

Escitalopram: nové klinické poznatky

prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy Praha, Národní ústav duševního zdraví

Krátký přehledný článek je věnován novým klinickým poznatkům o escitalopramu. Studie publikované v období posledních dvou let se věnovaly poolovaným analýzám srovnávajícím escitalopram s novými antidepresivy (agomelatin a SNRI), účinnosti a bezpečnosti escitalopramu u seniorů a somaticky nemocných (karcinom prsu, akutní koronární syndrom, astma bronchiale, vazomotorické příznaky v menopauze). U nemocných s panickou poruchou byl potvrzen pozitivní vliv escitalopramu na objem šedé hmoty mozku. Aplikaci escitalopramu je nově možné usnadnit také pomocí tablet rozpustných (dispergovatelných) v ústech.

Klíčová slova: escitalopram, agomelatin, SNRI, antidepresiva, karcinom prsu, akutní koronární syndrom, astma bronchiale, vazomotorické příznaky v menopauze.

Escitalopram: new clinical findings

This short overview is aimed at new clinical findings in escitalopram treatment. Studies published within a period of past two years were focused at pooled analyses comparing escitalopram with new antidepressants (agomelatine and SNRI), efficacy and safety in older and somatically ill patients (breast cancer, asthma bronchiale, acute coronary syndrome, vasomotor symptoms in menopause). The positive effect of escitalopram on gray matter volume has been documented in patients with panic disorder. Escitalopram treatment can be eased by the new form of orodispersible tablets.

Key words: escitalopram, agomelatine, SNRI, antidepressants, breast cancer, asthma bronchiale, acute coronary syndrome, vasomotor symptoms in menopause.

Psychiatr. praxi 2013; 14(1): 22–25

Úvod

Antidepresivum escitalopram (s-enantiomer citalopramu) je alosterický inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, který se od dalších zástupců skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) odlišuje duálním ovlivněním transportéru pro serotonin (SERT). Duální ovlivnění SERT escitalopramem je dáno jeho interakcí jak s primárním vazebným místem zodpovědným za vlastní blokádu zpětného vychytávání serotoninu, tak vazbou na sekundární alosterické místo SERT (1). Vazbou na alosterické vazebné místo dochází k prodloužení vazby léku na místě primárním a následně k potenciaci a prodloužení vlastní blokády zpětného vychytávání serotoninu. Výsledkem je skutečnost, že escitalopram zvyšuje extracelulární hladinu serotoninu více nežli racemická směs s- a r-enantiomeru citalopramu (1).

Duální aktivita escitalopramu na SERT se promítá do antidepresivního působení a do zkrácení doby nástupu účinku ve srovnání s racemickým citalopramem (2). Vyšší účinnost escitalopramu nežli citalopramu (v dávkování 1:2) byla potvrzena několika přímými srovnáními a poolovanými analýzami (3, 4, 5).

Zmíněné modifikované ovlivnění SERT escitalopramem se pravděpodobně také odráží do vyšší účinnosti a lepší tolerability potvrzené srovnáním dvanácti antidepresiv nových generací (6). V této metodicky zajímavé meta-analýze

vykázal escitalopram nejlepší tolerabilitu a vysokou účinnost. Preklinické vlastnosti a klinické charakteristiky escitalopramu byly domácí odborné veřejnosti v minulých letech opakovaně prezentovány. Cílem tohoto sdělení je stručné shrnutí některých nových poznatků o escitalopramu za období posledních dvou let.

Srovnání s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)

Již předchozí poolované analýzy zdrojových studií srovnávající escitalopram se SNRI antidepresivy (venlafaxin a duloxetin) potvrdily, že léčba escitalopramem je lépe tolerována a je spojena s nižším rizikem předčasného ukončení. Současně byla potvrzena minimálně stejná účinnost definovaná poklesem MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) během 8 týdnů terapie (7).

Novější poolované srovnání escitalopramu s SNRI se orientovalo na hodnocení počtu nemocných, kteří dosáhnou remise (MADRS méně nežli 10) a to bez a) jakýchkoliv, b) středních a závažných a c) na podávaný lék vázaných nežádoucích účinků (8). Zajímavým aspektem této práce je použití kompozitní výstupní proměnné (remise bez nežádoucích účinků) zohledňující aspekty efektivity i bezpečnosti současně. Během 8 týdnů terapie měli nemocní léčení escitalopramem ve srovnání se SNRI signifikant-

ně větší šanci dosáhnout remise bez jakýchkoliv (o 38 %), středních a závažných (o 28 %) a na lék vázaných (o 34 %) nežádoucích účinků.

Srovnání s agomelatinem

Agomelatin představuje nové antidepresivum jehož mechanismus účinku je založen na kombinaci agonistické aktivity na melatoninových MT1/MT2 receptorech a antagonizmu serotoninových 5-HT_{2C} receptorů. Uvedený mechanismus působení je spojený se zlepšením kontinuity a kvality spánku, normalizací pomalovlnného spánku (SWS), delta aktivity a absencí suprese REM spánku, která je typická pro většinu ostatních antidepresiv. Vliv agomelatinu na spánkové parametry byl porovnán v kontrolované studii s escitalopramem jako komparátorem v populaci 138 nemocných s depresivní poruchou (9). Po šesti týdnech terapie byly zjištěny rozdíly mezi oběma léky s tím, že agomelatin neměnil počet spánkových cyklů a zkracoval nástup usnutí (spánkovou latenci) v průměru o 13 min. (escitalopram prodlužoval latenci spánku o 3 min. a snížil počet spánkových cyklů o jeden). V souladu s očekáváním prodlužoval escitalopram více REM latenci nežli agomelatin (+52 min. vs. +5 min.). Oba přípravky se překvapivě nelišily signifikantně v celkové době spánku a v celkovém zastoupení REM spánku. Obě antidepresiva byla dobře tolerována a nelišila se v klinické účinnosti na depresivní příznaky (9).

Vliv escitalopramu na objem šedé hmoty

Pomocí morfometrie založené na voxelech (VBM) byl hodnocen u doposud nemedikovaných nemocných s panickou poruchou vliv léčby escitalopramem na objem šedé hmoty mozku (10). Nemocní byli vyšetřeni magnetickou rezonancí před a po šesti týdnech léčby. Terapie escitalopramem vedla k signifikantnímu zvětšení objemu šedé hmoty v oblasti levého horního frontálního gyru. Objem pravého precentrálního gyru (vč. insuly) pak zůstal i po terapii redukován. Práce je dalším příspěvkem podporujícím neuroplastické působení escitalopramu (podklad mechanismu účinku) včetně vlivu na makroskopické změny mozku ve frontálních oblastech.

Escitalopram u somaticky nemocných

Předchozí studie potvrdily klinickou účinnost escitalopramu na bolest a somatické potíže u nemocných s afektivními poruchami (11, 12). Nově bylo zjištěno, že u nemocných po akutním koronárním syndromu (N = 240) snižoval escitalopram ve srovnání s placebem výskyt deprese. Zajímavým poznatkem v této studii je rovněž vysoký počet (přes 85 %) nemocných, kteří byli v průběhu ročního sledování komplikantní s terapií (13).

U depresivních nemocných s astma bronchiale (N = 26), kteří vyžadovali p.o. užívání kortikoidů byl sledován efekt escitalopramu během 12 týdnů léčby depresivní fáze. Odhadovaná remise byla dosažena v 39,1 % po terapii escitalopramem a 6,0 % v případě placebo. Dalším zajímavým nálezem této pilotní studie je skutečnost, že zlepšení schopnosti nemocných kontrolovat příznaky astmatu korelovala se subjektivním zlepšením depresivní symptomatiky (14).

Další z novějších studií hodnotila v otevřeném režimu účinnost terapie escitalopramem u depresivních žen s karcinomem prsu. Signifikantní zlepšení nálady pak bylo pozorováno již po jednom týdnu léčby a po 12 týdnech terapie byla dosažena remise u 45,1 % (pokles HAMD o 50 % a více), resp. 30,6 % (HAMD méně než 7). Redukce depresivní symptomatiky se promítla do zlepšení kvality života nemocných žen (15).

V případě terapie somaticky nemocných je vhodné zohlednit rizika prodloužení QT intervalu. Vliv na prolongaci QT je závislý na dávce citalopramu (a pravděpodobně i escitalopramu a dalších SSRI) a především u pacientů s meta-

bolickými a kardiálními onemocněními bychom měli volit opatrnější dávkování (16).

Escitalopram v léčbě deprese u seniorů

S ohledem na příznivý profil nežádoucích účinků a lékových interakcí představuje escitalopram atraktivní antidepresivum pro nemocné v senu. Escitalopram neovlivňuje aktivitu cytochromu P450 a je metabolizován hned třemi paralelními izoenzymy tohoto systému (17). Proto je escitalopram vhodnou volbou také při polypragmazi u starších nemocných. Řada dosavadních prací (včetně domácích sledování) potvrzuje, že escitalopram je ve vyšším věku dobře tolerován a nežádoucí účinky se vyskytují u cca 10–13 % léčených (18–21).

Nověji byl studován vliv podávání escitalopramu na prevenci relapsu v udržovací léčbě „mladších starších“ (65–74) a „starších“ (≥ 75 let) nemocných. Během 24 týdnů placebem kontrolované studie se obě skupiny nelišily v proporcii nemocných, u kterých byla dosažena remise (78 % a 72 %) a ve srovnání s placebem bylo více nežli čtyřikrát sníženo riziko relapsu. Escitalopram byl dobře tolerován v obou skupinách osob ve vyšším věku a tyto skupiny s nelišily ve výzkumu nežádoucích účinků (22).

Escitalopram v léčbě příznaků menopauzy

V placebem kontrolované studii byl ve skupině 205 žen v menopauze sledován vliv escitalopramu na vazomotorické příznaky (návaly), kvalitu života a specifické bolestivé příznaky (23). Během 8 týdnů sledování byl prokázán pozitivní vliv na bolest, vazomotorické příznaky i kvalitu života. V oblasti sexuálního fungování se pak escitalopram překvapivě nelišil od placebo. Tato studie potvrzuje účinnost escitalopramu v léčbě specifických symptomů vázaných na menopauzu. Další studie prokázala, že po vysazení escitalopramu dochází k rychlé recidivě vazomotorických příznaků u jedné třetiny úspěšně léčených žen (24).

Nové lékové formy escitalopramu

Novou lékovou formou escitalopramu představují tablety rozpustné (dispergovatelné) v ústech (ODT, orodispersible tablets, OROTAB). Podobně jako escitalopram v kapkách usnadňuje i forma ODT aplikaci léku, dispergované tablety však není třeba zapíjet. ODT jsou výhodné u nemocných s dysfagií a dalšími poruchami polykání, které se vyskytují až u 63 % seniorů (25). Na zdravých dobrovolnících byla prokázá-

na bioekvivalence escitalopramu ODT a standardních tablet. 87 % dobrovolníků navíc uvedlo, že užití ODT tablety bylo dokonce příjemné (25). Vlastní ODT forma escitalopramu byla testována ve skupině 150 nemocných s úzkostí nebo depresivní poruchou, kteří porovnávali aktuálně užívané antidepresivum s placebem ve formě ODT. 75,3 % z léčených uvedlo, že věří, že ODT bude působit rychleji, 96 % rovněž popsalo chuť ODT jako příjemnou (26). Podávání escitalopramu ve formě ODT představuje racionální volbu pro nemocné s poruchami polykání, nauzeou, omezením možnosti přijímat tekutiny, pro gerontopsychiatrické a pediatrické nemocné. Podávání ve formě ODT je obecně spojené se zlepšením compliance u léčených nemocných (27).

Dedikace: Práce byla podpořena firmou Lundbeck ČR s. r. o. a projektem PRVOUK P 34.

Literatura

1. Sanchez C, Bogoso KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 163–176.
2. Kasper S, Spadone C, Verpillat P, Angst J. Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2006b; 21: 105–110.
3. 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 Spectr* 2002; 7: 40–44.
4. Lepola U, Wade A, Andersen HF. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 149–155.
5. Llorca PM, Azorin JM, Despiegel N, Verpillat P. Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 268–275.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–758.
7. Kornstein SG, Li D, Mao Y, Larsson S, Andersen HF, Papakostas GI. Escitalopram versus SNRI antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: integrative analysis of four double-blind, randomized clinical trials. *CNS Spectr* 2009; 14: 326–333.
8. Signorovitch J, Ramakrishnan K, Ben-Hamadi R, Yu AP, Wu EQ, Dworak H, Erder MH. Remission of major depressive disorder without adverse events: a comparison of escitalopram versus serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1089–1096.
9. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keuffer-Le GS, Laredo J, Guilleminault C. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 252–262.
10. Lai CH, Wu YT. Changes in gray matter volume of remitted first-episode, drug-naïve, panic disorder patients after 6-week antidepressant therapy. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 122–127.
11. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 6–17.
12. Tsui JI, Herman DS, Kettavong M, Anderson BJ, Stein MD. Escitalopram is associated with reductions in pain severity and pain interference in opioid dependent patients with depressive symptoms. *Pain* 2011; 152: 2640–2644.

13. Hansen BH, Hanash JA, Rasmussen A, Hansen JF, Andersen NL, Nielsen OW, Birket-Smith M. Effects of escitalopram in prevention of depression in patients with acute coronary syndrome (DECARD). *J Psychosom Res* 2012; 72: 11–16.
14. Brown ES, Howard C, Khan DA, Carmody TJ. Escitalopram for severe asthma and major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *Psychosomatics* 2012; 53: 75–80.
15. Park HY, Lee BJ, Kim JH, Bae JN, Hahm BJ. Rapid improvement of depression and quality of life with escitalopram treatment in outpatients with breast cancer: a 12-week, open-label prospective trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 36: 318–323.
16. Cooke MJ, Waring WS. Citalopram and cardiac toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 2012.
17. Waugh J, Goa KL. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2003; 17: 343–362.
18. Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 581–593.
19. Horacek J. Účinnost a bezpečnost escitalopramu u osob ve vyšším věku: spojená (poolovaná) analýza pěti otevřených sledování. *Psychiatrie pro praxi* 2011; 12: 22–26.
20. Kasper S, de SH, Friis AH. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 884–891.
21. Kasper S, Lemming OM, de SH. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients. *Neuropsychobiology* 2006a; 54: 152–159.
22. Lyketsos CG, Weiller E, Katona C, Gorwood P. Are old-old patients with major depression more likely to relapse than young-old patients during continuation treatment with escitalopram? *BMC Geriatr* 2011; 11: 2.
23. Lacroix AZ, Freeman EW, Larson J, Carpenter JS, Joffe H, Reed SD, Newton KM, Seguin RA, Sternfeld B, Cohen L, Ensrud KE. Effects of escitalopram on menopause-specific quality of life and pain in healthy menopausal women with hot flashes: A randomized controlled trial. *Maturitas* 2012; 73: 361–368.
24. Joffe H, Guthrie KA, Larson J, Cohen LS, Carpenter JS, Lacroix AZ, Freeman EW. Relapse of vasomotor symptoms after discontinuation of the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram: results from the Menopause Strategies: Finding Lasting Answers for Symptoms and Health Research Network. *Menopause* 2012.
25. Nilausen DO, Zuiker RG, van GJ. The perception and pharmacokinetics of a 20-mg dose of escitalopram orodispersible tablets in a relative bioavailability study in healthy men. *Clin Ther* 2011; 33: 1492–1502.
26. Wade AG, Crawford GM, Young D. A survey of patient preferences for a placebo orodispersible tablet. *Patient Preference Adherence* 2012; 6: 201–206.
27. Navarro V. Improving medication compliance in patients with depression: Use of orodispersible tablets. *Adv Ther* 2010; 27: 785–795.

Článek doručen redakci: 11. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 14. 12. 2012

prof. MUDr. Jiří Horáček Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, 181 03 Praha 8
horacek@pcp.lf3.cuni.cz

