

Korzyści wynikające ze stosowania escitalopramu, szczególnie istotne w dobie epidemii COVID-19 – na podstawie przypadków klinicznych

The benefits of escitalopram, especially important during the COVID-19 epidemic – based on the clinical cases

Dr n. med. Sławomir Murawiec

Warszawski Ośrodek Psychoterapii i Psychiatrii

WSTĘP

Profesor Janusz Heitzman w obliczu powszechnego narażenia na stresor, jakim jest epidemia SARS-CoV-2, zwraca uwagę, że jego charakter oraz nasilenie objawów, które wywołuje, wymykają się obecnie istniejącym kategoriom zaburzeń psychicznych [1]. Uważa on, iż „najbardziej typową i powszechną cechą obrazu klinicznego pandemicznego ostrego zaburzenia stresowego jest przedłużona reakcja lękowa i niemożność oderwania się od stałego przeżywania traumy. Obserwujemy przedłużone utrzymywanie się strachu i poczucia bezradności, a wobec niemożności ucieczki (brak bezpiecznego miejsca lub jest ono ograniczone i niedostępne) w skrajnych przypadkach stany paniki, rozpacz i poczucie beznadziejności. Powszechnymi doznaniem są: mobilizacja obronna przejawiająca się nadmierną czujnością, niepokojem motorycznym, zawężeniem uwagi do jednego problemu – epidemii; lęk przed zainfekowaniem siebie i swojej rodziny; pogotowie agresywne, złość i zwerbalizowana agresja; nieodpowiednia i niecelowa aktywność; niemożność pogodzenia się z utratą dotychczasowego stylu życia, wartości i dóbr;

lęk przed utratą podstaw egzystencji z uwagi na ograniczone możliwości zarobkowania; szybciej narastające zmęczenie psychiczne. Klasyfikowane objawy w pandemicznym ostrym zaburzeniu stresowym mieszczą się w poszczególnych kategoriach natręctw, obniżonego nastroju, objawów dysocjacyjnych, objawów unikania, nadmiernej pobudliwości”.

ZAHAMOWANIE SKUPIANIA SIĘ JEDNOSTKI NA WŁASNYM CIERPIENIU W DEPRESJI I PROMOWANIE PODJĘCIA AKTYWNOŚCI DZIĘKI ODDZIAŁYWANIU NA STRUKTURY PRZYŚRODKOWE MÓZGU

W depresji jest obserwowana zmiana sposobu przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym, której wyraz stanowią m.in.: negatywne myślenie o sobie samym i o otaczającym świecie, pesymistyczne przewidywania co do przyszłości, samoobwinianie. Obniżenie nastroju i skoncentrowanie na sobie (własnym cierpieniu) są wzajemnie połączone. Negatywne emocje wzmocniają skoncentrowanie się na swojej osobie, pogłębiając z kolei depresyjne zaburzenia nastroju.

Procesy psychiczne dotyczące koncentrowania uwagi danej jednostki na sobie (zamknięcia we własnych przeżyciach) angażują przyśrodkowe struktury mózgowe, m.in. przyśrodkową korę czołową i korę zakrętu obręczy, które są połączone funkcjonalnie ze strukturami limbicznymi, odpowiedzialnymi za przetwarzanie emocji.

Komulainen i wsp. [2] wykazali w kontrolowanym placebo podwójnie zaślepionym badaniu z użyciem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, że podanie escitalopramu zmienia to depresyjne skoncentrowanie na samym sobie. Podanie escitalopramu przesunęło skoncentrowanie się na sobie i swoim cierpieniu w kierunku zainteresowania otaczającą rzeczywistością oraz pozytywnymi informacjami z niej napływającymi. Escitalopram zmniejszył odpowiedź tylnych obszarów przyśrodkowych mózgu przetwarzających

skupienie się na sobie, zwiększał zaś możliwość przetwarzania pozytywnych informacji w obu ww. obszarach. Zmiany te następowały przed wystąpieniem poprawy nastroju, co wskazuje na to, że stanowią bezpośredni efekt działania leku, a nie wtórny wynik poprawy samopoczucia.

SZYBKIE DZIAŁANIE ZMIENIAJĄCE AUTOMATYCZNY, NEGATYWNY SPOSÓB PRZETWARZANIA INFORMACJI EMOCJONALNYCH PROWADZĄCE DO POPRAWY KONTAKTU Z INNYMI OSOBAMI I POPRAWY NASTROJU

Normalizacja tego przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym następowała w cytowanym wyżej badaniu już po tygodniu podawania escitalopramu w dawce 10 mg. Lek ten wywiera więc szybkie i bezpośrednie działanie na procesy mózgowe.

Godlewska i Harmer [3] podsumowują poznawczą neuropsychologiczną hipotezę działania leków przeciwdepresyjnych. Mówi ona, że biologiczne działanie leków przeciwdepresyjnych wraz z upływem czasu znajduje odzwierciedlenie kliniczne w postaci poprawy nastroju poprzez korekcję negatywnego zakłócenia przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym, jakie ma miejsce w depresji (innymi słowy – jest to działanie korygujące wobec depresyjnego czarnowidztwa). Jednak ten nowy stan przetwarzania emocjonalnego, już nieobarczony „czarnowidztwem”, musi zostać doświadczony w relacjach z otoczeniem społecznym osoby leczonej. Dlatego istotny jest efekt escitalopramu, który pozwala na dostrzeżenie pozytywnych informacji w otoczeniu.

Podstawowe założenia poznawczej neuropsychologicznej hipotezy działania leków przeciwdepresyjnych wskazują, że:

- zmiana w automatycznym przetwarzaniu informacji emocjonalnych ma kluczowe znaczenie dla poprawy stanu klinicznego
- zmiana ta jednak nie jest wystarczającym warunkiem poprawy
- zaangażowanie w interakcje społeczne (kontakt z innymi osobami) pozwala na nabycie pozytywnych doświadczeń; kontakt

w bardziej pozytywnym kontekście otwiera drogę do poprawy nastroju osoby leczonej.

ZMNIJSZENIE NASILENIA LĘKÓW SPOŁECZNYCH

Przytoczone wyżej założenia pozwalają na przypuszczenie, że lek jest skuteczny w terapii lęku społecznego. Zmiana przetwarzania informacji na własny temat w kierunku wytworzenia bardziej pozytywnego myślenia o samym sobie, a także przetwarzania informacji na temat innych osób (także w tym samym kierunku) powinna skutkować zmniejszeniem natężenia lęków społecznych.

Baldwin i wsp. [4] przeprowadzili metaanalizę badań dotyczących skuteczności escitalopramu w fobii społecznej. Podsumowując wyniki badań przeprowadzonych wśród 1615 pacjentów leczonych escitalopramem i 539 osób otrzymujących placebo, wskazują oni, że w każdej dawce escitalopram wykazywał przewagę działania wobec objawów fobii społecznej nad placebo. Niezależnie od tego, czy była to dawka 5 mg, 10 mg, czy 20 mg, następowała poprawa w pomiarze z użyciem skali Liebowitza, przy czym była ona najbardziej wyrażona przy zastosowaniu dawek 20 mg i 5 mg. Zastosowanie escitalopramu dawało efekt w postaci średniej poprawy na poziomie ok. 40% redukcji objawów wyjściowych, a na leczenie odpowiadało 48–62% osób. Zarówno w tym badaniu, jak i w wielu innych stosowanie escitalopramu wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych na poziomie placebo (4,8–9,4% w przypadku stosowania escitalopramu i 4,5–6,0% przy podawaniu placebo).

UNIKALNE WŁAŚCIWOŚCI

Wiele badań wspiera istnienie różnic klinicznych w obrębie grupy substancji należących do selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Tymczasem, ponieważ wszystkie one wywierają wpływ wobec transportu doneuronalnego serotoniny, często są traktowane jako jedna klasa leków, tak jakby tych różnic pomiędzy nimi nie było. Jednak, jak zauważają Sanchez i wsp. [5],

dane przedkliniczne i kliniczne potwierdzają istnienie znaczących różnic pomiędzy poszczególnymi substancjami należącymi do grupy SSRI.

Różnice te dotyczą wielu aspektów ważnych klinicznie. Jeśli chodzi o tolerancję poszczególnych substancji, to escitalopram i sertralina należą do leków wywołujących mniej działań niepożądanych niż paroksetyna, co znajduje wyraz w niższym odsetku osób, które przerywają leczenie w trakcie stosowania tych substancji. Dysfunkcje seksualne występują istotnie częściej przy stosowaniu sertraliny, niż ma to miejsce w przypadku escitalopramu. Jeśli chodzi o działania niepożądane paroksetyny, to istotnie częściej występują takie z nich, jak: sedacja, zaparcia, zaburzenia seksualne, zespół dyskontynuacji, przyrost masy ciała i wrodzone wady rozwojowe. W podsumowaniu tej publikacji Sanchez i wsp. odnotowują, że escitalopram ma liczne cechy odrębne od innych SSRI. Wpływ paroksetyny na receptory muskarynowe i silne hamowanie CYP2D6 wiąże się z tolerancją tego leku. Autorzy odróżniają escitalopram jako lek ASRI (allosteryczny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny) od klasycznych leków z grupy SSRI [5].

BEZPIECZEŃSTWO DZIAŁANIA NAWET W OSTRYCH EPIZODACH WIEŃCOWYCH I ZMNIEJSZANIE WSPÓŁCZYNNIKA ŚMIERTELNOŚCI, RYZYKA ZAWAŁU I ŚMIERCI Z PRZYCZYN KARDIOLOGICZNYCH U OSÓB PO TAKICH EPIZODACH

W kontekście bezpieczeństwa leczenia escitalopramem warto również poruszyć kwestię chorób układu sercowo-naczyniowego. Badania tego zagadnienia podjęli się Jae-Min Kim i wsp. [6], którzy podawali escitalopram w indywidualnie dobranych dawkach (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) kilkuset pacjentom po przebyciu ostrych epizodów wieńcowych. W okresie obserwacji długoterminowej (*follow-up*), wynoszącym 7,5–9 lat, osób, które bezpośrednio po epizodzie wieńcowym były leczone escitalopramem, autorzy stwierdzili wyznaczniki znacznie lepszego rokowania kardiologicznego w porównaniu z osobami przydzielonymi do grupy

placebo. Poważne incydenty kardiologiczne miało w tym czasie obserwacji 41% osób leczonych escitalopramem i 53% osób otrzymujących placebo. Zarówno w odniesieniu do śmierci z przyczyn naczyniowych, jak i incydentów zawału serca, u osób, które na początku badania otrzymywały escitalopram, występowały niższe wartości wskaźnika ryzyka tak poważnych zdarzeń (0,79 i 0,54 w porównaniu z 1,00), czyli ryzyko to w ich przypadku było o 20–56% niższe. Autorzy tego badania uważają, że podanie escitalopramu w okresie po epizodzie wieńcowym wpływa długoterminowo na rokowanie u pacjentów w wieloletniej obserwacji.

Do możliwości bezpiecznego stosowania escitalopramu przyczyniają się także specyficzne cechy jego metabolizmu. Escitalopram jest metabolizowany w wątrobie przez aż trzy podjednostki cytochromu P450. Są to: CYP2C19 (37% metabolizmu), CYP3A4 (35% metabolizmu) i CYP2D6 (28% metabolizmu) [7]. Trzy dostępne szlaki metaboliczne tej substancji mogą mieć znaczenie zapewniające bezpieczeństwo stosowania leku w sytuacji równoczesnego podawania innych leków lub uszkodzeń jednego ze szlaków, którymi metabolizowana jest w wątrobie ta substancja. Jest to niezwykle istotne dla pacjentów obarczonych wieloma schorzeniami przyjmujących wiele różnych leków oraz pacjentów onkologicznych w trakcie terapii lub po jej zakończeniu. Niewątpliwie jest to kolejna przewaga escitalopramu nad innymi lekami antydepresyjnymi.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek kliniczny: pacjent, lat 37, lekarz

Lekarz o specjalizacji wymagającej leczenia pacjentów z przewlekłymi, zagrażającymi życiu chorobami somatycznymi, do czasu epidemii funkcjonował dobrze w roli zawodowej, identyfikował się z zawodem i był przekonany o sensie wykonywanej pracy. W początkowym okresie epidemii pracował bardzo intensywnie, podtrzymywał pełne zaangażowanie w pracę, a nawet je zintensyfikował. Został jednak odsunięty od pracy z pacjentami z powodu kwaran-

tanny. W czasie izolacji pojawiły się objawy nieobserwowane nigdy wcześniej przez niego samego ani przez jego bliskich. Mężczyzna stał się drażliwy, wybuchał emocjonalnie z błahych powodów, pojawiły się wahania nastroju, obsesyjne myśli na temat pracy, w której – jak uważał – jego obecność jest niezbędna, a także na temat tego, że sam zaraził się wirusem, jak również możliwości zarażenia osób bliskich, zaburzenia snu, wybudzanie się w nocy z uczuciem przerażenia, niekontrolowane zachowania ciągu dnia (wykonywał czynności, których nigdy wcześniej nie robił). Za namową rodziny skontaktował się telefonicznie z psychiatrą.

W rozmowie pacjent był początkowo niechętny do podjęcia farmakoterapii. Po zebraniu informacji na temat przyczyn tej niechęci ustalono, że ma on jednak pozytywne doświadczenia dotyczące stosowania leków. Wskazał, że sam stosuje u swoich pacjentów escitalopram i pamięta, że obserwował bardzo dobre rezultaty jego podawania. W konsekwencji zaproponowano przyjmowanie escitalopramu w dawce 10 mg, którą to propozycję pacjent zaakceptował. Uzyskano częściową poprawę w zakresie opisanych objawów. Po pewnym czasie dawka została zwiększona do 20 mg. Pacjent relacjonował, że znów poczuł się tym, kim był dawniej, ustąpiły objawy drażliwości, poprawił się jego sposób myślenia, zauważył, że nie jest tak zestresowany, i spostrzegł, że „nie napędza się tak swoimi negatywnymi myślami, ma większy dystans, myśli tak na chłodno, racjonalnie”. Po rozluźnieniu obostrzeń izolacyjnych zaangażował się w pomoc swoim dawnym pacjentom w ramach dostępnych możliwości, w sposób planowy i dobrze zorganizowany.

Przypadek kliniczny: pacjentka, lat 63

U pacjentki, dotychczas psychiatrycznie nieleczonej, w związku z sytuacją wynikającą z epidemii koronawirusa wystąpiło gwałtowne pogorszenie samopoczucia. Kobieta, która pracowała samodzielnie, na zlecenia, utraciła możliwość ich wykonywania. Z drugiej strony napotkała wyraźne wymagania swojej centrali, aby realizować plany dochodów. Pojawiło się poczucie „kompletnego załamania”, pacjentka stała się niespokojna, drażliwa, szybko wybuchała emocjonalnie

złością w sytuacjach domowych, pojawiły się: okresy obniżenia nastroju; silny lęk o przyszłość, okresowo nasilający się do rozmiarów lęku panicznego; obsesyjne myślenie o nieuchronnej porażce zawodowej i finansowej; wrażenie, „że może to tylko sen”; zaburzenia snu i pogorszenie funkcji poznawczych.

W rozmowie pacjentka stwierdziła, że odczuwa potrzebę przyjmowania leków psychiatrycznych, ale obawia się ich stosowania, nigdy tego nie robiła. Wskazywała także na przebyte przed laty epizody bólów wieńcowych (w okresie, kiedy przechodziła na własną działalność). Zalecono escitalopram, początkowo w dawce 5 mg. Pacjentka po nieco ponad tygodniu przyjmowania leku zaobserwowała, że jest spokojniejsza, mniej się przejmuje sytuacją, może podjąć pewne działania domowe i zawodowe. Zaproponowano zwiększenie dawki leku, jednak pacjentka wyraziła obawy co do „łykania całej tabletki.” Zaoferowano więc formę ODT oraz dawkę 10 mg, i te propozycje pacjentka przyjęła. W trakcie kolejnego kontaktu z lekarzem poinformowała o znacznej poprawie samopoczucia i odzyskaniu możliwości działania, powrocie – w ograniczonym zakresie – do działań zawodowych, co dawało jej poczucie, że „katastrofa życiowa” może jednak ją ominąć. Zaburzenia snu ustąpiły.

PODSUMOWANIE

- Escitalopram działa na struktury przyśrodkowe mózgu, co powoduje zahamowanie skupiania się jednostki na własnym cierpieniu w depresji i promowanie podjęcia aktywności.
- Szybkie działanie leku zmienia automatyczny, negatywny sposób przetwarzania informacji emocjonalnych, co prowadzi do poprawy kontaktu z innymi osobami i poprawy nastroju.
- Escitalopram zmniejsza nasilenie lęków społecznych, umożliwiając podtrzymanie kontaktów z innymi osobami i niewycyfowanie się z relacji. Warto pamiętać, że w dobie COVID-19 ważne jest zachowanie dystansu fizycznego, ale z jednoczesnym podtrzymywaniem bliskości emocjonalnej i kontaktów społecznych.

- Jako najbardziej selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, a wręcz allosteryczny inhibitor transportera serotoniny, ma unikalne właściwości, odmienne od leków, które działają także na inne receptory i neuroprzekazniki w mózgu.
- Escitalopram wykazuje bezpieczeństwo działania nawet w ostrych epizodach wieńcowych i zmniejsza współczynnik śmiertelności, ryzyko zawału i śmierci z przyczyn kardiologicznych u osób po takich epizodach.

PIŚMIENNICTWO

1. Heitzman J. Wpływ pandemii COVID-19 na zdrowie psychiczne. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, 2020.
2. Komulainen E, Heikkilä R, Nummenmaa L et al. Short-term escitalopram treatment normalizes aberrant self-referential processing in major depressive disorder. *J Affect Dis.* 2018; 236: 222-9.
3. Godlewska BR, Harmer C.J. Cognitive neuropsychological theory of antidepressant action: a modern-day approach to depression and its treatment. *Psychopharmacology.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05448-0>.
4. Baldwin DS, Asakura S, Koyama T et al. Efficacy of escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: A meta-analysis versus placebo. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26: 1062-69.
5. Sanchez C, Reines EH, Montgomery SA. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol.* 2014; 29: 185-96.
6. Kim JM, Stewart R, Lee YS et al. Effect of escitalopram vs placebo treatment for depression on long-term cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome. A randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 320(4): 350-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.9422>.
7. Waugh J, Goa KL. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs.* 2003; 17(5): 343-62. <https://doi.org/10.2165/11204760-000000000-00000>.

STRESZCZENIE

Narażenie na nieunikniony stresor, jakim jest epidemia SARS-CoV-2, może wywoływać objawy pandemicznego ostrego zaburzenia stresowego w postaci przedłużonej reakcji lękowej, strachu i poczucia bezradności, a nawet paniki, rozpacz. Powszechnymi doznaniem są wówczas: mobilizacja obronna, lęk przed zainfekowaniem, zachowania agresywne, złość i zwerbalizowana agresja itp. W takiej sytuacji farmakoterapia takiego schorzenia wymaga leku normalizującego przetwarzanie informacji o znaczeniu emocjonalnym.

Słowa kluczowe: lęk społeczny, pandemia, działania niepożądane, bezpieczeństwo, escitalopram, SARS-CoV-2, stres, ostre zaburzenie stresowe

ABSTRACT

Exposure to the inevitable stressor of the SARS-CoV-2 epidemic can induce symptoms of a pandemic acute stress disorder in the form of a prolonged anxiety response, fear and feelings of helplessness, and even panic and despair. Common experiences are: defensive mobilization, fear of infection, aggressive behavior, anger and verbalized aggression, etc. Pharmacotherapy in such situation requires a drug that normalizes the processing of information about emotional importance.

Key words: social anxiety, pandemic, side effects, safety, escitalopram, SARS-CoV-2, stress, acute stress disorder

Adres autora:

dr n. med. Sławomir Murawiec

02-952 Warszawa, ul. Wiertnicza 131