalopram, będący S-enancjomerem używanego od wielu lat citalopramu, został wprowadzony do lecznictwa w Szwecji w roku 2001 pod nazwą Cipralex, a następnie w 2002 roku w kilku krajach Europy Zachodniej. W roku 2002 został zarejestrowa-

ny w USA pod nazwą Lexapro. Obecnie trwają przygotowania do rejestracji tego leku w Polsce. W niniejszym artykule, na podstawie przeglądu ostatnich badań nad escitalopramem, będziemy starali się zweryfikować tezę, że lek ten można nazwać przedstawicielem drugiej generacji inhibitorów transportera serotoniny. W tym celu należałoby wykazać, że ma on własną specyfikę farmakologiczną, a w działaniu klinicznym jest pod wieloma względami lepszy, a w żadnym wypadku nie gorszy, niż używane obecnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego (transportera) serotoniny (SSRI), takie jak fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna i sertralina oraz prekursor escitalopramu – citalopram. Ponadto escitalopram powinien w większym stopniu spełniać kryteria tzw. „optymalnego” (wzorcowego) leku przeciwdepresyjnego, w porównaniu z innymi stosowanymi dotychczas lekami z grupy SSRI, jak również z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

### **Własności chemiczne i farmakologiczne escitalopramu**

Escitalopram jest pierwszym lekiem przeciwdepresyjnym, który został wprowadzony do leczenia psychiatrycznego po opracowaniu go zgodnie z zasadą chiralności. Wiele środków farmakologicznych istnieje w postaci mieszaniny racemicznej pary S- i R-enancjomerów. Oba enancjomery, stanowiące swe lustrzane odbicie, mają identyczne własności fizykochemiczne, ale różnią się w istotny sposób działaniem farmakodynamicznym i cechami farmakokinetycznymi: jeden z nich stanowi tzw. ośrodek chiralny, mający własności najbardziej istotne dla danego leku. W przypadku citalopramu okazało się, że własność hamowania transportera serotoniny, postulowana jako główny mechanizm działania przeciwdepresyjnego, związana jest z jego S-enancjomerem [1]. Rozdział enancjomerów citalopramu na skalę przemysłową stał się możliwy dzięki opracowaniu technologii zwanej SMB (simulated moving bed).

Przed wprowadzeniem escitalopramu, jego prekursor citalopram miał własności najbardziej selektywnego inhibitora transportera serotoniny (w stosunku do transportera noradrenaliny) (ok. 5x większe od fluwoksaminy, paroksetyny i sertraliny i 70x większe od fluoksetyny). Okazało się, że siła działania hamującego S-enancjomeru citalopramu na transporter serotoniny jest dwukrotnie większa w porównaniu z citalopramem (przy braku różnicy w działaniu na transporter noradrenaliny), podczas gdy działanie R-enancjomeru jest ponad 30-krotnie słabsze. Escitalopram nie wywiera istotnego powinowactwa do ponad 140 receptorów i miejsc wiązania. Tak więc obecnie można stwierdzić, że escitalopram jest najbardziej selektywnym (superselektywnym) z dostępnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny [2].

Badania, na modelach zwierzęcych, depresji i lęku wykazują efektywność S-citalopramu, niekiedy większą od mieszaniny racemicznej, stosowanego w dawce mniejszej o połowę niż citalopram [2]. W niektórych modelach doświadczalnych R-citalopram wykazywał działanie przeciwstawne do farmakologicznych efektów S-citalopramu [3]. W modelu depresji przewlekłego łagodnego stresu początek działania S-citalopramu był szybszy niż citalopramu, co może mieć implikacje kliniczne [4]. Ostatnio wykazano również, że S-citalopram, w przeciwieństwie do R-citalopramu, może wykazywać również własności przeciwbólowe, podobne do właściwości du-

loksetyny, selektywnego inhibitora serotoniny, i noradrenaliny oraz dezypraminy, działającej głównie na transporter noradrenaliny [5].

### **Badania porównawcze escitalopramu i innych leków przeciwdepresyjnych w depresji i w innych zaburzeniach psychicznych**

#### Badania w depresji

##### *Escitalopram vs placebo*

Kontrolowane badania porównawcze escitalopramu w depresji metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo wykonano łącznie u 1698 pacjentów. W części badań stosowano również citalopram. Wyniki tych badań wskazują na istotną różnicę między aktywnym lekiem a placebo po 8 tygodniach leczenia. Odsetek chorych wykazujących po tym czasie poprawę kliniczną – definiowaną jako zmniejszenie się nasilenia depresji, mierzonego za pomocą skali Montgomery-Asberg (MADRS) lub skali depresji Hamiltona (HDRS) – o ponad 50%, wynosił w poszczególnych badaniach dla escitalopramu i placebo odpowiednio 50–64% i 35–48%, a u chorych, u których uzyskano remisję 38–52% i 25–35%. Różnica w nasileniu depresji między chorymi leczonymi escitalopramem a otrzymującymi placebo obserwowana była wcześniej w przebiegu kuracji: po pierwszym lub drugim tygodniu leczenia [6–8].

W pracy przedstawionej na ostatniej konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego Ninan i wsp. [9] oceniali stosowanie escitalopramu u chorych z depresją o znacznym nasileniu (średnia wyjściowa punktacja w 24-itemowej skali depresji Hamiltona wynosiła 30 punktów). Badanie kontrolowane podawaniem placebo trwało 8 tygodni, a objęto nim 300 pacjentów (147 otrzymywało escitalopram, 153 – placebo). Escitalopram okazał się istotnie bardziej skuteczny, co zaobserwowano już po 2 tygodniach leczenia. Odsetek osób z poprawą na zakończenie leczenia (wg różnych definicji poprawy) był istotnie większy w grupie otrzymującej lek aktywny w porównaniu z placebo (49–52% i 30–38%).

##### *Escitalopram vs citalopram*

Czy escitalopram jest bardziej skuteczny klinicznie w leczeniu depresji od swego prekursora citalopramu? Mogłyby to potwierdzać wyniki ostatniej metaanalizy przeprowadzonej przez Auquier i wsp. [10] na podstawie czterech randomizowanych badań klinicznych wykonanych w Europie oraz USA, w których uczestniczyło łącznie 1262 pacjentów (685 zażywało escitalopram, 577 – citalopram). W trzech z nich obok escitalopramu i citalopramu stosowano również placebo. Dwa z analizowanych badań zostały opublikowane jako artykuły w czasopismach naukowych [7, 8], jedno to doniesienie [11], a jedno (amerykańskie) oczekuje na publikację. Średnia dawka escitalopramu wynosiła 12,6 mg/dobę, a citalopramu 26,4 mg/dobę. Poprawa stanu psychicznego po 8 tygodniach leczenia oceniana jako zmniejszenie się liczby punktów w skali MADRS była istotnie większa w grupie otrzymującej escitalopram. Szybka poprawa (w ciągu 1 tygodnia) była również większa u chorych leczonych escitalopramem. Największą

różnicę w skuteczności uzyskano w odniesieniu do pacjentów z najcięższym wyjściowym nasileniem depresji (MADRS  $\geq 35$ ). Podobne wyniki uzyskali uprzednio w swej analizie zbiorczej Gorman i wsp. [12] na podstawie 3 z uwzględnionych tutaj 4 badań, obejmujących 923 pacjentów (520 zażywało escitalopram, 403 – citalopram), w okresie, gdy wyniki ich nie były jeszcze opublikowane.

W ostatnim badaniu Burke i wsp. [13] opisują wyniki terapeutyczne u 138 chorych na depresję, u których po 8-tygodniowej kuracji citalopramem 20–40 mg/dobę lek zmieniono na escitalopram 10–20 mg/dobę i kontynuowano podawanie go przez dalszych 8 tygodni. Spośród 78 chorych, u których po leczeniu citalopramem uzyskano poprawę, u  $\frac{3}{4}$  po okresie stosowania escitalopramu doszło do stanu remisji definiwanej jako liczba punktów w skali MADRS  $\leq 12$ . Spośród 60 chorych bez poprawy po stosowaniu citalopramu, u połowy uzyskano poprawę po zmianie na escitalopram. Wyniki te wskazują, że zmiana leku z citalopramu na escitalopram prowadzi do dalszej znaczącej poprawy klinicznej.

Porównania długotrwałej skuteczności klinicznej escitalopramu i citalopramu dokonali Colonna i wsp. [14]. Badaniem objęto 357 chorych na depresję, których przydzielono w sposób randomizowany do leczenia za pomocą escitalopramu, 10 mg/dobę (175 chorych) lub citalopramu, 20 mg/dobę (182 chorych), przez 24 tygodnie. Badania wykonane w poszczególnych przedziałach czasowych wykazały przewagę escitalopramu nad citalopramem w niektórych z nich (między 6 a 16 tygodniem leczenia). W szczególności u chorych leczonych escitalopramem dochodziło szybciej do uzyskania remisji. Lepszy efekt końcowy uzyskano u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi na początku objawami depresji, którzy stanowili około połowę badanej grupy.

#### *Escitalopram vs inne SSRI*

Niewiele jest danych dotyczących porównania skuteczności escitalopramu w depresji z innymi, poza citalopramem, lekami z grupy SSRI. W badaniu Alexopoulos [15] 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 zażywało escitalopram, 108 – sertralinę). Nie stwierdzono różnic w skuteczności terapeutycznej dwóch leczonych grup po 8 tygodniach. Autorzy interpretują to na korzyść escitalopramu w sensie klinicznym i ekonomicznym.

#### *Escitalopram vs inne leki przeciwdepresyjne*

Dwa doniesienia przedstawiają wyniki badań klinicznych, w których porównywano escitalopram z wenlafaksyną, lekiem o działaniu hamującym transporter serotoniny i noradrenaliny. W pierwszym z nich [16] porównywano skuteczność dawki escitalopramu 10–20 mg/dobę ze skutecznością dawki wenlafaksyny 75–150 mg/dobę (śr. 96 mg/dobę) i wykazano lepszą skuteczność escitalopramu. Wyniki te budzą jednak poważne wątpliwości, ponieważ dawek obu leków nie można traktować jako równoważnych. W badaniu drugim porównywano stałą dawkę escitalopramu 20 mg/dobę z dawką wenlafaksyny 225 mg/dobę, nie stwierdzając istotnych różnic

w odsetku pacjentów, u których uzyskano poprawę lub remisję, natomiast odnotowano lepszy efekt escitalopramu w grupie depresji bardziej nasilonej [17].

#### *Inne rodzaje depresji*

W pracy przedstawionej na ostatnim zjeździe ACNP porównywano skuteczność escitalopramu i terapii hormonalnej (noretindron + estradiol) w leczeniu objawów depresji oraz objawów wegetatywnych u kobiet w okresie peri i postmenopauzalnym. Wykazano lepsze wyniki podawania escitalopramu w porównaniu z terapią hormonalną, zarówno w kontekście ustąpienia objawów depresji, objawów menopauzalnych, jak i lepszej jakości życia [18]. Na tym samym zjeździe przedstawiono również wstępne zachęcające wyniki 12-tygodniowego stosowania escitalopramu w leczeniu dystymii [19].

#### **Badania w zespołach lękowych**

##### *Zespół lęku uogólnionego*

W kilku pracach oceniano skuteczność escitalopramu, stosowanego przez 8 tygodni, w zespole lęku uogólnionego. Wyniki dwóch z nich, obejmujących łącznie 856 pacjentów (429 otrzymywało escitalopram, 427 placebo) przedstawiono na kongresie ACNP w roku 2002 [20, 21]. Wykazały one, że escitalopram w dawce 10 mg/dobę (w drugiej pracy 10–20 mg/dobę) był bardziej skuteczny klinicznie w porównaniu z placebo, co stwierdzono na podstawie wszystkich stosowanych skal oceny klinicznej. Poprawę można było zaobserwować już w pierwszym tygodniu leczenia i utrzymywała się ona aż do końca kuracji. Po 8 tygodniach leczenia remisja, definiowana jako liczba punktów w skali lęku Hamiltona (HAM-A  $\leq$  7), wystąpiła u dwukrotnie większej liczby chorych otrzymujących escitalopram, w porównaniu z placebo (36% vs 16%). W ostatnio zaprezentowanym badaniu dokonano porównania escitalopramu, stosowanego w dawce 10–20 mg/dobę, z paroksetyną w dawce 20–50 mg/dobę w długotrwałym leczeniu (24 tygodnie) zespołu lęku uogólnionego. Badaniem objęto łącznie 123 chorych (61 zażywało escitalopram, 62 – paroksetynę) i nie stwierdzono istotnych różnic skuteczności między grupami [22].

##### *Zespół lęku napadowego*

Badanie skuteczności escitalopramu w zespole lęku napadowego zostało przedstawione w ostatnio opublikowanej pracy Stahla i wsp. [23]. Badaniem trwającym 10 tygodni objęto 366 pacjentów, z których 128 otrzymywało escitalopram, 119 citalopram i 119 placebo. Oba leki aktywne w istotny sposób zmniejszyły nasilenie napadów lęku w porównaniu z placebo. Poprawa, oprócz zmniejszenia nasilenia objawów choroby, dotyczyła również poczucia agorafobii, antycypacji lękowych oraz poprawy jakości życia. Porównanie escitalopramu z placebo wykazało istotną różnicę w zmniejszeniu się częstości występowania napadów lęku, jak również w odsetku chorych, u których napady lęku ustąpiły całkowicie. W badaniu tym różnice te, w porównaniu z placebo,

mierzone za pomocą niektórych skal, były wyraźniejsze w odniesieniu do escitalopramu niż do citalopramu.

### *Zespół lęku społecznego*

Wyniki badania skuteczności escitalopramu w zespole lęku społecznego wykonane przez Kaspera i wsp. zostały przedstawione na ostatnim kongresie CINP w Montrealu [24]. Badanie trwało 12 tygodni, a objęto nim łącznie 358 pacjentów (181 otrzymywało escitalopram, 10–20 mg/dobę, 177 – placebo). Poprawa kliniczna mierzona za pomocą niemal wszystkich stosowanych skal oceny była istotnie większa w grupie otrzymującej lek aktywny w porównaniu z placebo. Autorzy konkludują, że escitalopram jest skutecznym środkiem w leczeniu zespołu lęku społecznego.

Stosowanie escitalopramu w fobii społecznej było przedmiotem dwóch innych badań przedstawionych jako doniesienia w roku 2003. W pierwszym z nich, obejmującym łącznie 939 pacjentów i trwającym 24 tygodnie, stwierdzono przewagę escitalopramu, stosowanego w dawce 5–20 mg/dobę, nad placebo. Escitalopram w dawce 20 mg/dobę okazał się również bardziej skuteczny niż paroksetyna w dawce 20 mg/dobę [25]. W drugim z nich oceniano skuteczność escitalopramu, w porównaniu z placebo, przez 24 tygodnie, w zapobieganiu nawrotom fobii społecznej po początkowej poprawie uzyskanej w trakcie 12-tygodniowego stosowania leku w dawce 10–20 mg/dobę. Czas do nawrotu choroby był istotnie dłuższy w grupie otrzymującej escitalopram niż w grupie placebo. Nawrót nastąpił u dwukrotnie większej liczby pacjentów w grupie placebo [26].

### *Zespół natręctw*

Brak jest, jak dotychczas, publikacji dotyczących stosowania escitalopramu w zespole natręctw, podczas gdy piśmiennictwo w tym zakresie dotyczące citalopramu jest już dość bogate i wskazuje na korzystne działanie tego leku [27].

## **Escitalopram a kryteria optymalnego leku przeciwdepresyjnego**

### **Skuteczność w depresji o różnym nasileniu**

Dotychczasowe badania wskazują, że escitalopram jest skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym. Działa w różnych rodzajach depresji, w tym również depresji o znacznym nasileniu objawów. W kilku badaniach uzyskano dowody, że jego skuteczność może być większa od citalopramu zarówno podczas stosowania krótko-, jak i długotrwałego. Porównanie z wenlafaksyną pozwala na wysunięcie wniosku o równoważnej skuteczności escitalopramu, 20 mg/dobę, oraz wenlafaksyny, 225 mg/dobę. Wenlafaksynę w ciężkich depresjach stosuje się z powodzeniem w dawkach do 300 mg/dobę, natomiast nie ma dotychczas danych odnośnie do stosowania dawek escitalopramu wyższych niż 20 mg/dobę.

Szybszy początek działania terapeutycznego escitalopramu w depresji, mogący stanowić ważną cechę wzorcowego leku przeciwdepresyjnego, został stwierdzony

w badaniach przedklinicznych i potwierdzono go w pracach porównujących escitalopram z citalopramem. Wydaje się, że dla dalszej oceny możliwości takiego działania escitalopramu konieczne są dalsze badania oceniające jego skuteczność w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

#### Skuteczność w zapobieganiu nawrotom

Badania nad długotrwałym stosowaniem escitalopramu i jego skutecznością w zapobieganiu nawrotom zostały, jak dotychczas, przedstawione w postaci doniesień. Oprócz wspomnianego już badania porównawczego z citalopramem, trwającego 24 tygodnie [14], istnieje badanie porównawcze z placebo, trwające 36 tygodni [28], oraz badanie otwarte, w którym oceniano podawanie leku przez średnio 315 dni [29]. W pierwszym z nich, obejmującym 274 pacjentów (181 zażywało citalopram, 93 – placebo), wykazano istotnie mniejszy odsetek nawrotów depresji u otrzymujących aktywny lek, w porównaniu z placebo (26% vs 40%). U chorych otrzymujących escitalopram stwierdzano również stopniowe obniżenie nasilenia objawów depresji w trakcie przewlekłego podawania leku. W badaniu Wade'a i wsp. [29] obejmującym 590 chorych z wyjściowym lekkim nasileniem depresji (MADRS 14,2) wykazano systematyczną poprawę w zakresie nasilenia objawów depresji. Odsetek pacjentów, u których stwierdzano remisję (MADRS  $\leq$  12), wzrósł w trakcie badania z 46% do 86%. Wyniki tych badań mogą wskazywać na znaczną przydatność escitalopramu do stosowania długotrwałego w depresji i tendencję do stałej poprawy stanu psychicznego leczonych chorych w trakcie takiego postępowania.

#### Działanie na funkcje poznawcze

Lek przeciwdepresyjny powinien charakteryzować się korzystnym wpływem na funkcje poznawcze, gdyż osłabienie tych funkcji kognitywnych jest jednym z ważnych elementów klinicznego obrazu depresji, szczególnie w starszym wieku. W tym względzie zgromadzono już wiele pozytywnych danych dotyczących prekursora escitalopramu – citalopramu. Podanie pojedynczej dawki tego leku osobom zdrowym nie wywiera negatywnego wpływu na funkcje poznawcze, natomiast może nawet sprzyjać lepszej sprawności niektórych rodzajów pamięci [30, 31]. Citalopram stosowano z powodzeniem u chorych w starszym wieku z depresją oraz towarzyszącymi zmianami otępiennymi [32].

W badaniu, którego wyniki przedstawiono na ostatnim zjeździe ACNP, porównywano efekt escitalopramu i sertraliny na funkcje poznawcze u zdrowych ochotników. W badaniu wzięło udział 35 osób zdrowych w wieku 18–45 lat. Stosowano u nich escitalopram w dawce dobowej 20 mg i sertralinę w dawce 100 mg przez 16 dni. Oceniano funkcje psychomotoryczne, pamięć operacyjną oraz sprawność prowadzenia samochodu na symulatorze. Ogółem, działanie obu leków nie powodowało istotnego pogorszenia się funkcji poznawczych, przy czym w niektórych testach lepsze wyniki uzyskały osoby, którym podawano escitalopram (czas reakcji), a w niektórych lepsza była sertralina (czujność uwagi, przetwarzanie informacji złożonych oraz pamięć

operacyjna). Wyniki te wskazują na możliwość zróżnicowanego wpływu na funkcje poznawcze leków z grupy SSRI [33]. Jak dotąd, nie badano wpływu escitalopramu na funkcje poznawcze w depresji.

#### Działania przeciwlękowe w depresji i skuteczność w specyficznych zespołach lękowych

Escitalopram powoduje istotne złagodzenie objawów lęku występujących w depresji. W badaniu zaprezentowanym na Światowym Zjeździe Psychiatrii Biologicznej porównywano wpływ escitalopramu (244 pacjentów), citalopramu (365 pacjentów) i placebo (244 pacjentów) na objawy lęku i depresji w przebiegu 8-tygodniowej terapii. Oba aktywne leki działały lepiej na te objawy niż placebo. Escitalopram w dawce 20 mg poprawiał objawy lęku lepiej niż w dawce 10 mg, a ogólnie jego działanie na te objawy występowało szybciej niż citalopramu [34].

Przedstawione w poprzednich podrozdziałach terapeutyczne działanie escitalopramu w specyficznych zespołach lękowych, takich jak zespół lęku uogólnionego, zespół lęku napadowego i zespół lęku społecznego, nie ustępujące efektywności innych leków z grupy SSRI, jest niewątpliwie cechą stanowiącą o możliwości jego zastosowania w szerokim spektrum zaburzeń depresyjnych i lękowych.

#### Tolerancja somatyczna

Escitalopram może spełniać kryteria wzorcowego leku przeciwdepresyjnego w zakresie dobrej tolerancji somatycznej. Z objawów występujących częściej niż podczas stosowania placebo tylko nudności występują u więcej niż 10% leczonych chorych. Oprócz nich do objawów występujących częściej niż w trakcie stosowania placebo (ale mniej niż u 10% chorych) należą zaburzenia snu, zaburzenia ejakulacji, biegunki, suchość w ustach i senność. W badaniach porównujących profil objawów ubocznych podczas stosowania escitalopramu i citalopramu w depresji nie stwierdzono istotnych różnic [7, 8]. W badaniu Stahla częstość występowania objawu senności po escitalopramie była podobna do występującej po placebo, natomiast istotnie niższa niż po zażywaniu citalopramu (co przypisuje się działaniu na receptory H1 przez R-enancjomer citalopramu). Nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów ubocznych między escitalopramem a sertralina [15]. Natomiast w badaniach porównawczych w depresji escitalopramu z wenlafaksyną [17] oraz w zespole lęku uogólnionego escitalopramu z paroksetyną [22] stwierdzono istotnie mniejszy odsetek pacjentów, leczonych escitalopramem, wycofanych z badania z powodu somatycznych objawów ubocznych oraz ogólnie mniejszą liczbę objawów ubocznych w grupie escitalopramu w porównaniu z chorymi leczonymi wenlafaksyną lub paroksetyną.

#### Własności farmakokinetyczne

Escitalopram wykazuje również korzystne własności w zakresie farmakokinetyki. Lek dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 3–4 godzinach po podaniu [35]. Metabolizm leku w wątrobie do demetyloescitalopramu (S-DCT) występuje przy udziale enzymów cytochromu P450:



CYP2D6, CYP2C19 i CYP3A4. Ponieważ udział poszczególnych 3 enzymów jest proporcjonalny, nawet przy istnieniu u niektórych pacjentów genetycznego osłabienia aktywności jednego z nich, nie wywiera to istotnego wpływu na stężenie leku. Również ryzyko znacznego wzrostu stężenia jest niewielkie, gdy jednocześnie stosuje się leki o działaniu hamującym aktywność tych enzymów. Zarówno escitalopram, jak i S-DCT nie wywierają istotnego działania na enzymy cytochromu P-450, co stanowi czynnik bezpieczeństwa w trakcie stosowania escitalopramu z innymi lekami [36]. Citalopram i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki. Okres półtrwania leku wynosi około 30 h, co powoduje, że może być on podawany w jednej dawce dobowej [35].

### Podsumowanie

Analiza dotychczasowych badań przedklinicznych i klinicznych dotyczących escitalopramu pozwala na sformułowanie tezy, że zastosowanie jednego z enancjomerów dotychczas używanego leku przeciwdepresyjnego może się wiązać z lepszym, w niektórych aspektach, działaniem klinicznym w porównaniu z używaną mieszaniną racemiczną. W odniesieniu do escitalopramu w wielu badaniach wykazano silniejsze działanie kliniczne, w porównaniu z jego prekursorem, citalopramem, w zespołach depresyjnych i lękowych, jak również szybszy początek działania. Nie wszyscy jednak uważają, że różnica taka została w pełni udokumentowana [37].

Pewnym ograniczeniem wniosków wysuwanych na podstawie dotychczasowych badań na temat escitalopramu jest fakt, że większość z nich nie została opublikowana jako recenzowane prace w czasopiśmie, a jako doniesienia. W niniejszym przeglądzie proporcja artykułów do doniesień wynosi 1/2 (10:20). Może to wskazywać, że escitalopram znajduje się w centrum zainteresowań badaczy, ale dopiero najbliższe lata zaowocują ukazaniem się większej liczby publikacji na ten temat, które ugruntują jego pozycję.

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. Niezbędne jest jednak podjęcie dalszych badań porównujących skuteczność escitalopramu z citalopramem i innymi lekami przeciwdepresyjnymi w depresjach o różnym nasileniu objawów, i w różnych grupach wiekowych, oraz nad wpływem leku na objawy deficytów poznawczych.

Wydaje się, że już najbliższa przyszłość przyniesie przekonującą odpowiedź na pytanie, czy escitalopram można uważać za inhibitor transportera serotoniny drugiej generacji. Jak dotychczas, stanowi to interesującą hipotezę i bodziec do dalszych badań eksperymentalnych i klinicznych.

Ÿñöçñřėđ'đřė – ãñđř' ãłłđřöç' čřãčãčñđřđã ñđřđñđ'đñđř ñđřđññčřř'?

### Ńřãłđčřřł

Çřãřřł: Ÿñöçñřėđ'đřė 'ãė' łññ' đ'łđãũė řřñčãłđ'đłññčãłũė ěłęđññãłė, đřęđřãłñřřłũė ñããėřññ' ñ' ñññãłė öčđřėũũññč, Ń-yėřřöčřłđřł, đ'đčłł' łėłãł ěłãčł ãłãũ öčñřėđ'đřėř. Ā yęđ'łđčłłřřėũũö čññłłãłãłřłč ö đ'ęęčřřł, ÷ññ' ññłłłłłññũ ñđđłłłłłłł' ñđřđñđ'đñđř ñđřđññčřř', ññññřãł' łũř' łãčł čç

ææraiuó élóricéçia fínçáld'đlínçáiaí alénnáč', ná' çríí n' N-yíriöçéíeldie öçniér'd'ðréf. Eđiel niai, ýnöçniér'd'ðréf 'æe' lín' íççáiel' nleñçáiúe çiaçáçniđie ýniái ndrín'd'đnlđf.

Đlçóeünmú: Đlçóeünmú áieürcínnár çnnélaiaáricé, d'đialáliúó ó áieüúó áld'đlínçé óç-  
fçúarín íf nóulnáiúú d'đlaréçđiáricé ýnöçniér'd'ðréf á äiçl 10–20æ/nóñeç á ndráiilic' n' d'efólái  
óçl íf d'ldáie ílálél el=lic'. Đld'ðrđn, eđiel niai, alénnáóln áieíl áunnđi ç íerçúarín áieürcé  
nlđrd'lanç+lnçéçé ýóðleñ á ndráiilic' n' öçniér'd'ðréf á äiçl 20–40 æ/nóñeç. Đierççíí d'iaiaír'  
ýóðleñçáiinnú ýnöçniér'd'ðréf: 10 æ/nóñeç ç nldinrécif 50–200 æ/nóñeç, f nřeçl ýnöçniér'd'ðréf  
, 20 æ/nóñeç ç áliöréřeñçif 225 æ/nóñeç. Inél=lii nřeçl, +ni ýnöçniér'd'ðréf á äçl 10–20 æ/nóñeç  
ierçúarín nlđrd'lanç+lnçéç ýóðleñçáiinnú d'ðç nciadiéieđ'elçnl iaulé öiaçç, d'ðřeñççereüie  
öiaçç ç iaúlnáiúú öiaçç.

Áuaiaú: Ýnöçniér'd'ðréf éicln çnd'iei nú dieü eđçnlđç', n.i. fínçáld'đlínçáiiaí ełerđnnár.  
Đld'ðrđn ýóðleñçái d'ðç el=licé áld'đlínçé đřeçç+ie nld'lic' n' çlínçé, iaerárln áunnđie íf=řeie  
alénnáč'. Đç eecñleüie d'ðç lílicé ełerđnnár íraeřarlnn' d'đioçereñçer đlöçáçia áielçic'.  
Đld'ðrđn íerçúarín nlđrd'lanç+lnçel alénnáčl á neó+f'ó öiaçç. Äiççđiáricé d'đld'ðrđn óaiái, íi  
álçid'rnli ç öidiri d'ldlínçnn' áieüúeç. Lnçç d'i'æe' tnn' d'iaí=iuú 'æelic', çó nçed'níeü íláeürcé,  
f öřereřeiaç+lnçel ináiúúnnç – d'ieieçñleüú.

Íliaöiaçéü áreüileréçl çnnélaiaáric' æe' n.i. ndráiilic' nlđrd'lanç+lnçie ýóðleñçáiinnç  
ýnöçniér'd'ðréf ç çiuéç fínçáld'đlínçáiúeç d'đld'ðrđnřeç. Đç ýñie d'ierççíí d'đialáliçl nřeçö çn-  
nélaiaáricé íf đřeçç=iuó d'íd'öe' öç'ó áieüúó ç çó íölicé æeç'ic' ełerđnnár íf d'ieřarmléüúú ööieçöç.  
Çó đlçóeünmú eiaön d'ðçilnçé óaldliúe ináiú íf áld'đn d'ðçaiáinnç ýnöçniér'd'ðréf d'ðç el=licé  
áld'đlínçé çç áđóđ'đú çiaçáçniđia ndrín'd'đnlđf nldinrécif ániđie áliđřöçç.

## Escitalopram – zweite Generation der Inhibitoren des Serotonintransporters?

### Zusammenfassung

Escitalopram ist das erste antidepressive Mittel, das mit dem Chiralitätsprinzip bearbeitet wurde. Escitalopram ist ein S-enantiomer von Citalopram. In den experimentellen Untersuchungen wurde bewiesen, dass die Eigenschaft der Hemmung von Serotonintransporter, die einen der antidepressiven Hauptmechanismen bildet, ist mit dem S-enantiomer von Citalopram verbunden, und dass Escitalopram der meist selektive Inhibitor dieses Transporters ist.

Die Ergebnisse der meisten Untersuchungen an den Depressionskranken weisen eine bedeutende Prädominanz von Escitalopram in der Dosis von 10 - 20 mg/Tag im Vergleich mit Placebo schon in der ersten Behandlungswoche auf und eine schnellere Wirkung und bessere therapeutische Wirksamkeit von Escitalopram im Vergleich mit Citalopram in der Dosis von 20–40 mg/Tag. Es wurde eine ähnliche Wirksamkeit von Escitalopram bewiesen, 10 mg/Tag, und Sertralin 50 - 200 mg/Tag, auch Escitalopram, 20 mg/Tag und Wenlafaxin 225 mg/Tag. Es wurde auch festgestellt, dass Escitalopram eine therapeutische Wirksamkeit im Syndrom der allgemeinen Angst, Angstanfall, Syndrom der sozialen Angst aufweist.

Escitalopram kann viele Kriterien eines optimalen antidepressiven Mittels erfüllen. Escitalopram ist in den Depressionen von differenter Intensität wirksam, zeigt einen schnellen Wirkungsbeginn, bei der langfristigen Anwendung beugt Krankheitsrückfälle vor. Escitalopram hat eine therapeutische Wirkung bei Angstsyndromen. Escitalopram ist in der Anwendung sicher und verträglich, besonders wegen Nebenwirkungen und hat günstige pharmakokinetische Eigenschaften.

Es ist notwendig, weitere Forschungen zu führen, u.a. zum Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit von Escitalopram mit anderen antidepressiven Mitteln, die an verschiedenen Krankengruppen durchgeführt werden sollten. Es ist notwendig, den Einflüsse von Escitalopram auf die kognitiven Funktionen zu beurteilen. Ihre Ergebnisse können eine überzeugende Antwort auf die Frage geben, ob man Escitalopram für ein antidepressives Mittel aus der Gruppe der Inhibitoren des Serotonintransporters der zweiten Generation halten kann.

**L'escitaloprame – seconde génération des inhibiteurs du transporteur de sérotonine?****Résumé**

L'escitaloprame est le premier médicament antidépresseur introduit selon le principe de chiralité, il est S-énantiomère de citalopram, utilisé depuis longtemps. Les recherches expérimentales démontrent que la propriété de freiner le transporteur de sérotonine qui constitue un des mécanismes principaux de l'activité antidépressive se lie avec S-énantiomère de citalopram ainsi que le escitalopram est inhibiteur le plus sélectif de ce transporteur.

Les résultats de plusieurs recherches concernant les patients souffrant de la dépression démontrent la supériorité d'escitalopram, la dose 10–20 mg par jour, comparée avec le placebo, après la première semaine de la thérapie ainsi que sa plus grande efficacité thérapeutique comparée avec le citalopram – la dose 20–40 mg par jour. On note l'efficacité similaire d'escitalopram (10 mg par jour), de sertaline (50–200 mg par jour), d'escitalopram (20 mg par jour) et de venlafaxine (225 mg par jour). On constate aussi que la dose de 10–20 mg par jour d'escitalopram donne l'effet thérapeutique dans les cas: de l'anxiété généralisée, de panique et de l'anxiété sociale.

L'escitalopram remplit plusieurs critères du médicament antidépresseur optimal. Il est très efficace dans la dépression avec l'intensité variée, son activité initiale est très prompte, il prévient la récurrence de la maladie au cours de la longue thérapie. En plus il est très utile dans les syndromes d'anxiété. Ses doses sont convenables, bien tolérées, à cause de ses propriétés pharmacocinétiques et de ses effets défavorables très restreints.

Il est nécessaire de continuer ces recherches pour comparer ces effets thérapeutiques avec les autres médicaments antidépresseurs chez différents patients et pour analyser son influence sur les fonctions cognitives. Les résultats de ces recherches peuvent faciliter la réponse si l'escitalopram est un antidépresseur du groupe des inhibiteurs du transporteur de sérotonine de seconde génération.

**Piśmiennictwo**

1. Hyttel J, Bøgesø KP, Perregaard J, Sanchez C. *The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer*. J. Neural Transm. 1992; 88: 157–160.
2. Sanchez C, Bergqvist PBF, Brennum LT, Gupta S, Hogg A, Larsen A, Wilborg O. *Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects of animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities*. Psychopharmacol. 2003; 167: 353–362.
3. Mørk A, Kreilgard M, Sanchez C. *The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5HT in the frontal cortex of freely moving rats*. Neuropharmacol. 2003; 45: 167–173.
4. 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.
5. Sanchez C, Owens M. *Effect of the SSRI, escitalopram, and non-selective 5HT reuptake inhibitors in animal models of pain*. ACNP 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, December 7–11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific Abstracts, 169.
6. Wade A, Lemming OM, Hedegaard KB. *Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2002; 17: 95–102.
7. 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.
8. 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.

9. Ninan PT, Ventura D, Wang J. *Escitalopram is effective and well-tolerated in the treatment of severe depression*. American Psychiatric Association Annual Meeting, San Francisco, May 17–22, 2003. Abstracts, 182.
10. Auquier P, Robitail S, Lorca P-M, Rive B. *Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: A meta-analysis*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2003; 7: 259–268.
11. Colonna L, Reines EH, Andersen HF. *Escitalopram is well tolerated and more efficacious than citalopram in moderately depressed patients*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2002; 6: 243–244.
12. Gorman JM, Korotzer A, Su G. *Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials*. CNS Spectrums 2002; 7 (supl. 1): 40–44.
13. Burke W, Bose A, Wang J, Stahl S. *Switching depressed patients from citalopram to escitalopram is well tolerated and effective*. ACNP 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, December 7–11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific Abstracts, 103.
14. Colonna L, Reines EH, Andersen HF. *Escitalopram is well tolerated and more efficacious than citalopram in long-term treatment of moderately depressed patients*. 3<sup>rd</sup> International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Monte Carlo, Monaco, November 27–30, 2002 (poster).
15. 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 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, December 7–11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific Abstracts, 91–92.
16. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. *Escitalopram: effective and better tolerated than venlafaxine in the treatment of depression*. Nord. J. Psychiatry 2003; 57: 103.
17. Bielski R, Ventura D, Chang C, Korotzer A. *Double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of major depressive disorder*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2003; 13 (supl.4): 263.
18. Soares CN, Arsenio HC, Cassano P, Pollack M, Cohen LS. *Impact of escitalopram versus norethindrone acetate and ethinyl estradiol on depression, vasomotor symptoms, and quality of life in peri and postmenopausal women: an eight-week, randomized trial*. ACNP 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, December 7–11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific Abstracts, 87.
19. Kocsic JH, Masrkowitz JC, Derubertis S. *Antidepressants for dysthymic disorder: focus on escitalopram*. ACNP 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, December 7–11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific Abstracts, 214.
20. Goodman WK, Bose A, Wang Q. *Escitalopram 10 mg/day is effective in the treatment of generalized anxiety disorder*. ACNP 41<sup>st</sup> Annual Meeting, December 8–12, 2002, San Juan, Puerto Rico. Scientific Abstracts, 232.
21. Davidson JRT, Bose A, Zheng H. *Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, flexible dose study*. ACNP 41<sup>st</sup> Annual Meeting, December 8–12, 2002, San Juan, Puerto Rico. Scientific Abstracts, 229.
22. Bielski R, Bose A, Chang C, Keller M. *Double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the treatment of general anxiety disorder*. ACNP 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, December 7–11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific Abstracts, .
23. Stahl SM, Gergel I, Li D. *Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 1322–1327.
24. Kasper S, Loft H, Nil R. *Treatment of social anxiety disorder: escitalopram is well tolerated and efficacious*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000; 5 (supl.1): 131.
25. Montgomery SA, Lader M, Bürger V, Stender K, Nil R. *Escitalopram and paroxetine in fixed doses fort he treatment of social anxiety disorder (SAD)*. Nord. J. Psychiatry 2003; 57: 103.
26. Montgomery SA, Dürr-Pal N, Loft H, Nil R. *Escitalopram prevents relapse in patients suffering from social anxiety disorder (SAD)*. 23<sup>rd</sup> Annual Conference of the Anxiety Disorders Association of America (ADDA), March 27–30, 2003, Toronto, Canada.

27. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard K, Lemming OM. *Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2001; 16: 75–86.
28. Rapaport MH, Bose A, Zheng H. *Escitalopram prevents relapse of depressive episodes*. Eur. Psychiatry 2002; 17 (supl.1), 97.
29. Wade A, Despiegel N, Reines E. *Depression in primary care patients: improvement during long-term escitalopram treatment*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2002; 12 (supl. 3): 232–233.
30. Fairweather DB, Dal Pozzo C, Kerr JS, Lafferty SV, Hindmarch I. *Citalopram compared to dothiepine and placebo: Effects on cognitive function and psychomotor performance*. Hum. Psychopharmacol. 1997; 12: 119–126.
31. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM. *Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers*. Psychopharmacol. 2002; 163: 106–110.
32. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, Refsum HE, 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.
33. Preskorn SH, Werder S, Friesen S, Sifrit K, Chaparro A, Wesnes K, Greenblatt D. *Effect of escitalopram versus sertraline on cognitive function, driving performance, and CYP 2D6 function*. ACNP 42<sup>nd</sup> Annual Meeting, December 7–11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific Abstracts, 108–109.
34. Lydiard RB. *Effects of escitalopram on anxiety symptoms in depression*. 7<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, Berlin, July 1–6, 2001 (poster).
35. Drewes P, Thijssen I, Mengel H. *A single-dose, cross-over pharmacokinetic study comparing racemic citalopram (40 mg) with the enantiomer of citalopram (escitalopram, 20 mg) in healthy male volunteers*. 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the New Clinical Data Evaluation Unit (NCDEU), Phoenix, Arizona, May 29 – June 1, 2001 (poster).
36. Von Moltke L, Greenblatt DJ, Giancarlo GM, Granda BW, Harmatz JS, Shader RI. *Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram*. Drug Metab. Disposition 2001; 29: 1102–1109.
37. Svensson S, Mansfield PR. *Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera?* Psychother. Psychosom. 2004; 73: 10–16.

Otrzymano: 6.01.2004

Zrecenzowano: 12.01.2004

Przyjęto do druku: 6.02.2004

Adres: Janusz Rybakowski  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Akademii Medycznej w Poznaniu  
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

