ESCITALOPRAM – S-ENANTIOMER CITALOPRAMU

prof. MUDr. Jaroslav Bouček, CSc.
Psychiatrická klinka FN Olomouc

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) široce v posledních 10 letech nahrazují starší tricyklické typy antidepresiv (AD) a spojením dobré účinnosti a příznivým profilem nežádoucích účinků se stávají léky první volby v léčbě depresí a anxiózních stavů (8, 12, 20, 31).
Citalopram je směsí R- a S-enantiomérů v poměru 50:50, přičemž S-enantiomér je aktivní látkou odpovědnou za vyvolání antidepresivního účinku. Escitalopram je více jak 2× potentnějším inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu a byl proto uveden na trh jako nové AD ze skupiny SSRI pod obchodními názvy Cipralex firmou Lundbeck a Lexapro firmou Forest Laboratories.
U nás byl registrován 6. 11. 2002 jako escitalopram oxalát – potahované tablety 5, 10 a 20 mg.
***Chemický název*: (S)-1-[3-(dimetylamino) propyl]-1-(4-fluorofenyl)-1,3-dihydroisobenzofuron-5-karbonitril.**

Farmakologie

Escitalopram zprostředkovává inhibici zpětného vychytávání serotoninu (5-hydroxytryptaminu = 5HT), čímž funguje jako AD (11), přičemž je nejselektivnějším SSRI s vysokou afinitou k serotoninovému transportéru a zanedbatelnou k noradrenalinovému a dopaminovému (23) (tabulka 1).

Inhibiční účinek escitalopramu na zpětné vychytávání 5-HT byl potvrzen (2, 28).

Selektivní inhibice zpětného vychytávání in vivo byla demonstrována u escitalopramu za použití fotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) a dokázána vysoce významná blokáda na místech zpětného vychytávání 5-HT po podání klinicky účinných dávek u zdravých dobrovolníků (24).

Farmakokinetika

Escitalopram 10 mg je ekvivalentní 20 mg racemického citalopramu. Escitalopram je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a maximální koncentrace v séru je dosaženo 3–4 hodiny po podání dávky (6).

Farmakokinetický profil escitalopramu je lineární. Biologická dostupnost escitalopramu je podobná (okolo 80 %) biologické dostupnosti racemického citalopramu (13).

Absorpce escitalopramu není nijak ovlivněna stravou (1). V plazmě se escitalopram téměř z 80 % váže na bílkoviny a jeho distribuční objem 12–26 L/kg naznačuje rozsáhlou lokalizaci v tkáních.

Escitalopram a jeho demethylovaný metabolit jsou slabými až zanedbatelnými inhibitory lidského enzymatického jaterního systému in vitro a mají jen minimální potenciál uplatnit se v klinicky významných farmakokinetických interakcích léků s inhibitory CYP3A4, CYP2C19 a CYP2D6 (17).

Současné podávání léků, které inhibují CYP2C19 může způsobit zvýšení koncentrací escitalopramu v plazmě. Tak např. jestliže je současně podáván omeprazol nebo cimetidin, bude nutné snížit dávku escitalopramu. Podobně bude nutná úprava dávky escitalopramu u současně podávaných léků, které se metabolizují prostřednictvím CYP2D6 – např. flecainidu, propafenonu a metroprololu při srdečním selhání či AD desipraminu, clomipraminu, nortriptylinu či antipsychotik risperidonu, thioridazinu nebo haloperidolu.

Hlavní cesta eliminace escitalopramu z organizmu je vylučování ledvinami, malým dílem též stolicí (1). Poločas escitalopramu je asi 30 hodin (6) a plazmatická clearence po podání per os je asi 0,6 L/min.

U starších pacientů (> 65 let) byl pozorován lehce prodloužený vylučovací poločas escitalopramu (okolo 39 hod.) a snížená clearence (0,35 L/min.), a proto se doporučuje nepřekračovat denní dávku 10 mg.

U pacientů se sníženou funkcí ledvin netřeba upravovat denní dávky escitalopramu a u pacientů s jaterní dysfunkcí by se měly dávky escitalopramu pohybovat ve spodní části dávkového spektra (13).

Klinická účinnost

Léčba depresí

Escitalopram byl testován na terapeutickou účinnost v řadě studií s nemocnými depresivní poruchou převážně v ambulantní péči. Jeho efektivnost byla srovnávána s placebem, citalopramem a venlafaxinem.

Příklady studií

Gorman M. a spol. (9) provedli souhrnnou analýzu účinnosti escitalopramu (dávky 10 mg a 20 mg/den) proti citalopramu (20–40 mg/den) a placebu. Práce si všímá výsledků tří 8týdenních studií s podobným designem (3, 15, 32). Souhrnné analýze bylo podrobeno 1 321 pacientů.

Tabulka 1.

SSRI	Lidské transportéry pro monoaminy				
	K (nM)			poměr	
	5-HT	NA	DA	NA/5-HT	DA/5-HT
escitalopram	1,1	7 841	27 410	7 100	25 000
citalopram	1,6	6 190	16 540	3 900	10 000
R-citalopram	36	12 270	18 720	340	520
sertralin	0,26	714	22	2 700	85
fluvoxamin	2,3	1 427	16 790	620	7 300
fluoxetin	1,1	599	3 764	540	3 400
paroxetin	0,1	45	268	450	2 700

Tabulka 2. Escitalopram v léčbě depresivních poruch – krátkodobé srovnání s placebem a citalopramem

Autor, rok	N	délka léčby (týdny)	lék, denní dávky (mg)	výsledky	% respondérů (MADRS ≥ 50 %)
Burke et al., 2002	485 amb. MADRS ≥ 22	8	s-cit 10 s-cit 20 cit 40 pl fixní dávky	s-cit = cit > pl	50 51 46 28 nástup účinku (1)-2 týdny
Wade et al., 2002	377 amb. MADRS 22-40	8	s-cit 10 pl fixní dávky	s-cit > pl	55 47 nástup účinku 1-2 týdny
Lepola et al, 2003	468 amb. MADRS 22-40	8	s-cit 10-20 cit 20-40 pl 41, 43 event. 50 % zvýšilo dávku	s-cit > pl s-cit > cit cit = pl	64 53 48 nástup účinku 1 týden
Ninan et al., 2003	300 HAMD ≥ 25	8	s-cit 10-20 pl	s-cit > pl	49 30
souhrnná analýza (8 týdnů):					
Gorman et al, 2002	1321 MADRS ≥ 22	8	s-cit 10-20 cit 20-40 pl	s-cit > pl s-cit > cit	59 53 41

Počáteční skóre MADRS bylo v průměru 29, přičemž 40 % pacientů splňovalo kritéria pro těžkou depresi. Jak escitalopram, tak i citalopram významně snižovaly příznaky deprese a úzkosti v porovnání s placebem. K většímu než 50% zlepšení skóre MADRS došlo na konci 8. týdne u významně ($p<0,01$) vyššího počtu pacientů léčených escitalopramem (59,3 %) a citalopramem (53,4 %) než ve skupině pacientů s placebem (41,2 %).

Podle výsledků analýz LOCF (last observation carried forward) a OC (observed cases) byl escitalopram významně lepší než citalopram ve snížení skóre MADRS v prvním týdnu terapie. Vyšší účinnost escitalopramu než citalopramu byla též pozorována v 6. týdnu podle analýzy LOCF ($p<0,05$) a v 8. týdnu podle analýzy OC ($p<0,05$).

Escitalopram byl rovněž účinnější než citalopram podle posouzení pomocí analýzy CGI-I (celkový klinický dojem I) skóre a podle skóre MADRS v položce vnitřní napětí, a to již v prvním týdnu.

Terapie escitalopramem dosáhla rovněž rychlejší nápravy příznaků. Již po prvním týdnu léčení se escitalopram ukázal jako významně lepší než placebo (dle MADRS a CGI-I $p< 0,05$). Skupina s citalopramem se odlišila od skupiny s placebem až 4. týden terapie (dle CGI-I a MADRS, položka vnitřní napětí) a v 6. týdnu pak podle MADRS.

Tato souhrnná analýza demonstruje, že escitalopram je účinnější a poskytuje rychlejší úlevu příznaků deprese než citalopram i u pacientů s těžkou depresivní poruchou. Dávka 10 mg escitalopramu je úvodní i účinnou dávkou pro většinu pacientů. Zvýšení dávky na 20 mg může přinést výhody některým nemocným s těžkou depresí.

Ninan a spol., (22) sledovali léčbu escitalopramem v dávce 10–20 mg proti placebu u těžkých depresí (HAMD ≥ 25) po dobu 8 týdnů. Zhruba polovina z pacientů léčených escitalopramem (n=153) dosáhla remise, zatímco ve skupině placebové (n=147) pouze třetina. Snášenlivost byla velmi dobrá, výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s jinými studiemi s escitalopramem. Studie potvrzuje účinnost escitalopramu u těžkých depresí při dobré snášenlivosti.

Placebem kontrolované krátkodobé studie jsou shrnuty do tabulky 2.

Dlouhodobé studie (prevence relapsů a recidiv depresivní poruchy): Rapaport a spol. (26) randomizovali 274 pacientů po 8týdenní úspěšné léčbě escitalopramem a dosáhli MADRS<12 v 36týdenní pokračovací dvojitě slepé studii. Doba k dalšímu relapsu byla výrazně delší u pacientů s escitalopramem než u pacientů s placebem a také počet pacientů vyzněl jednoznačně pro escitalopram – 26 % oproti 40 % u placeba. Závěr autorů tedy zní: escitalopram snížil o 44 % riziko relapsu u pacientů. Dlouhodobá profylaxe escitalopramu vedla ke snížení intenzity depresivních a úzkostných příznaků a demonstrovala významné snížení rizika relapsu deprese.

Dlouhodobou snášenlivost escitalopramu sledoval Wade (33) v otevřeném pokračování dvou 8týdenních studií, kterých se zúčastnili pacienti se středně těžkou a těžkou depresí. Celkem bylo při tomto sledování léčeno 590 pacientů dávkou 10–20 mg escitalopramu. Pacienti léčení citalopramem v úvodní studii dobře snášeli a byli převedeni na pokračovací léčbu escitalopramem. Četnost výskytu nežádoucích účinků byla srovnatelná s výskytem při úvodních studiích. Průměrná hodnota MADRS se zlepšila z úvodních 14,2 bodu na 7,8 bodu. Celkem 86 % sledovaných bylo v remisi na konci sledování. Studie prokázala, že 12měsíční léčba escitalopramem přináší plynulé zlepšení příznaků deprese.

Dvojitě slepé srovnání pevných dávek escitalopramu 10 mg (n=175) a citalopramu 20 mg (n=182) při léčbě deprese po dobu 24 týdnů provedl Reines a spol., 2003. Ve skupině escitalopramové nastala remise o 13 dní dříve. Podíl respondérů byl vždy vyšší než u skupiny léčené citalopramem. Obě antidepresíva byla dobře snášena.

Tabulka 3. Escitalopram v léčbě depresivních poruch – dlouhodobé sledování

Autor, rok	N	délka léčby (týdny)	lék, denní dávky (mg)	výsledky	
Rapaport et al., 2002	274 MADRS ≤12	36	s-cit 10–20 pl	s-cit > pl	26 % relapsů (MADRS ≥ 22) 40 % relapsů (MADRS ≥ 22)
Wade et al., 2002	593 MADRS=14,2	52	s-cit 10–20	MADRS=7,2	86 % remisí
Reines et al., 2003	357 MADRS ≥ 22	24	s-cit 10 cit 20	s-cit > cit	MADRS –21,6 (o 13 dní dříve remise) MADRS –20,6

Tabulka 4. Escitalopram v léčbě úzkostných poruch

Autor, rok	N	délka léčby (týdny)	lék, denní dávky (mg)	výsledky
PD – panická porucha				
Stahl et al., 2002	247	10	s-cit (5)–20 pl	s-cit > pl bez atak 50 vs. 39 % 10. týden nástup účinku 4. týden (PAAS, P&A, HAMA,CGI, PGE, QOL)
GAD – generalizovaná úzkostná porucha				
Davidson et al., 2002	252 amb. HAMA ≥18	8	s-cit 10–20 pl	s-cit > pl HAMA, (HAD, CGI, QOL) nástup účinku 4. týden
Davidson et al., 2003	315 amb. HAMA ≥18	8	s-cit 10–20 pl	s-cit > pl HAMA –11,3 vs. –7.4 (HAD, CGI, CAS, QOL) nástup účinku 1. týden
souhrnná analýza (GAD):				
Goodman et al., 2003	840 amb. HAMA ≥18	8	s-cit 10–20 pl	s-cit > pl HAMA, (CGI) nástup účinku 1. týden
SAD – sociální úzkostná porucha				
Kasper et al., 2002	358 amb. LSAS ≥70	12	s-cit 10–20 pl	s-cit > pl LSAS –34,4 vs. –27,2 (CGI, SDS)
Montgomery et al., 2003	839 amb. LSAS ≥70	24	s-cit 5 s-cit 10 s-cit 20 paroxetin 20 pl	s-cit > pl (po 12 týdnech) s-cit 5 a 20 > pl (od 2. týdne) s-cit 20 > par (po 24 týdnech)
Montgomery et al., 2003	371 amb. LSAS ≥70	24	s-cit 10–20 pl	s-cit > pl LSAS (CGI, SDS) riziko relapsu 2,8x vyšší u pl
Souhrnná analýza (PD, GAD, SAD):				
Pollack et al., 2003	844 amb.	8–12	s-cit (5)–20 pl	s-cit > pl

Dlouhodobé sledování účinnosti escitalopramu shrnuje tabulka 3.

Kontrolované srovnání escitalopramu s venlafaxinem publikoval Montgomery a spol. (18, 19, 21). Ve dvojitě slepé studii bylo zařazeno 293 pacientů ambulantních s depresivní poruchou (ve věku 18–85 roků), skóre MADRS 18 a více bodů.

Po začátečním placebo intervalu nemocní byli léčeni escitalopramem (10–20 mg) nebo venlafaxinem XR (75–150 mg/den) po dobu osmi týdnů. Antidepresivní účinek escitalopramu byl stejný jako u venlafaxinu (88 % responderů), ale nástup účinku byl rychlejší u escitalopramu průměrně o 4,6 dnů.

Escitalopram byl lépe snášen. Příznaky po vysazení léku se vyskytly významně méně často po přerušení léčby escitalopramem (15 %) než venlafaxinem (31 %).

Léčba úzkostných poruch

Escitalopram byl použit i k léčbě úzkostných poruch, a to panické poruchy (PP), generalizované úzkostné poruchy (GAD) a sociální úzkostné poruchy (SAD).

Escitalopram v dávce 10–20 mg byl významně lepší než placebo ve snižování četnosti panických záchvatů (Sheehanova škála PAAS) při 10týdenním sledování 247 pacientů s panickou úzkostnou poruchou s nebo bez agorafobie. Nástup účinku se projevil 4. týden, na konci sledování byla polovina pacientů léčených escitalopramem bez záchvatů, ve srovnání s 39 % pacientů ze skupiny placebové (29).

Účinnost escitalopramu v potlačování příznaků úzkosti spojené s depresí (16) naznačila možnost úspěchu v léčbě generalizované úzkostné poruchy. Goodman a spol. (7) provedli souhrnnou analýzu tří 8týdenních srovnání

escitalopramu v dávce 10–20 mg s placebem (4, 5). Podle škály HAMA je escitalopram účinný v léčbě generalizované úzkostné poruchy, významný anxiolytický účinek byl pozorován již první týden léčby při dávce 10 mg.

Pacienty se základní diagnózou sociální úzkostné poruchy (n=358, LSAS ≥70) sledoval Kasper a spol. (14) ve 12-týdenní studii, kdy byl srovnáván escitalopram 10–20 mg s placebem. Podíl respondérů byl významně vyšší ve skupině escitalopramové proti placebové (54 % vs. 39 %). Studie ukazuje terapeutickou úspěšnost escitalopramu.

Montgomery a spol. (18, 19, 21) a publikovali výsledky 5ramenné studie léčby SAD. V průběhu 24 týdnů sledovali pacienty ve skupinách placebo, escitalopram 5, 10 a 20 mg, paroxetin 20 mg při randomizovaném, dvojitě slepém uspořádání. Po 12 týdnech léčby ukázal escitalopram proti placebu (podle škály LSAS) významnou účinnost dávek 5 a 20 mg, hraniční účinnost dávky 10 mg. Od druhého týdne došlo k významnému oddělení účinku dávek 5 a 20 mg proti placebu. Na konci sledování byl účinek 20 mg escitalopramu významně lepší proti paroxetinu. Escitalopram byl dobře snášen, všechny dávky escitalopramu i při náhlém vysazení vykázaly méně příznaků z ukončení léčby než paroxetin.

Escitalopram působí též preventivně proti relapsu SAD, jak ukázal Mongomery a spol. (18, 19, 21) v další 24týdenní studii. Dávky 10 a 20 mg snižují riziko relapsu 2,8× proti placebu při dobré snášenlivosti.

Závěrem lze podle souhrnné analýzy 844 ambulantních pacientů léčených 8-12 týdnů konstatovat terapeutickou úspěšnost a dobrou snášenlivost escitalopramu v léčbě PP, GAD i SAD (25).

Léčbu úzkostných poruch shrnuje tabulka 4.

Indikace a kontraindikace

Escitalopram je indikován při léčbě depresivních poruch, a to i těžkých forem. V Evropské unii a v České republice je registrován též pro léčbu panické úzkostné poruchy.

Kontraindikací escitalopramu je současné podávání inhibitorů monoaminooxydázy (IMAO) a přecitlivělost k léku.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka escitalopramu činí 10 mg, je možno po jednom týdnu denní dávku zvýšit na 20 mg. Podává se 1× denně buď ráno, nebo večer nezávisle na jídle. Léčba panické poruchy by měla začínat 5 mg denně po dobu prvního týdne.

U starších pacientů a pacientů s jaterní dysfunkcí se doporučuje začínat 5 mg denně a nepřekračovat 10 mg/den.

Tabulka 5. Profil nežádoucích účinků (4 studie léčených escitalopramem, citalopramem či placebem) (10)

	placebo	citalopram	escitalopram
počet léčených pacientů	592	408	715
počet pacientů s nežádoucími účinky (%)	379 (64,0)	312 (76,5)	520 (72,7)
bolesti hlavy	97 (16,4)	81 (19,9)	113 (15,8)
nauzea	44 (7,4)	70 (17,2)	107 (15,0)
poruchy ejakulace	0	14 (8,8)	21 (9,3)
nespavost	23 (3,9)	35 (8,6)	66 (9,2)
průjem	31 (5,2)	44 (10,8)	57 (8,0)
somnolence	13 (2,2)	19 (4,7)	49 (6,9)
sucho v ústech	27 (4,6)	33 (8,1)	44 (6,2)
závratě	21 (3,5)	23 (5,6)	43 (6,0)
chřipkové příznaky	24 (4,1)	25 (6,1)	36 (5,0)
rýma	30 (5,1)	23 (5,6)	35 (4,9)
sinusitida	13 (2,2)	21 (5,1)	31 (4,3)

Tabulka 6. Výskyt nežádoucích účinků při dlouhodobé 36týdenní léčbě escitalopramem a placebem (26).

	placebo	escitalopram
počet pacientů	93	181
počet pacientů s nežádoucími účinky (%)	56 (60)	124 (69)
bolesti hlavy	8 (9)	16 (9)
infekce horních dýchacích cest	10 (11)	16 (9)
rýma	1 (1)	16 (9)
sinusitida	4 (4)	13 (7)
bolesti v zádech	1 (1)	11 (6)
chřipkové příznaky	1 (1)	11 (6)
nespavost	7 (8)	10 (6)
nauzea	4 (4)	10 (6)
závratě	8 (9)	8 (4)
faryngitida	5 (5)	8 (4)

Nežádoucí účinky

Escitalopram je dobře snášen a výskyt nežádoucích příznaků je obdobný jako u citalopramu a neliší se příliš od placeba. Nežádoucí vedlejší účinky jsou mírné a přechodné (tabulka 5).

Escitalopram byl rovněž dobře snášen v dlouhodobém (ročním) sledování (32, 33) i při 36týdenní léčbě (26). Neobjevily se žádné nové nebo dříve neidentifikované vedlejší účinky. Výskyt vedlejších příznaků u těch, kteří dostávali escitalopram, byl podobný jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (tabulka 6).

Intoxikace

Zatím byly popsány jen tři intoxikace escitalopramem dávkami 190–600 mg, ve všech případech byl asympto-

matický průběh s plnou úpravou. Specifické antidotum neexistuje. Doporučený postup: výplach žaludku a monitorování vitálních funkcí. Hemodialýza je neúčinná.

Závěr

Escitalopram je aktivní izomer citalopramu, představuje nejselektivnější inhibitor zpětného vychytávání serotoninu ze všech SSRI.

Postrádá jakoukoliv afinitu k postsynaptickým receptorům s výjimkou sigma zakončení. Jeho biologický poločas asi 30 hodin umožňuje podávání 1× denně, u starších lidí (nad 65 let) a při jaterní dysfunkci je vylučovací poločas prodloužen (asi na 40 hodin).

V krátkodobých studiích byl escitalopram významně účinnější než placebo, stejně účinný jako venlafaxin a v některých studiích účinnější než citalopram, přičemž byl u něho signifikantně rychlejší nástup účinku. Osvědčil se i u těžších depresí, v redukci anxiety a při dlouhodobé profylaxi.

Escitalopram je účinnější než placebo i v léčbě úzkostných poruch – PP, GAD i SAD.

V řadě studií byl potvrzen nízký výskyt nežádoucích vedlejších příznaků, jejichž intenzita se v průběhu času snižuje.

Escitalopram nepůsobí anticholinergně, adrenolyticky, neovlivňuje hmotnost, hodnoty krevního tlaku a QT interval, jen lehce zpomaluje pulz (o 2–3 tepy za min.).

Syntéza a izolace S-enantiomeru citalopramu potvrdila správnost a důležitost vyrábět jen tento stereoizomer, který je farmakologicky a klinicky účinnější, může být dáván v nižších denních dávkách a je nemocnými lépe snášen.

Literatura

1. Baumann P, Larsen C. The pharmacokinetics of citalopram. Rev Contemp Pharmacotherapy 1995; 6: 287–295.

2. Bergqvist PBF, Sánchez C. Escitalopram mediates the pharmacological activity of citalopram: in vivo studies. Nordic J Psych 2001; 55: 88–89.

3. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. J Clin Psychiatry. 2002 Apr; 63(4): 331–336.

4. Davidson J, Bose A, Su G. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5 (Suppl 1): 214.

5. Davidson J, Bose A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo controlled, flexible dose study. Poster presented at APA Annual Meeting, San Francisco, 2003.

6. Drewes P, Thijssen I, Mengel H. A single dose, crossover pharmacokinetic study comparing racemic citalopram (40 mg) with the S-enantiomer of citalopram (escitalopram 20 mg) in healthy male volunteers. NCDEU Annual Meeting, Phoenix, Abstracts 2001: 91.

7. Goodman WK, Bose A, Wang Q. Escitalopram 10 mg/day is effective in the treatment of generalized anxiety disorder. Poster presented at APA Annual Meeting, San Francisco, 2003.

8. Gorman JM, Kent JM. SSRIs and SMRIs: broad spectrum of efficacy beyond major depression. J Clin Psychiatry. 1999; 60 (Suppl 4): 33–38; discussion 39.

9. 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 (Suppl.1): 40–44.

10. Hakkarainen H, Reines EH. Escitalopram and citalopram: Safety comparison (Abstract). World J Biol Psychiatry 2001; 2 (Suppl.): 337.

11. Hyttel J, Bogeso KP, Perregaard J, Sanchez C. The pharmacological effect of citalopram residues in the (S)-(+)-enantiomer. J Neural Transm Gen Sect. 1992; 88 (2): 157–160.

12. Isaac M. Where are we going with SSRIs? Eur Neuropsychopharmacol. 1999; 9 (Suppl 3): 101–106.

13. Joffe P, Larsen FS, 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 (3): 237–242.

14. Kasper S, Loft H, Nil R. Escitalopram is efficacious and well tolerated in the treatment of social anxiety disorder. Nordic J Psych 2002; 56: 108.

15. 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 (4): 211–217.

16. Lydiard RB. Effects of escitalopram on anxiety symptoms in depression. Poster presented at APA Annual Meeting, New Orleans, 2001.

17. Moltke von LL, 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 Metabol Disp 2001; 29: 1102–1109.

18. Montgomery SA, Dürr-Pal N, Loft H, Nil R. Escitalopram prevents relapse in patients suffering from social anxiety disorder. Poster presented at APA Annual Meeting, San Francisco, 2003.

19. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer. Escitalopram: effective and better tolerated than venlafaxine XR in the treatment of depression. Nord J Psych 2003; 57 (2): 103.

20. Montgomery SA, Judge R. Treatment of depression with associated anxiety: comparisons of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2000; 403: 9–16.

21. Montgomery SA, Lader M, Bürger V, Stender K, Nil R. Escitalopram and paroxetine in fixed doses for the treatment of social anxiety disorder. Poster presented at SCNP Annual Meeting, Juan-Les-Pines, 2003.

22. Ninan TP, Ventura D, Wang J. Escitalopram is effective and well tolerated in the treatment of severe depression. Poster presented at APA Annual Meeting, San Francisco, 2003.

23. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. Biol Psychiatry. 2001; 50 (5): 345–350.

24. Pirker W, Asenbaum S, Kasper S, Walter H, Angelberger P, Koch G, Pozzera A, Deecke L, Podreka I, Brucke T. Beta-CIT SPECT demonstrates blockade of 5HT-uptake sites by citalopram in the human brain in vivo. J Neural Transm Gen Sect. 1995; 100 (3): 247–256.

25. Pollack MH, Bose A, Zheng H. Efficacy and tolerability of citalopram in the treatment of anxiety disorders. Poster presented at ADAA, Toronto, 2003.

26. Rapaport MH, Bose A, Zheng H, Korotzer A. Escitalopram prevents relapse of depressive episodes (Abstract). In J Neuropsychopharmacol 2002; 5 (Suppl.): 146.

27. Reines EH, Andersen HF, Colonna L. Escitalopram versus Citalopram: Well tolerated and more efficacious in long-term treatment of moderately depressed patients. Poster presented at SCNP Annual Meeting, Juan-Les-Pines, 2003.

28. Sanchez C, Bergqvist PB, Brennum LT, Gupta S, Hogg S, Larsen A, Wiborg O. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. Psychopharmacology (Berl). 2003; 167 (4): 353–362. Epub 2003 Apr 26.

29. Stahl S, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5 (Suppl 1): 217.

30. Švestka J. Escitalopram – selektivní stereoizomer citalopramu. Psychiatrie 2003; 1: 38–45.

31. Van Ameringen M, Mancini C. Pharmacotherapy of social anxiety disorder at the turn of the millennium. Psychiatr Clin North Am. 2001; 24 (4): 783–803.

32. 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.

33. Wade A. Escitalopram is safe and well tolerated in long-term treatment of depression (Abstract). Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5 (Suppl.): 147.