



lek. Joanna Smolarczyk-Kosowska

Zakład Psychoprofilaktyki
Katedry Psychiatrii,
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

Zastosowanie citalopramu w praktyce klinicznej

The use of citalopram in clinical practice

Lek. Joanna Smolarczyk-Kosowska
Dr hab. n. med. Robert Pudło, prof. SUM

Zakład Psychoprofilaktyki Katedry Psychiatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik: dr hab. n. med. Robert Pudło, prof. SUM

MECHANIZM DZIAŁANIA CITALOPRAMU

Citalopram (1-[3-(dimetylamino)propylo]-1-(4-fluorofenylo)-1,3-dihydro-5-izobenzofuranarbonitryl) jest jednym z selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). To słaby inhibitor CYP2D6, metabolizowany głównie przez CYP3A4. Działa również jako słaby antagonist receptorów histaminowych H₁ [1]. Jego działanie wykorzystuje się głównie w leczeniu i profilaktyce depresji. W Polsce jest również zarejestrowany do leczenia zaburzeń lękowych z napadami lęku [2]. Okres półtrwania citalopramu wynosi ok. 26 h. Podobnie jak sertralina wykazuje on farmakokinetykę liniową (w przeciwieństwie do fluoksetyny, fluwoksaminy i paroksetyny) [3], dzięki czemu może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z chorobami wątroby, nerek, czy też u osób w starszym wieku, u których eliminacja leków może być upośledzona.

Citalopram jest dostępny na rynku farmaceutycznym od ponad 30 lat, po raz pierwszy został zarejestrowany do użytku w 1989 r. w Danii, pod nazwą handlową Cipramil, w postaci bromowodorku [4]. Wciąż zajmuje ważne miejsce wśród leków przeciwdepresyjnych – stosuje się go zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

CITALOPRAM I INNE LEKI PRZECIWDOPRESYJNE

SSRI są metabolizowane przez układ cytochromu P450 w wątrobie. Citalopram i escitalopram (w przeciwieństwie do fluwoksaminy, fluoksetyny i sertraliny) są słabymi inhibitorami cytochromu P450, dzięki czemu charakteryzują się niewielką skłonnością do wchodzenia w interakcje międzylekowe [5, 6]. Dzięki temu, przy braku satysfak-

STRESZCZENIE

Citalopram to lek znany od ponad 30 lat, obecnie często stosowany jako uzupełnienie przy braku satysfakcjonującej odpowiedzi na monoterapię. Lek ma niewielki potencjał do wchodzenia w interakcje międzylekowe. Jest skuteczny i dobrze tolerowany w zapobieganiu nawrotom depresji u osób starszych.

SŁOWA KLUCZOWE

citalopram, SSRI, bezpieczeństwo, wiek podeszły, zaburzenia depresyjne, otępienie

cjonującej odpowiedzi na leczenie w monoterapii, citalopram można bezpiecznie łączyć z wieloma innymi lekami przeciwdepresyjnymi i stymulującymi [1, 5]. U pacjentów z zaburzeniami snu zaleca się jego połączenie z trazodonem, natomiast w przypadku senności i/lub zaburzeń koncentracji rozważa się połączenie citalopramu z modafinilem. W leczeniu depresji lekoopornej stosuje się również citalopram w połączeniu z bupropionem, mirtazapiną, reboksetyną i atomoksetyną. Epizody depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej można leczyć za pomocą citalopramu w połączeniu z lekami normotymicznymi lub atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi [5]. Należy pamiętać, aby nie stosować SSRI jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO, *monoamine oxidase inhibitors*), takimi jak: moklobemid, fenelzyna, iproniazyd, izokarboksazyd, nialamid, tranilcypromina, selegilina i linezolid. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego citalopramu, przed jego włączeniem po zakończeniu przyjmowania nieselektywnych inhibitorów MAO wymagana jest 2-tygodniowa przerwa. W przypadku odstawienia moklobemidu musi upłynąć 1 dzień przed wprowadzeniem do terapii citalopramu. Natomiast w sytuacji odwrotnej – po zakończeniu stosowania citalopramu – musi upłynąć 1 tydzień przed wprowadzeniem jakiegokolwiek inhibitora MAO [2]. Warto pamiętać, że nie wykazano istotnych klinicznie interakcji z selegiliną (inhibitorem MAO-B).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE CITALOPRAMU I INNYCH SSRI

SSRI, wśród których wyróżniamy fluoksetynę, sertralinę, paroksetynę, fluwoksaminę, citalopram oraz escitalopram, to grupa strukturalnie różniących się od siebie cząsteczek, które mają podobny mechanizm działania. Chociaż ich główny efekt działania jest podobny, każdy SSRI ma unikalną farmakokinetkę i farmakodynamikę, a co za tym idzie – różną skuteczność i inny profil działań niepożądanych, które sprawiają, że każdy z nich jest mniej lub bardziej odpowiedni dla konkretnej grupy pacjentów. Wybór odpowiedniego SSRI zależy od indywidualnych cech pacjenta (m.in. wieku, współwystępujących chorób somatycznych, ryzyka potencjalnych interakcji z lekami stosowanymi w ich leczeniu, profilu działań niepożądanych możliwych do zaakceptowania przez chorego oraz ewentualnych dotychczasowych powikłań leczenia przeciwdepresyjnego

w wywiadzie) i od tego, czy efekty uboczne mogą być w konkretnym przypadku wykorzystane jako wtórne efekty terapeutyczne [6, 7].

Wiele działań niepożądanych (m.in. dysfunkcje seksualne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wydłużenie odstępu QT) jest wspólnych dla wszystkich SSRI, ale w zależności od wybranej substancji i zastosowanej dawki pojawiają się z różną częstością i w różnym nasileniu [8, 9].

Wydłużanie odstępu QT poprzez antagonizowanie kanałów potasowych miocytów jest jednym z najpoważniejszych możliwych działań niepożądanych citalopramu. Może wywoływać śmiertelne częstoskurcze nawracające, takie jak *torsades de pointes* [10–12]. Rochester i wsp. doszli do wniosku, że citalopram znacznie zwiększa ryzyko zespołu *long QT* u pacjentów po 60. r.ż. [11]. Wydaje się, że ryzyko wydłużenia odstępu QT podczas stosowania citalopramu jest zależne od dawki, dlatego u osób z chorobami serca i innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT należy zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawki leku. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) zaleca maksymalną dawkę dobową 20 mg citalopramu i monitorowanie EKG u osób z grup ryzyka i osób starszych [11, 13]. W badaniu przeprowadzonym w latach 2008–2015, w którym przeanalizowano zmiany w zapisie EKG 137 pacjentów (z których 97 przyjmowało citalopram, a 40 escitalopram), nie potwierdzono niekorzystnego wpływu stosowania większych dawek citalopramu na zapis EKG. Stosowanie zbyt małej dawki leku może natomiast zwiększyć ryzyko nawrotu choroby i hospitalizacji (szczególnie niekorzystnej dla pacjentów w wieku starszym). Autorzy badania zalecają, żeby każdą decyzję o dawkowaniu citalopramu podejmować indywidualnie z uwzględnieniem wszystkich czynników ryzyka u danego pacjenta i nie ograniczać dawki do 20 mg/24 h u pacjentów starszych, jeśli możliwe korzyści ze stosowania większej dawki przewyższają potencjalne ryzyko [14].

OBJAWY ODSTAWIENIA PO PRZERWANIU LECZENIA CITALOPRAMEM

Podobnie jak w przypadku innych SSRI, należy unikać nagłego odstawienia citalopramu, ze względu na ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami na zbyt szybkie odstawianie SSRI są: zawroty głowy, zaburze-

ABSTRACT

Citalopram is a drug known for over 30 years, now is often used to enhance clinical effect when monotherapy is not effective enough. The drug has little potential for drug-drug interactions. It is effective and well-tolerated in preventing recurrence of depression in the elderly.

KEY WORDS

citalopram, SSRI, safety, elderly, depressive disorders, dementia

nia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu, pobudzenie lub niepokój, nudności lub wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być silniej wyrażone. Zarówno ryzyko wystąpienia tych objawów, jak i ich nasilenie zależą od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia, stosowanej podczas terapii dawki oraz szybkości zmniejszania dawki.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych, po podjęciu decyzji o przerwaniu terapii citalopramem dawkę powinno się stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 1–2 tygodni. W przypadku wystąpienia reakcji niepożądanych w trakcie zmniejszania dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie można podjąć ponownie próbę odstawienia, redukując dawkę wolniej [2].

CITALOPRAM W LECZENIU OSÓB W WIEKU PODESZŁYM

Citalopram jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym w zapobieganiu nawrotom depresji u osób starszych [1, 15]. Powinno się jednak pamiętać o monitorowaniu stanu somatycznego pacjentów należących do grup zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Poza wspomnianymi już wyżej pacjentami z chorobami układu sercowo-naczyniowego, na szczególną uwagę zasługują również pacjenci z cukrzycą oraz nieprawidłową tolerancją glukozy. Leczenie produktami z grupy SSRI może wpływać na stężenie glukozy we krwi, co w konsekwencji może powodować konieczność zmiany dawkowania insuliny i/lub doustnych leków przeciwcukrzycowych [2].

OPISY PRZYPADKÓW

PRZYPADEK 1.

Pacjentka 83-letnia, z rozpoznaniem zaburzeń osobowości i zachowania w przebiegu otępienia mieszanego, została przyjęta na oddział kliniczny psychiatrii z powodu pogorszenia codziennego funkcjonowania, znacznego zagubienia, dziwacznych zachowań. W dniu przyjęcia do szpitala opuściła mieszkanie nieadekwatnie ubrana, nie reagowała na namowy rodziny do powrotu do domu. Z relacji córki wynika, że podobne incydenty miały miejsce w przeszłości, kiedy pacjentka mieszkała ze swoim byłym partnerem. Zażywała jego leki w niekontrolowanych ilościach, natomiast odmawiała przyjmowania leków zaleconych jej przez neurologa oraz lekarza rodzinnego. 2 lata wcześniej była hospitalizowana na oddziale neurologii, gdzie w wykonanym rezonansie magnetycznym

głowy uwidoczniło się zaniki korowo-podkorowe struktur podi nadnamiotowych, zwłaszcza w zakresie płatów skroniowych, okołokomorową leukoarajozę, w obu półkulach mózgu rozsiane, pojedyncze, drobne zmiany hiperintensywne, najpewniej liczne zmiany naczyniopochodne. W badaniu USG metodą Dopplera zobrazowano uogólnione zmiany miażdżycowe w naczyniach szyjnych i kręgowych. Wówczas postawiono diagnozę zespołu otępiennego. Przez kilka miesięcy poprzedzających przyjęcie pacjentki na oddział psychiatrii stan jej zdrowia znacznie się pogorszył, co prawdopodobnie w dużej mierze było spowodowane nieregularnym zażywaniem zaleconych leków (memantyny oraz tiaprydu). Przy przyjęciu do szpitala pacjentka była prawidłowo zorientowana autopsychicznie, allopsychicznie nieprawidłowo co do miejsca i czasu. Kontakt werbalny z pacjentką był utrudniony, widoczne były trudności w skupianiu uwagi na temacie rozmowy, tok myślenia był wielowątkowy i niespójny. Treści psychotycznych nie wypowiadała, zaprzeczała omamom, nie sprawiała wrażenia halucynującej. Na początku hospitalizacji pacjentka niechętnie rozmawiała z personelem oddziału i równie niechętnie nawiązywała jakiejkolwiek kontakty z innymi pacjentkami. Lekki przyjmowała wyłącznie po długich namowach pielęgniarek, argumentując niechęć brakiem wiary w skuteczność leczenia. Była zagubiona, zdezorientowana co do miejsca i czasu, pomimo wielokrotnego przypominania jej tych faktów. Uwagę personelu zwracał labilny nastrój chorej, z tendencją do drażliwości i płaczliwości, a także nieco zredukowany napęd psychoruchowy. Pacjentka skarżyła się na trudności z zasypianiem i częste wybudzenia w nocy. W trakcie pobytu zmodyfikowano farmakoterapię, wprowadzając do leczenia kwas walproinowy w dawce 300 mg/24 h oraz citalopram w dawce 10 mg/24 h. Po blisko 2 tygodniach od zmiany leczenia stan psychiczny pacjentki znacząco się poprawił – uzyskano wyrównanie nastroju, redukcję drażliwości i zachowań podejmowanych pod wpływem impulsu oraz poprawę jakości snu. Chora zmieniła nastawienie do hospitalizacji, chętniej przyjmowała leki i brała udział w terapii zajęciowej, dzięki czemu uzyskano również widoczną poprawę w wykonywaniu codziennych aktywności. Pacjentkę wypisano do domu pod opieką rodziny z zaleceniem kontynuacji farmakoterapii: memantyna w dawce 10 mg/24 h, tiapryd 300 mg/24 h, kwas walproinowy 300 mg/24 h oraz citalopram 10 mg/24 h. Warto zaznaczyć, że stan somatyczny chorej podczas modyfikacji leczenia był monitorowany i nie zaobserwowano u niej żadnych działań niepożądanych związanych z włączeniem do leczenia kwasu walproinowego oraz citalopramu.

PRZYPADEK 2.

Pacjentka w wieku 67 lat, po przebytych zawale przedniej ściany serca leczonym interwencyjnie, zdradzała wyraźne obniże-

nie nastroju z niepokojem i zaburzeniami snu, pod postacią długiego (do 90 min) oczekiwania na sen, oraz spłycenia i fragmentacji snu. Obraz zaburzeń snu u chorej dobrze ilustruje termin *sen przerywany z poczuciem braku snu*. W dzień niespokojna, wylękniona i senna, wielokrotnie się kładła, usiłując zasnąć. Zapis EKG nie wskazywał na istotne zaburzenia rytmu ani przewodnictwa. Włączono trazodon w dawce początkowej 25 mg wieczorem, zwiększając dawkę o 25 mg co 5 dni. Po osiągnięciu dawki dobowej 150 mg nastąpiła znacząca poprawa pod postacią poprawy nastroju, ustąpienia niepokoju i zaburzeń snu. Pacjentka uzyskiwała regularny 6-godzinny sen nocny z dobrym funkcjonowaniem w dzień. Po tygodniu poprawy nastąpiło stopniowe wydłużenie snu do 10 h z sennością i uczuciem oszołomienia w dzień. Podjęto próbę redukcji dawki trazodonu, która zakończyła się niepowodzeniem ze względu na ponowne narastanie niepokoju. Wobec wcześniejszych, korzystnych doświadczeń chorej ze stosowaniem citalopramu podjęto decyzję o włączeniu tego leku w dawce początkowej 10 mg z równoległą, stopniową redukcją dawki trazodonu. W 2. tygodniu takiego postępowania ustalono dawkę 20 mg citalopramu i 100 mg trazodonu, po czym uzyskano skrócenie snu chorej do ok. 8 h, bez senności w dzień z dziennym niepokojem powodującym umiarkowany dyskomfort i praktycznie nieutrudniającym funkcjonowania. W tym czasie chora korzystała już z rehabilitacji pozawałowej, co wcześniej było znacznie utrudnione ze względu na naprzemienne senność i niepokój. Po kolejnych 2 tygodniach nastąpiła normalizacja stanu psychicznego, z ustąpieniem niepokoju. Kontrola po 12 tygo-

dniach wykazała dobry stan psychiczny. Prowadzący kardiolog nie raportował zmian w EKG.

KOMENTARZ DO PRZYPADKÓW KLINICZNYCH

Obydwa opisy przypadków dotyczą chorych z problemami somatycznymi, u których zaburzenia depresyjne były jedynie fragmentem obrazu choroby, ale leczenie miało istotne znaczenie dla ich funkcjonowania. Pierwszy przypadek został przywołany w celu zwrócenia uwagi na to, że poprawa nastroju jest istotnym elementem leczenia otępienia i może mieć znaczenie nie tylko dla poprawy komfortu chorego, ale też dla funkcjonowania jego rodziny. Drugi przypadek – kobiety po zawale serca – jest przykładem niekorzystnego wpływu zaburzeń psychicznych na przebieg chorób somatycznych. Stan psychiczny chorej, niezależnie od pogorszenia jakości życia, praktycznie eliminował ją z zajęć rehabilitacyjnych i dopiero normalizacja stanu psychicznego spowodowała podjęcie efektywnej rehabilitacji kardiologicznej.

W obydwu przypadkach citalopram okazał się dobrą opcją terapeutyczną i nie powodował zaburzeń rytmu serca, jednak należy podkreślić, że obydwie przypadki dotyczą osób monitorowanych somatycznie w pierwszym okresie leczenia.

Adres do korespondencji

lek. Joanna Smolarczyk-Kosowska, dr hab. n. med. Robert Pudło, prof. SUM
Zakład Psychoprofilaktyki Katedry Psychiatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
42-612 Tarnowskie Góry, ul. Pyskowska 49

Piśmiennictwo

1. Stahl SM. Prescriber's Guide. 6th ed. Cambridge University Press 2017.
2. Charakterystyka produktu leczniczego: Cipramil (6.11.2020).
3. DeVane CL. Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53: 13-20.
4. Muldoon C. The safety and tolerability of citalopram. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996; 11(suppl 1): 35-40. <http://doi.org/10.1097/00004850-199603001-00007>. Erratum in: *Int Clin Psychopharmacol*. 1996; 11(2): 153.
5. Bazire S. Przewodnik leków psychotropowych. *Via Medica*, Gdańsk 2018.
6. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Internat*. 2021; 13(3): 387-401. <http://doi.org/10.3390/neurolint13030038>.
7. Siwek M. Dekalog leczenia depresji. ITEM Publishing, Warszawa 2021.
8. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance: déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables [Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects]. *Encephale*. 2016; 42(6): 553-61. <http://doi.org/10.1016/j.encep.2016.05.006>.
9. Bech P, Tanghøj P, Andersen HF et al. Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 163(1): 20-5. <http://doi.org/10.1007/s00213-002-1147-6>.

10. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: Mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Safety*. 2012; 3: 241-53. <http://doi.org/10.1177/2042098612454283>.
11. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA et al. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: A review of the evidence. *Ther Adv Drug Safety*. 2018; 9: 297-308.
12. Kanjanauthai S, Kanlun T, Chareonthaitawee P. Citalopram induced torsade de pointes, a rare life threatening side effect. *Int J Cardiol*. 2008; 131(1): 33-4. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.08.006>.
13. U.S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Revised Recommendations for Celexa (Citalopram Hydrobromide) Related to a Potential Risk of Abnormal Heart Rhythms with High Doses. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommen-dations-celexa-citalopram-hydrobromide-related> (access: 20.05.2021).
14. Crépeau-Gendron G, Brown HK, Shorey C et al. Association between citalopram, escitalopram and QTc prolongation in a real-world geriatric setting. *J Affect Disord*. 2019; 250: 341-5.
15. 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. <http://doi.org/10.1192/bjp.181.1.29>.