

**Skuteczność citalopramu w dawce przekraczającej  
zalecaną maksymalną w leczeniu depresji odpornej na leki.  
Opis kazuistyczny**

**Efficacy of citalopram in more than maximal dose  
in drug-resistant depression. Case report**

Łukasz Święcicki

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Pużyński

**Summary:** A case report of a 30 year old white man with chronic, drug-resistant depression, was presented. The condition resolved during treatment with citalopram, 100 mg/day (against medical advise). There was no side effects. Results of the de-bryzochine test show activity of CYP2D6 to be in normal range.

*Słowa klucze:* citalopram, depresja oporna na leki, dawka przekraczająca maksymalną  
*Key words:* citalopram, drug-resistant depression, over-maximal dose

**Wprowadzenie**

W historii psychofarmakoterapii pojawiała się kilkakrotnie koncepcja stosowania tzw. „megadawek”, to znaczy dawek przekraczających maksymalne zalecane przez producenta (czy też maksymalne uznane za bezpieczne). Jus [1] w wydanym w roku 1960 *Zarysie psychiatrycznej terapii farmakologicznej*, powołując się na innych autorów (Kinross-Wright, Ayd), podaje, że stosuje się niekiedy dawki chlorpromazyny do 4000 mg, jednak sam ocenia takie postępowanie jako „niecelowe i mogące stanowić niebezpieczeństwo dla chorego”. Nie udało mi się ustalić, skąd w ogóle wziął się w psychiatrii termin „megadawka”. W podstawowych leksykonach i podręcznikach polskich i angielskojęzycznych termin ten w ogóle nie występuje lub oznacza jedynie stosowanie dużych dawek witamin (w związku z tzw. „koncepcją ortomolekularną” Paulinga). Prawdopodobnie można uznać, że sam termin „megadawka” jest w odniesieniu do leków psychotropowych używany jedynie zwyczajowo i nie oznacza, jak mógłby sugerować źródłosłów, stosowania dawek 1000 razy większych od zalecanych, a jedynie „większych od maksymalnych”.

W bazie danych Medline można znaleźć ponad 350 prac poświęconych temu zagadnieniu opublikowanych w latach 1960-2002, są to jednak niemal wyłącznie artykuły dotyczące podawania megadawek witamin i różnych preparatów odżywczych. Zidentyfikowano tylko jedną pracę o stosowaniu megadawek flufenazyny [2]. Autorzy tej pracy stwierdzili skuteczność takiej metody leczenia u 14 chorych na lekooporną schizofrenię. Nie znaleziono żadnej pracy poświęconej stosowaniu większych niż maksymalne dawek leków przeciwdepresyjnych; wydaje się, że w odniesieniu do tej grupy leków nie stosowano też nigdy pojęcia „megadawki”.

Prezentowany opis dotyczy młodego mężczyzny z depresją, który samowolnie i wbrew radom lekarza zaczął przyjmować znacznie większą od zalecanej dawkę citalopramu.

### Opis przypadku

Chory jest 30-letnim mężczyzną, kawalerem, ze średnim wykształceniem; pracuje jako rolnik, ma własne gospodarstwo. Wywiad rodzinny – w rodzinie nie występowały zaburzenia psychiczne. Pacjent nigdy nie chorował somatycznie, zawsze był we własnej opinii „bardzo zdrowy i odporny”. Nie nadużywa alkoholu. Papierosy pali okazjonalnie. Nie przyjmuje substancji psychoaktywnych.

Pierwsza depresja wystąpiła w wieku 24 lat. Zdaniem chorego nie poprzedzały jej żadne czynniki, które mógłby z nią wiązać, nie nastąpiły też żadne istotne zmiany w jego życiu. „Z dnia na dzień” stał się smutny, zniechęcony, nie miał siły do pracy, czuł się chory, izolował się od ludzi. Nie występowały zaburzenia snu, apetyt był trochę zwiększony. Nie miał myśli samobójczych, ani rezygnacyjnych. Psychiatra, który badał wówczas pacjenta, rozpoznał depresję i zlecił imipraminę. Po mniej więcej 4 tygodniach nastąpiła wyraźna poprawa, a potem ustąpienie objawów. Chory odstawił imipraminę nie konsultując się z lekarzem.

Po 3–4 miesiącach wystąpił nawrót choroby, objawy były takie same jak poprzednio. Ponowne leczenie imipraminą, a następnie pełne kuracje maprotyliną, moklobemidem, dibenzepiną, amitryptyliną i fluwoksaminą nie przyniosły efektu. Pacjent został skierowany do szpitala. Leczony z dobrym skutkiem paroksetyną; uzyskano remisję. Mimo kontynuacji leczenia w nie zmienionej dawce (60 mg/d) po 8 miesiącach nastąpił nawrót depresji. Obraz depresji tak jak poprzednio – depresja prosta, bez myśli samobójczych, bez zaburzeń snu. Dominowały zniechęcenie, znaczny spadek aktywności, przygnębienie. Kolejne kuracje klomipraminą, klomipraminą i maprotyliną, wenlafaksyną, wenlafaksyną i dezypraminą, fluwoksaminą i wenlafaksyną, tianeptyną – bez efektu. Podczas leczenia wenlafaksyną nastąpiła zmiana fazy na maniacką. Chory w podwyższonym nastroju i napędzie, wielomówny, głośny, wulgarny, ujawniał nastawienia prześladowcze o charakterze urojeniowym, wszystko go gniewało i drażniło. Był bezkrytyczny w stosunku do swojego stanu. Ponownie skierowany do szpitala. Po leczeniu perazyną i amidem kwasu walproinowego obserwowano szybką poprawę, a następnie zmianę fazy na depresyjną. W dotychczasowej historii choroby pacjenta był to jedyny epizod maniacki, pozostający niewątpliwie w związku (przynajmniej czasowym) z zastosowaniem dużej dawki wenlafaksyny.

Kolejna depresja, o przebiegu typowym dla chorego, była leczona mirtazapiną, sertralina, mirtazapiną i sertralina, wenlafaksyną, fluoksetyną, a następnie fluoksetyną i imipraminą. Wszystkie leki stosowano w dawkach zbliżonych do maksymalnych, także w kuracjach skojarzonych. Tolerancja była zawsze bardzo dobra, pacjent nie zgłaszał żadnych objawów niepożądanych, także wtedy, gdy był o nie szczegółowo pytany. Od czasu ostatniego wypisania ze szpitala przez cały czas przyjmował dodatkowo początkowo amid kwasu walproinowego, a następnie karbamazepinę, jako leczenie profilaktyczne.

Ze względu na nieskuteczność licznych kuracji ponownie skierowany do szpitala. W szpitalu rozpoczęto leczenie citalopramem w dawce 40 mg/d uzyskując wyraźną poprawę. Po wypisaniu stan się nieco pogorszył. W porozumieniu z lekarzem pacjent zwiększył dawkę leku do maksymalnej zalecanej (60 mg/d); przez cały czas przyjmował ponadto karbamazepinę w dawce 400 mg/d. Stan psychiczny chorego był lepszy niż przed hospitalizacją, nie udało się jednak osiągnąć remisji. Pacjent czuł się „przymulony”, „bezmyślny”, miał trudności w mobilizacji do pracy, unikał ludzi. Ponieważ stan ten mimo to oceniał jako „lepszy od wszystkiego, co było przedtem”, kurację citalopramem w dawce 60 mg/d kontynuowano przez kolejne 7 miesięcy.

Wiosną 2001 chory znów poczuł się nieco gorzej i bez konsultacji z lekarzem, a nawet wbrew jego wcześniejszym wyraźnym ostrzeżeniom, zwiększył dawkę citalopramu do 90 mg/d. Po tygodniu stosowania tej dawki poczuł się znacznie lepiej, a w ciągu kolejnych dni całkowicie dobrze. Tolerancja leku była bardzo dobra. Na zlecenie lekarza zmniejszył dawkę do 60 mg/d, wkrótce jednak znów poczuł się źle i ponownie zwiększył dawkę do 90 mg/d. Po trzech miesiącach stosowania leku w tej dawce poczuł się nieco gorzej, zwiększył dawkę ponownie – do 100 mg/d. Obecnie od ponad roku przyjmuje citalopram w dawce 100 mg/d (kilka razy krótko 110 mg/d). Przez cały czas utrzymuje się pełna remisja. Kilka prób zmniejszenia dawki kończyło się pogorszeniem stanu psychicznego, które występowało zwykle 2–3 tygodnie po próbie zmiany. Obecnie pacjent jest bardzo negatywnie nastawiony do wszelkich prób zmian dawkowania. W dotychczasowej historii choroby (6 lat) jest to najdłuższy i najbardziej stabilny okres remisji umożliwiający mu pełną aktywność zawodową i społeczną. Tolerancja leku jest bardzo dobra, nie stwierdzono odchyień w powtarzanych okresowo kontrolnych badaniach krwi, ani w badaniu ekg. Wykonano także próbę z debryzochiną (pomiar poziomu metabolitów debryzochiny w moczu pochodzącym z 8-godzinnej zbiórki po odstawieniu na kilka dni citalopramu) w celu oceny aktywności enzymu CYP2D6. Wbrew oczekiwaniom okazało się, że aktywność ta nie odbiega od przeciętnej stwierdzanej w populacji ogólnej.

### Omówienie

Citalopram jest lekiem ocenianym jako bezpieczny i dobrze tolerowany [3], w piśmiennictwie nie ma jednak żadnych danych dotyczących stosowania dawek powyżej 60 mg/d, danymi takimi nie dysponuje także firma produkująca lek. Z drugiej strony opisano przypadek wystąpienia poważnej bradykardii (<40/min) związanej z podawaniem citalopramu w dawce 20 mg/d [4]. Citalopram może także wchodzić w istotne

klinicznie interakcje z takimi lekami, jak lewomepromazyna, imipramina i dezypramina [5]. Tak więc, pomimo iż autorzy badań dotyczących farmakokinetyki leku [6] zwracają uwagę, że w przypadku citalopramu „zachodzą znaczne międzysobnicze różnice pod względem poziomu leku w surowicy krwi”, a dawka optymalna powinna być „dobierana indywidualnie”, z pewnością nie można doradzać przekraczania dawek zbadanych jako bezpieczne. Opisujący pacjent zaczął przyjmować przekraczającą maksymalną dawkę citalopramu wbrew opinii lekarza, jednak skutki tego postępowania okazały się dla niego korzystne. Dotychczasowy przebieg choroby wskazuje na występowanie u niego niewątpliwej lekooporności, nie wynikającej ani z niestosowania się do zaleceń, ani z błędów diagnostycznych, ani z nieadekwatnych metod leczenia. W tej sytuacji uzyskanie trwałej remisji należy uznać za sukces terapeutyczny.

Interesujące byłoby poznanie mechanizmu korzystnego działania tak dużej dawki leku. Wcześniejse doświadczenia terapeutyczne wskazują, że u opisywanego chorego z reguły konieczne było stosowanie dużych dawek, zwracała również uwagę bardzo dobra ich tolerancja. W związku z tym wydaje się prawdopodobne, że pacjent należy do grupy osób bardzo szybko metabolizujących leki. Co prawda próba z debryzochiną nie wykazała zwiększonej aktywności CYP2D6, należy jednak wziąć pod uwagę, że za metabolizm citalopramu odpowiadają także, a nawet w większym stopniu, inne układy enzymatyczne, a mianowicie CYP2C9/10/19 oraz CYP3A3/4 [7], których aktywności nie oceniano. W związku z istotną rolą izoenzymu CYP3A3/4 należy rozważyć możliwość występowania interakcji między silnym induktorem tego enzymu, jakim jest karbamazepina, a poziomem citalopramu we krwi. Jednak opisanego efektu nie można nią wytłumaczyć, ponieważ jesienią 2002 choremu odstawiono karbamazepinę (licząc się z tym, że pozwoli to na obniżenie dawki citalopramu), a mimo to nie udało się zmniejszyć dawki leku przeciwdepresyjnego, nie pojawiły się także żadne objawy niepożądane. Niewątpliwie istotną wartość miałby pomiar stężenia citalopramu we krwi, jednak w placówce zatrudniającej autora doniesienia nie ma takiej możliwości. Nie bez znaczenia z pewnością jest młody wiek pacjenta oraz niewystępowanie chorób somatycznych.

Autor doniesienia chce jeszcze raz podkreślić, że nie jest jego zamiarem zachęcanie innych lekarzy do przekraczania maksymalnych zalecanych dawek leków przeciwdepresyjnych, wręcz przeciwnie – w trosce o bezpieczeństwo chorych i swoje własne zaleceń takich należy bezwzględnie przestrzegać. Autor próbował kilka razy skłonić pacjenta do zmniejszenia dawki, jednak ze względu na nawracanie bardzo dokuczliwych objawów depresji nie udało się tego osiągnąć. Opisana sytuacja wystąpiła bez udziału lekarza i może stanowić interesujący przyczynek do dyskusji na temat lekooporności.

*Oświadczenie:* Autor artykułu korzystał z jednorazowego stypendium wyjazdowego fundowanego przez producenta citalopramu – firmę Lundbeck.

Ÿóółęńćáñññü öcñrëïd'drër ä äñçł,d'dłáúřřřtúłé éřęńćéřëüüł ířçíř÷łíć' d'dč éł=łíćč  
óřdčřęřóńńńé÷čáíé äłd'dłáńńč. Ęřćóćńńč÷łńęł ířáęłáłíćł

### Niáláírteíl

Íd'cñíí íráətáííé írá 30 –éíííé éóc-éííé í ódííé-ííéíé, órdéřéíóííé-éáíé áí'd'ííííé, ó éííííí d'ííéí d'đéíííé' (áíé áđř-íáííí d'íéřříé') óčńřéí'd'đřéř á áíéí 100 éā á nóńéé íráéřářéé d'íéíóř, óńíé-éáóř đléčńńéřńéđ'ńéíá. Í íńéí-íí d'íáí-íúóńéđ'ńéíá.

Đířóéúńńú d'đíáú í áíáđéříóđííé d'íéřřéé, -ńí řéńéáíńńú éíýíééř NÓĐ2Ā 6 í íńéíí-éřńú íńńíáíé áé-íáúé d'íđóé-óéé.

### Die Wirksamkeit von Citalopram in der mehr als maximalen Dosis in der Behandlung der arzneimittelresistenten Depression. Kasuistische Beschreibung

#### Zusammenfassung

Es wurde der Fall eines 30-jährigen Mannes mit schwerer arzneimittelresistenten Depression beschrieben. Bei dem Mann wurde Citalopram (wider der Anordnung des Arztes) in der Dosis von 100 mg pro Tag verwendet und volle, dauerhafte Remission der Symptome beobachtet. Es wurden keine unerwünschten Symptome beobachtet. Die Ergebnisse der Probe mit Debri-zochin zeigten, dass die Aktivität des Isoenzymes CYP2D6 von dem Mittelwert für normale Bevölkerung nicht abwich.

### L'efficacité de citaloprame dans la dose dépassant la dose maximum dans la thérapie de la dépression résistante à la pharmacothérapie – présentation d'un cas

#### Résumé

On décrit le cas d'un homme de 30 ans souffrant de la dépression résistante à la pharmacothérapie. Après avoir appliqué (en contradiction avec l'avis du médecin) la dose de citaloprame de 100 mg par jour on observe chez le patient la rémission durable des symptômes, sans les effets défavorables. Les résultats du teste de debrozochine démontrent que l'activité de CYP2D6 reste normale.

#### Piśmiennictwo

1. Jus A. *Zarys psychiatrycznej terapii farmakologicznej*. Warszawa: PZWL; 1960, s. 56.
2. Dencker SJ, Enoksson P, Johansson R, Lundin L, Malm U. *Late (4–8 years) outcome of treatment with megadoses of fluphenazine enanthate in drug refractory schizophrenics*. Acta Psychiatr. Scand. 1981; 63: 1–12.
3. Keller MB. *Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from clinical trials*. J. Clin. Psychiatry 2000; 61: 896–908.
4. Isbister GK, Prior FH, Foy A. *Citalopram-induced bradycardia and presyncope*. Ann. Pharmacother. 2001; 35: 552–555.
5. Gram LF, Hansen MG, Sindrup SH, Brosen K, Poulsen JH, Aaes-Jorgensen T, Overo KF. *Citalopram: interaction studies with levomepromazine, imipramine, and lithium*. Ther. Drug Monit. 1993; 15: 18–24.
6. Leionen E, Lepola U, Koponen H, Kinnunen I. *The effect of age and concomitant treatment with other psychoactive drugs on serum concentrations of citalopram measured with a nonenantioselective method*. Ther. Drug Monit. 1996; 18: 111–117.
7. Bazire S. *Drug interactions*. W: *Psychotropic drug directory 2001/02*. Bath: Quay Books Division; 2001, s. 299–301.

Otrzymano: 18.12.2002

Zrecenzowano: 28.04.2003  
Przyjęto do druku: 12.05.2003

Adres: Instytut Psychiatrii i Neurologii  
02-957 Warszawa  
al. Sobieskiego 9  
e-mail swiecick@ipin.edu.pl