

Andrzej Czernikiewicz¹, Tomasz Horoch²

¹Katedra Logopedii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

²Klinika Laryngologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Citalopram — lek antydepresyjny z grupy SSRI odkryty na nowo

Citalopram: an SSRI antidepressant that has been rediscovered

Abstract

Citalopram is the most selective molecule in the class of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), except its active enantiomer S-citalopram. It belongs to the group of antidepressant and anxiolytic drugs, which is currently the standard in the treatment of depressive disorders and anxiety disorders with panic attacks, especially for the elderly. There is a lower risk of adverse interactions with other drugs because citalopram is metabolized by several CYP isoenzymes. The risk of sexual dysfunction caused by citalopram appears to be relatively smaller in comparison with other SSRIs.

Psychiatry 2020; 17, 3: 130–133

Key words: citalopram, antidepressants, SSRIs

Wstęp

Citalopram jest lekiem przeciwdepresyjnym należącym do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*, SI-5HT). Na rynku leków psychotropowych pojawił się jako przedostatni z tej grupy po fluoksetynie, sertralinie, fluwoksaminie, paroksetynie, a bezpośrednio przed escitalopramem. Mechanizm działania citalopramu opiera się wyłącznie na blokowaniu transportera serotoniny, co daje blokowanie wychwytu zwrotnego serotoniny, a to z kolei przekłada na działanie serotoninergiczne. „Pozostałe leki tej grupy wykazują ponadto istotne powinowactwo do transportera noradrenaliny (fluoksetyna, sertralina), receptorów: 5-HT_{2c} (fluoksetyna), muskarynowego (paroksetyna), sigma (fluwoksamina, sertralina), syntetazy tlenu azotu (paroksetyna)” [1]. Jednocześnie nowsze prace z bieżącej dekady wskazują, że citalopram działa jako niewielki antagonist receptorów histaminowych H1 [2]. Citalopram to połączenia dwu enancjomerów (R–S), przy czym aktywnym jest S-enancjomer (escitalopram) [2]. Citalopram został wprowadzony w Polsce przed ponad

20 laty, ale dosyć szybko częściowo wyparty przez escitalopram. Warto jednak się zastanowić nad jego pozycją w armamentarium leków psychotropowych, zarówno w wymiarze skuteczności, jak i efektywności, na które to zjawisko oprócz skuteczności składa się również tolerancja tego leku. Citalopram jest unikalnym lekiem z grupy SSRI, ze względu na jego serotoninergiczną selektywność, ale również profil farmakokinetyczny.

Zastosowanie kliniczne citalopramu

Zastosowanie kliniczne citalopramu obejmuje głównie terapię depresji i profilaktykę jej nawrotów oraz leczenie zespołu lęku panicznego (z agorafobią lub bez). Czasami jest również stosowany w innych jednostkach chorobowych (poza zarejestrowanymi wskazaniami) [2].

Najczęstsze zastosowania citalopramu zostały przedstawione na podstawie *Przewodnika leków psychotropowych* Stephena Bazire z 2014 roku [3].

Citalopram jest lekiem przeciwdepresyjnym pierwszego rzutu o ugruntowanej pozycji, co zostało potwierdzone w badaniu *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR-D), oraz dobrej tolerancji w dawce 20–40 mg/dobę. Wykazano jego skuteczność w prewencji nawrotów w trakcie ponad roku stosowania u dorosłych [4] oraz u osób w podeszłym wieku [5]. Według meta-analizy bazy Cochrane’a [6] citalopram działa skuteczniej niż paroksetyna i reboksetyna, jest też lepiej tolerowany

Adres do korespondencji:

Andrzej Czernikiewicz
Katedra Logopedii UMCS, Lublin
ul. Józefa Sowińskiego 17, 20–040 Lublin
e-mail: andrzej.czernikiewicz@umlub.pl

niż trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, reboksetyna i wenlafaksyna, ale mniej skuteczny niż escitalopram [7]. Jak słusznie zauważył Landowski w opracowaniu sprzed 20 lat: a) citalopram w monoterapii okazał się skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym w grupie pacjentów ambulatoryjnych, przy czym poprawę po 2 tygodniach leczenia uzyskano u 23 pacjentów na 91 (ok. 25%), a $\frac{3}{4}$ chorych osiągnęło pełną lub prawie pełną remisję po 2 miesiącach leczenia; b) częstość działań niepożądanych była relatywnie niewielka i zmniejszała się w trakcie terapii (po 2 miesiącach leczenia zgłaszało je 11% pacjentów) [1].

Citalopram wykazał skuteczność w terapii skojarzonej w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, odsetek odpowiedzi terapeutycznej na takie leczenie istotnie rósł po pierwszych 6 tygodniach [8].

W Polsce citalopram jest również zarejestrowany do leczenia lęku napadowego z agorafobią lub bez niej. Dawka początkowa w przypadku lęku napadowego wynosi 10 mg/dobę, później należy ją zwiększyć do dawki 20 mg/dobę. Dawka maksymalna to 40 mg/dobę, a dawki z zakresu 20–40 mg/dobę wydają się relatywnie skuteczne i dobrze tolerowane przez okres roku. Lek ten może zacząć działać szybciej niż paroksetyna, ale siła działania obu leków jest taka sama [9]. W niewielkich, ale istotnych klinicznie badaniach citalopram okazał się skuteczny w terapii: zaburzeń depresyjnych w przebiegu zaburzeń zachowania u pacjentów z otępieniem (BPSD, behavioural and psychological symptoms of dementia), zaburzeń depresyjnych towarzyszących otępieniu naczyniowym (VaD, vascular dementia) oraz spowolnieniu ruchowemu w przebiegu choroby Parkinsona [3].

Farmakokinetyka i interakcje citalopramu

Citalopram jako słaby inhibitor CYP2D6, jest metabolizowany przy udziale cytochromu CYP2C19 (ok. 38%), CYP3A4 (ok. 31%) i CYP2D6 (ok. 31%). To, że citalopram jest metabolizowany przez więcej niż jeden izoenzym CYP, oznacza, że hamowanie jego biotransformacji jest mało prawdopodobne i prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji farmakokinetycznych podczas stosowania w praktyce klinicznej citalopramu w skojarzeniu z innymi lekami jest bardzo małe [10]. W pracy przeglądowej Brosen i Naranjo [11] stwierdzili, że nie jest on źródłem ani przyczyną istotnych klinicznie interakcji lekowych, ponieważ ani citalopram, ani jego główny metabolit demetylocitalopram nie odgrywają właściwie żadnej roli jako inhibitory CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4 i są zaledwie słabymi inhibitorami CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6 [10]. Główne interakcje citalopramu są podobne do interakcji innych leków z grupy SSRI i obejmują [wg 2]:

a) w przypadku tramadolu ryzyko napadów drgawkowych i wystąpienia „zespołu serotoninowego”. Choć citalopram nie wiąże się z receptorami opioidowymi,

- nasila działanie przeciwbólowe powszechnie stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych [10];
- b) możliwe zwiększenie stężenia leków przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych, choć gdy citalopram podawano w skojarzeniu z substratami CYP2C19 (np. imipraminą), CYP2D6 (np. imipraminą, amitrypyliną), nie obserwowano żadnej zmiany właściwości farmakokinetycznych citalopramu lub tylko niewielkie zmiany, niemające znaczenia klinicznego. Stosowanie łącznie z niektórymi trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi może zwiększać ryzyko krwawień [10];
- c) interakcję z inhibitorami MAO (nieselektywne i selektywne IMAO-A, np. moklobemid) związaną z podwyższonym ryzykiem wystąpienia „zespołu serotoninowego”, natomiast w badaniu, w którym podawano citalopram w dawce 20 mg/dobę w skojarzeniu z selegiliną (10 mg/d.) (selektywny inhibitor MAO-B), nie wykazano klinicznie istotnej interakcji, a pacjenci dobrze tolerowali terapię skojarzoną selegiliną i citalopramem [10];
- d) zaburzenia równowagi i uczucie osłabienia oraz wzrost ryzyka wystąpienia „zespołu serotoninowego” w kombinacji z tryptanami;
- e) w przypadku stosowania łączego z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi i pochodnych fenotiazyny, kwasem acetylosalicylowym, tyklopidyną, dipirydamolem lub warfaryną — zwiększone ryzyko krwawienia [10];
- f) w przypadku stosowania citalopramu z cymetydyną (silnym inhibitorem CYP2D6, 3A4 oraz 1A2) — umiarkowane zwiększenie średniego stężenia citalopramu w stanie stacjonarnym [10];
- g) mimo braku badań interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych citalopramu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT nie można wykluczyć efektu addytywnego citalopramu z takimi lekami wydłużającymi odstęp QT, jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna w postaci dożylniej, pentamidyna, leki przeciw malarii, a szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (np. astemizol, mizolastyna) [10].
- Inne istotne interakcje specyficzne dla citalopramu lub ich brak z wybranymi lekami podano poniżej [3].
- Citalopram + aripiprazol: odnotowano przypadek zatrzymania moczu u pacjenta w starszym wieku przyjmującego citalopram i aripiprazol [12].
 - Lewomepromazyna może zwiększać stężenie citalopramu o około 1/3 [13] prawdopodobnie na drodze hamowania enzymów, co ma jednak niewielkie znaczenie kliniczne.

- Citalopram w dawce 40 mg nie wpływał na stężenie klozapiny (200–400 mg/d.) ani rysperydonu (4–6 mg/d.) we krwi u pacjentów z przewlekłą schizofrenią [14], chociaż odnotowano przypadek torsade de pointes u chorego leczonego rysperydonem i citalopramem [15].
- Nie wykazano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy citalopramem a triazolamem, będącym substratem CYP3A4 [16]; citalopram nie wydłuża okresu półtrwania alprazolamu [17].
- W pracy przeglądowej stwierdzono, że (es)citalopram powoduje 2–3-krotne zwiększenie stężenia metoprololu w surowicy, jednak nie wiąże się to z wystąpieniem widocznych efektów klinicznych [18].
- Citalopram nie wpływa na kinetykę karbamazepiny [19].
- Lit + citalopram: w jednym badaniu nie odnotowano interakcji farmakokinetycznych [20]. Istnieją jednak doniesienia o nasileniu działania, gdy leki z grupy SSRI podawano z litem. Dlatego skojarzoną terapię tymi lekami należy stosować z zachowaniem ostrożności [10].
- Warfaryna + citalopram: citalopram w dawce 40 mg/dobę może nieznacznie wydłużać czas protrombinowy [21], ale fakt ten prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego [22].

Wiązanie citalopramu i jego głównych metabolitów z białkami osocza wynosi poniżej 80% [10], wywiera więc relatywnie niewielki wpływ na wiązanie przez białko innych leków i ich stężenie w osoczu.

Okres półtrwania citalopramu w fazie eliminacji wynosi około 36 godzin (1,5 doby) [10]. Oznacza to, że lek można stosować w jednorazowej dawce dobowej.

Okres eliminacji leku z organizmu ulega wydłużeniu u osób w podeszłym wieku (okres półtrwania wynosi 1,5–3,75 doby) oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (zarówno okres półtrwania, jak i stężenie w stanie stacjonarnym są ok. 2 razy większe w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby). Citalopram jest eliminowany wolniej u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, co nie wpływa istotnie na jego farmakokinetykę. Obecnie brak danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) [10].

Metody augmentacji citalopramu

Metody augmentacji citalopramu przy częściowej reakcji na ten lek u pacjentów z lekooporną depresją obejmują [wg 2]:

- a) trazodon, gdy głównym problemem są zaburzenia snu;
- b) bupropion, mirtazapinę, reboksetynę, atomoksetynę przy lekooporności depresji;
- c) modafinil — gdy głównymi problemami są senność lub zaburzenia koncentracji;
- d) leki normotymiczne lub atypowe leki przeciwpsychoetyczne, gdy problemem jest depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Działania niepożądane citalopramu

Działania niepożądane citalopramu są zasadniczo związane z jego działaniem serotonergicznym i najczęściej obejmują (dotyczą > 10% pacjentów): nasilone pocenie się, nudności, suchość w ustach i zaburzenia snu — zarówno senność, jak i bezsenność. Do działań niepożądanych raportowanych jako częste (1–10% pacjentów) należą: zmniejszenie łaknienia/przyrost masy ciała, pobudzenie, niepokój nerwowość, stany splątania, drżenie, parestezje, szumy uszne, ziewanie, biegunka, wymioty, świąd, bóle mięśni i stawów oraz dysfunkcje seksualne (zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn) — choć w tym przypadku citalopram ma najlepszy profil tolerancji w grupie SSRI [23]. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego po citalopramie są wyraźnie rzadsze w porównaniu z innymi SSRI, z wyjątkiem escitalopramu [24]. Jedynym działaniem niepożądanym, które może nieznacznie częściej występować po zastosowaniu citalopramu w porównaniu z pozostałymi SSRI, jest senność prawdopodobnie związana z łagodnym efektem antyhistaminowym tego leku. W najnowszej metaanalizie citalopram znalazł się na piątym miejscu pod względem aprobaty terapii przez pacjentów (mierzonej odsetkiem pacjentów, którzy nie ukończyli badań klinicznych) wśród 21 analizowanych leków antydepresyjnych. Citalopram wypadł w tej kategorii zdecydowanie lepiej niż sertralina, paroksetyna i fluwoksamina [25].

Stosowanie citalopramu w szczególnych grupach klinicznych

Stosowanie citalopramu w specjalnych grupach klinicznych [wg 2]:

- a) choroby nerek — bez ograniczeń w łagodnych i umiarkowanych dysfunkcjach nerek;
- b) choroby wątroby — nie należy przekraczać dawki 20 mg/dobę;
- c) choroby serca — nie należy przekraczać dawki 40 mg/dobę;
- d) osoby w podeszłym wieku — citalopram jest najlepiej tolerowanym SSRI w tej grupie wiekowej, jednak nie należy przekraczać dawki 20 mg/dobę;
- e) ciąża — doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania citalopramu u kobiet w ciąży jest ograniczone, ale dotychczas nie ma doniesień, które mogłyby budzić niepokój. Dane uzyskane w badaniach nad toksycznym wpływem na rozrodczość nie wskazują na konieczność zachowania szczególnej ostrożności podczas stosowania citalopramu u kobiet w wieku rozrodczym. Jeśli matka kontynuuje stosowanie citalopramu w późniejszych etapach ciąży (zwłaszcza w trzecim trymestrze), noworodka należy poddać obserwacji. Podczas ciąży należy unikać nagłego odstawiania leku [10].

Praktyczne informacje o citalopramie [wg 2]

1. Citalopram jest najbardziej, po escitalopramie, selektywnym SSRI. Znajduje zastosowanie w terapii zaburzeń depresyjnych i lękowych.
2. Specyficzną grupą docelową dla stosowania citalopramu są osoby w podeszłym wieku, ze względu na jego relatywnie dobrą tolerancję w tej grupie chorych.
3. Citalopram jest metabolizowany przy udziale cytochromu CYP2C19 (ok. 38%), CYP3A4 (ok. 31%) i CYP2D6 (ok. 31%). Dzięki temu, że jest metaboli-

zowany przez więcej niż jeden izoenzym CYP, istotny wpływ na hamowanie jego biotransformacji przez inne leki wydaje się mało prawdopodobny. Dlatego, ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych jest bardzo małe podczas stosowania citalopramu w skojarzeniu z innymi lekami w codziennej praktyce klinicznej.

4. Citalopram powoduje, w porównaniu z innymi SSRI, mniejsze ryzyko dysfunkcji seksualnych i często jest lepiej tolerowany niż escitalopram [26].

Streszczenie

Citalopram jest najbardziej selektywnym przedstawicielem grupy leków określanych jako selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), z wyjątkiem jego czynnego enancjomeru — S-citalopramu. Należy do grupy leków antydepresyjnych i anksjolitycznych, która obecnie jest standardem w terapii zaburzeń depresyjnych i zaburzeń lękowych z napadami paniki, zwłaszcza dla osób w wieku podeszłym. Dzięki temu, że jest metabolizowany przez kilka izoenzymów CYP, istnieje mniejsze ryzyko niekorzystnych interakcji z innymi lekami. Wydaje się, że ryzyko dysfunkcji seksualnych jest względnie mniejsze po citalopramie, w porównaniu z innymi SSRI.

Psychiatria 2020; 17, 3: 130–133

Słowa kluczowe: citalopram, leki antydepresyjne, SSRI

Piśmiennictwo:

1. Landowski J. Citalopram (cipramil) ambulatoryjnej monoterapii zespołów depresyjnych. *Psychiatria Polska*. 2000; 34(3): suplement.
2. Stahl SM. *Prescriber's guide Antidepressants*. Fifth edition. Cambridge University Press 2014.
3. Bazire S. *Przewodnik leków psychotropowych*. Via Medica, Gdańsk 2014.
4. Hochstrasser B, Isaksen PM, Lauritzen L, et al. Prophylactic Effect of Citalopram in Unipolar, Recurrent Depression: Placebo-Controlled Study of Maintenance Therapy. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 304–310, doi: 10.1192/bjp.178.4.304.
5. Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 29–35. doi: 10.1192/bjp.181.1.29.
6. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7(7): CD006534.
7. Ou JJ, Xun GL, Wu RR, et al. Efficacy and safety of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 213(2–3): 639–646.
8. Schaffer A, Zuker E, Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *Schaffer i wsp, J Affect Disord*. 2006; 96: 95–9.
9. Perna G, Bertani A, Caldirola D, et al. A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder, a randomised single blind study. *Pharmacopsychiatry*. 2001; 34: 85–90.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Citaxin 20 mg, tabletki powlekane, zatw. 04.2020.
11. Brosen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001; 11: 275–283.
12. Padala PR, Padala K, Sadiq H. Urinary obstruction with citalopram and aripiprazole combination in an elderly patient. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 667–678, doi: 10.1097/01.jcp.0000246219.35809.fid.
13. Milne R, Goa K. Citalopram. A Review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression illness. *Drugs*. 1991; 41(3): 450–477, doi: 10.2165/00003495-199141030-00008.
14. Avenoso A, Facciola G, Scordo MG. No effect of citalopram on plasma levels of clozapine, risperidone and their active metabolites in patients with chronic schizophrenia. *Clin Drug Investigation*. 1998; 16: 393–398.
15. Blaschke D, Parvani AD, Huemer M. Torsade de pointes during combined treatment with risperidone and citalopram. *Pharmacopsychiatry*. 2007; 40(01): 294–295.
16. Nolting A, Abramowitz W. Lack of interaction between citalopram and the CYP3A4 substrate triazolam. *Pharmacother*. 2000; 20: 750–755.
17. Hall J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the inhibition of alprazolam by citalopram and fluoxetine. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2003; 23(4): 349–357.
18. Molden E, Spigset J. [Interactions Between Metoprolol and Antidepressants]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011; 131: 1777–1779.
19. Moller SE, Larsen F, Khant AZ, Rolan PE. Lack of effect of citalopram on the steady-state pharmacokinetics of carbamazepine in healthy male subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(5): 493–499. doi: 10.1097/00004714-200110000-00007.
20. Gram LF, Hansen MG, Sindrup SH et al. Citalopram: interaction studies with levomepromazine, imipramine, and lithium. *Ther. Drug Monit*. 1993; 15(1): 18–24.
21. Priskorn M, Sidhu JS, Larsen F, Davis JD, Khan AZ, Rolan PE. Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; 44(2): 199–202.
22. Sayal KS, Duncan-McConnell DA, McConnell HW. Psychotropic interactions with warfarin. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 102: 250–255.
23. Ferguson J. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 3 (1): 22–27. doi: 10.4088/jcp.v03n0105.
24. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Systematic Data Base Rev*. 2012 doi: 10.1002/14651858.CD006534.pub2
25. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Multiple Meta-Analyses of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(9): 1404–1415, doi: 10.4088/jcp.v69n0908, indexed in Pubmed: 19193341.
26. Stahl SM, Muntner N, Grady MM. *Prescriber's guide antidepressants*. Fifth Edition. Cambridge Medicine, Cambridge 2014.