

# UČINKOVITOST CIPRAMILA PRI BOLNIKI Z DEPRESIJO. REZULTATI SLOVENSKE RAZISKAVE\*.

*Marga Kocmur, Rok Tavčar, Mojca Z. Dernovšek\*\**

## Uvod

Citalopram (Cipramil) je novejši predstavnik antidepresivov iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI). Zdravilo ima nekatere pomembne prednosti, med drugim možnost odmerjanja samo enkrat dnevno, pri čemer titracija odmerka navadno ni potrebna. Kot edini SSRI deluje izključno samo na serotoninški sistem, ne pa tudi na ostale nevrottransmitterske sisteme. Fluoksetin na primer deluje tudi na noradrenalinski sistem, receptorje 5-HT<sub>2C</sub>, obstaja pa tudi možnost medsebojnega součinkovanja z drugimi zdravili, ki se presnavljajo prek citokromov CYP 2D6 in 3A4. Sertralin deluje tudi na dopaminski in noradrenalinski sistem, receptorje sigma (katerih vloge sicer še ne poznamo), ter v višjih odmerkih na citokrom CYP 2D6. Paroksetin deluje na muskarinske receptorje, na receptorje za dušikov oksid ter na citokrom CYP 2D6. Fluvoksamin se med drugim veže tudi na receptorje sigma ter na citokrome CYP 2D6, 1A2 in 3A4

V nasprotju z ostalimi SSRI je citalopram edini na voljo tudi v parenteralni obliki (sterilni koncentrat za infuzije).

Značilna za citalopram je njegova dobra prenosljivost (1). Zdravilo ne okrepi učinka alkohola, le minimalno vpliva na telesno težo, ne poslabša psihomotoričnih funkcij (2), ne povzroča ortostatske hipotenzije, ne vpliva na EKG in ni kardiotoksičen (3). Tudi ob naključnem ali namernem zaužitju prevelikega odmerka je citalopram zelo varen, saj poročajo, da so bolniki preživeli celo enkratni odmerek 5200 mg (4).

## Indikacije

Poleg osnovne indikacije, to je depresije različne stopnje izraženosti ter etiologije (unipolarna, bipolarna), so novejše registrirane indikacije še

---

\* Objavo članka je sponzorirala firma LUNDBECK PHARMA d. o. o. Prešernova c. 1, 2000 Maribor.

\*\* doc.dr. Marga Kocmur, dr. med., doc.dr. Rok Tavčar, dr. med., doc.dr. Mojca Z. Dernovšek, dr. med. Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje.

anksiozno-depresivna motnja, panična motnja in obsesivno kompulzivna motnja. Pojavljajo se tudi poročila o uspešni uporabi citaloprama pri socialni fobiji, premenstrualni disforični motnji (5), sindromu kronične utrujenosti, ter fibromialgiji. Nenazadnje je zaradi svoje visoke specifičnosti citalopram uporaben kot označevalec za serotoninski sistem v in vitro raziskavah.

### ***Preiskovanci in metode***

Slovenska raziskava je bila postmarketinška, kar pomeni, da ni bila prvenstveno usmerjena v dokazovanje klinične učinkovitosti citaloprama, saj je bila le-ta že večkrat predhodno potrjena v številnih dvojno slepih raziskavah (1). Namen raziskave je bil predvsem pridobiti klinične izkušnje pri uporabi citaloprama v naturalističnih pogojih, torej v vsakdanji praksi. Raziskava je bila multicentrična, velikega obsega in odprta (nekontrolirana).

Zaradi naturalistične zasnove tudi ni bilo starostnih omejitev za vključevanje bolnikov. Raziskava je zajela hospitalizirane in ambulantne bolnike z depresivnostjo različne etiologije in izraženosti. Tako so bili vključeni bolniki s prvo ali ponovno depresivno epizodo, depresivno fazo bipolarnе motnje, distimijo ter depresivnostjo pri drugih duševnih ali somatskih motnjah. Zlasti slednja skupina bolnikov je navadno izjemno redko vključena v različne klinične raziskave, saj prisotnost telesne bolezni ponavadi predstavlja izključitveni kriterij. Ker pa takšne bolnike pogosto srečamo v klinični praksi, je njihova vključitev v predstavljeno raziskavo zelo pomembna.

Raziskava je trajala skupaj 3 mesece. Poleg pregleda ob vključitvi smo zabeležili tudi stanje ob koncu 1., 2. in 3. meseca. Ob manjkajočih podatkih (izpad oziroma predčasni zaključek raziskave) smo uporabili načelo »last observation carried forward«, kar pomeni, da smo zadnjo zabeleženo oceno šteli kot končno doseženo vrednost in jo uporabili pri ugotavljanju uspešnosti zdravljenja.

Uporabljeni instrumenta sta bila Clinical Global Impression (CGI) za merjenje splošnega kliničnega vtisa ter UKU Scale, s katero smo naknadno, na osnovi izvirnih zapisov v posameznih protokolih, klasificirali neželene učinke zdravila med raziskavo.

### ***Rezultati in razpravljanje***

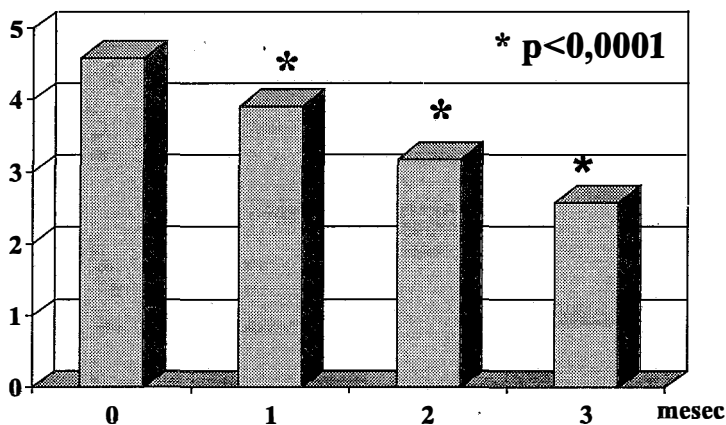
Vključenih je bilo 630 bolnikov, 202 moška (32,1 %) in 428 žensk (67,9 %). Njihova povprečna starost je bila 48,9 let, povprečna telesna teža pa 71,4 kg.

Podatka o telesni višini in telesni teži ob koncu raziskave nimamo, tako da niso možne ocene stanja prehranjenosti in spremembi telesne teže vključenih bolnikov

Med diagnozami je bila na prvem mestu (prva) depresivna epizoda (33,3 %), nato ponavljajoča se depresivna motnja (24,1 %), distimija (11,9 %) in depresivna faza bipolarnе motnje (3,2 %). Ostali vključeni bolniki so se zdravili zaradi depresivnosti ob drugih duševnih (24,6 %) in telesnih motnjah (8,1 %), kar dobro odraža sestavo bolnikov z depresijo, s katerimi se srečuje psihiater.

Slika 1 prikazuje spreminjanje povprečne vrednosti ocene skupnega kliničnega vtisa po lestvici CGI. Vrednosti CGI so se statistično značilno znižale že po prvem mesecu in trend se je nadaljeval vse do tretjega meseca oziroma zaključka raziskave. Navedeni rezultati so v skladu z ugotovitvami drugih avtorjev primerljivih raziskav (6,7).

Slika 1: Povprečne vrednosti po lestvici CGI (1 = ni bolan, 7 = zelo hudo bolan)



Povprečni dnevni odmerek citaloprama je ob začetku raziskave znašal 19,3 mg, po 1. mesecu 22,1 mg, po 2. mesecu 23,5 mg in ob koncu raziskave 23,3 mg. Ob tem velja spomniti, da je citalopram na voljo v tabletah po 20 mg, tako da je večina bolnikov prejela le po eno tableto dnevno, kar pomembno vpliva na boljše sodelovanje pri zdravljenju.

V razpredelnici 1 so navedeni neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili med zdravljenjem. Poleg že znanih težav s strani prebavil, kar se pogosto pojavlja tudi pri drugih SSRI (6, 7), velja opozoriti zlasti na zelo majhen vpliv na telesno težo ter na izredno redke motnje spolnih funkcij. Slednje je citalopram bistveno

redkeje povzročal v primerjavi s paroksetinom in nekaterimi drugimi antidepresivi (7). Prav tako ni bilo ekstrapiramidnih stranskih učinkov, ki so sicer opisani pri fluoksetinu in sertralinu (zlasti kot akatizija), psihične ali fizične odvisnosti, motenj spomina (kot so npr. opisane pri tricikličnih antidepresivih), hipotenzije, fotosenzibilnosti in galaktoreje ali ginekomastije.

Razpredelnica 1: Pogostnost in izraženost nekaterih neželenih učinkov citaloprama. Povprečna ocena izraženosti je podana na lestvici od 1 (blago) do 3 (močno izražen simptom). Pogostnost motenj erekcije in ejakulacije je izračunana le za moške, amenoreje pa za ženske, vsi ostali odstotki se nanašajo na celoten vzorec.

<b>simptom</b>	<b>pogostnost</b>	<b>ocena</b>
nespečnost	9,6 %	2,36
zaspanost	5,7 %	1,91
utrujenost	5,9 %	2,32
nemir	4,4 %	2,34
tresenje	7,3 %	1,94
glavobol	28,5 %	2,26
suha usta	10,0 %	1,95
slabost	14,3 %	2,18
driska	3,3 %	2,09
zaprtje	2,8 %	2,22
hujšanje	1,6 %	2,70
zmanjšanje libida	0,4 %	2,00
motnje erekcije	1,4 %	2,00
motnje ejakulacije	1,1 %	2,00
anorgazmija	0,1 %	3,00
amenoreja	0,2 %	3,00

Glede na navedeno ni presenetljivo, da je velika večina bolnikov (87,8 %) nadaljevala zdravljenje s citalopramom tudi po zaključku raziskave. Med 36 bolniki, ki niso nadaljevali zdravljenja s citalopramom, jih je 27,8 % prejelo triciklične antidepresive, 13,9 % moklobemid, po 5,6 % pa tianeptin ali drug SSRI, ostali pa so prejeli druga zdravila (večinoma stabilizatorje razpoloženja). Ob tem velja opozoriti, da sodobne smernice za zdravljenje depresije ne priporočajo menjave enega SSRI z drugim, če prvi ni bil učinkovit, saj bistvenih razlik v klinični učinkovitosti med posameznimi SSRI ni (različni pa so neželeni učinki in razpolovna doba).

## Zaključek

Citalopram se je v naturalističnih pogojih pokazal kot učinkovito, dobro prenosljivo in varno zdravilo za zdravljenje depresivnosti različnih etiologij in izraženosti. Večina bolnikov je nadaljevala zdravljenje s citalopramom tudi po koncu raziskave.

## Literatura

1. Montgomery SA, Rasmussen JGC. Citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the prevention of relapse in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6 (Suppl 5): 71-3.
2. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 138-45.
3. Rasmussen SL, Overø KF, Tanghøj P. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 407-15.
4. Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 15): 42-8.
5. Wikander I, Sundblad C, Andersch B et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 390-8.
6. Kyle CJ, Petersen HEH, Overø KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depression Anxiety* 1998; 8: 147-53.
7. Patris M, Bouchard JM, Bougerol T et al. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 129-36.