

Estsitalopraam

Estsitalopraam on uus serotiniini tagasihaaret pärssiv antidepressant (SSRI). Keemiliselt struktuurilt on see juba laialt kasutatud antidepressandi – tsitalopraami S-enantiomeer. Kliiniliste uuringute põhjal on preparaat efektiivne depressiooni, paanikahäire ja ärevuse ravis. Raviefekt ilmneb juba teisel ravinädalal.

Estsitalopraamoksalaat (S-tsitalopraam, Cipralex) on depressiooni ja ärevushäirete raviks laialt kasutatud serotiini tagasihaaret pärssiva antidepressandi (SSRI) – tsitalopraami ratseemilisest segust isoleeritud S-enantiomeer, mis vahendab tsitalopraami serotoniinergilist toimet. Prekliinilised uuringud näitavad, et estsitalopraami serotoniinergiline toime on seotud ainult S isomeeriga, R isomeer on terapeutilise toimeteta.

Estsitalopraami farmakokineetika on lineaarne, see tähendab et plasmakonsentsentratsioon suureneb proportsionaalselt annuse tõusuga. Estsitalopraami poolestusaeg on 27–32 tundi, seega sobib annustamiseks üks kord ööpäevas. *In vitro* ei avalda estsitalopraam olulist toimet tsütokroom P450 ensüümidele, seega on tema koostoimete potentsiaal teiste ravimitega väike.

Estsitalopraami efektiivsus depressiooni ja depressiooniga kaasneva ärevuse ravis on tõestatud mitmes Euroopas ja USAs tehtud platseeboga kontrollitud topeltpimedas uuringus. Estsitalopraami efektiivsus depressiooni relapsi ennetamisel on samuti tõestatud 36nädalases platseeboga kontrollitud uuringus. Lisaks depressioonile on estsitalopraam osutunud tõhusaks paanikahäire, generaliseerunud ärevuse ja sotsiaalärevuse ravis, mida on näidatud mitmes platseeboga kontrollitud topeltpimedas uuringus. Võrdlevates uuringutes ilmneb estsitalopraami efektiivsus võrreldes platseeboga märgatavalt varem kui tsitalopraami puhul. Estsitalopraam ei põhjusta olulisi kõrvaltoimeid. Kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimetest tingitud ravikatkestajate osakaal ei erinenud platseeboga ravitud patsientide rühmast statistiliselt olulisel määral. Kõrvaltoimetest esines ainult iiveldust enam kui 10%-l estsitalopraamiga ravitud patsientidest. Teised

sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid insomnia, ejakulatsioonihäired, kõhulahtisus, suukuivus, unisus.

Depressioon on sageli esinev ja olulist majanduslikku ning sotsiaalset kulu põhjustav tervisehäire. USAs ja Euroopas on depressiooni esinemissagedus eluea jooksul 16–17%. Aastaid kestnud depressioon võib tüsistuda teiste krooniliste haigustega. Depressioon on paljude patsientide jaoks ikka ja jälle taastekiv ning ägenev haigus. Efektiivse remissiooni saavutamiseks ja haiguse taastekke ärahoidmiseks peab antidepressantravi kestma vähemalt kuus kuud. Korduvate depressiivsete episoodidega patsient vajab pikaajalist säilitusravi.

Depressiooni ravi on komplitseeritud kaasuvate haiguste või sümptomite esinemisel. Näiteks esineb ärevust ~70%-l depressiooniga patsientidest. Samas on depressiooni esinemine komplitseerivaks teguriks paljude teiste krooniliste haiguste ravis, näiteks koronaaarhaigus, Parkinsoni tõbi, AIDS. Sellistes olukordades saab kasutada vaid neid antidepressante, millel ebasoovitavate koostoimete tekke risk on minimaalne. Selektiivselt serotoniini (5-HT) tagasihaaret inhibeerivad antidepressandid (SSRI) on efektiivsed depressiooni ravis, samas on nad võrreldes tritsükliliste antidepressantidega tunduvalt ohutumad ja väiksemate kõrvaltoimetega. Heterogeensete SSRIde omadusi on püütud veelgi parandada, eraldades aine ratseemilisest segust ühe isomeeri.

Estsitalopraami kliiniline efektiivsus

Euroopas ja Kanadas tehtud uuringus hinnati estsitalopraami efektiivsust 380 patsiendil, kel esines mõõdukas ja raske depressioon. Estsitalopraami kasutati annuses 10 mg/ööp. Uuring oli platseeboga

kontrollitud ja kestis 8 nädalat. Efektiivsuse hindamiseks kasutati järgmisi skaalasid: *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Clinical Global Impression Improvement* (CGI-I) ja *Clinical Global Impression Severity* (CGI-S). Hinnatuna MADRS-skaalal avaldas estsitopraam oluliselt tugevamat toimeefekti võrreldes platseeboga alates 2. ravinädalast, see trend jätkus kogu uuringuperioodi jooksul. Paranemine CGI-I skaalal oli võrreldes platseeboga oluliselt parem juba alates 1. ravinädalast. Seega on estsitopraam annuses 10 mg tõhus antidepressant, mille toime on kiire algusega.

USAs korraldatud platseeboga kontrollitud 8nädalases uuringus võrreldi 491 haigel estsitopraami kahe erineva annuse (10 mg ja 20 mg/ööp) toimet tsitalopraami toimega annuses 40 mg/ööp mõõduka ja raske depressiooniga patsientide ravis. Uuringust selgus, et kõikide depressiooni hindamise skaalade järgi (MADRS, HAM-D, CGI) oli estsitopraami standardannus 10 mg/ööp vähemalt sama efektiivne kui tsitalopraami tavaannusest suurem annus – 40 mg/ööp. Estsitopraam 20 mg/ööp avaldas paremat mõju kui tsitalopraam 40 mg/ööp. Mõlema estsitopraami annuse puhul toimus eristumine platseebost MADRS-skaala alusel juba alates 2. ravinädalast ja CGI-skaalal alates 1. ravinädalast

Kahes uuringus võrreldi estsitopraami ning tsitalopraami efektiivsust kokku 844 mõõduka ja raske depressiooniga patsiendil. Estsitopraami annustati 10–20 mg/ööp ja tsitalopraami 20–40 mg/ööp. Hindamiseks kasutati taas MADRS, CGI-I ja CGI-S skaalasid. Estsitopraamiga ravitute seas oli raviefektiivsus oluliselt suurem võrreldes platseeboga, kusjuures võrreldes tsitalopraamiga ilmnis paranemine märgatavalt varem, juba esimese ravinädala lõpuks.

Kolme eespool mainitud estsitopraami ja tsitalopraami võrdleva uuringu alusel tehtud koondanalüüs 1321 patsiendi ravis kinnitab estsitopraami eeliseid võrreldes tsitalopraamiga. Estsitopraam annuses 10–20 mg/ööp vähendas depressiooni ja ärevuse sümptomeid kiiremini ning efektiivsemalt kui

tsitalopraam annuses 20–40 mg/ööp. Estsitopraamiga ravitute rühmas toimus märgatav paranemine võrreldes platseeboga juba 1.–2. nädalal hinnatuna MADRS, MADRS sisepinge alaskaalal ja CGI-I skaalal, tsitalopraami rühmas aga 4. nädalal nagu antidepressantide puhul tavaliselt. See lubab väita, et estsitopraam vähendab depressiooni ja ärevuse sümptomeid oluliselt kiiremini ning efektiivsemalt kui tsitalopraam. Estsitopraam oli tsitalopraamist oluliselt tõhusam hinnatuna nii esimesel, kuendal kui kaheksandal ravinädalal.

Estsitopraami efektiivsust **depressiooni relapsi** ennetamisel hinnati 36nädalases uuringus, milles osales 274 eelnevalt depressiooniravi saanud patsienti. Selgus, et kestev ravi estsitopraamiga annuses 10–20 mg/ööp pikendas oluliselt sümptomivaba perioodi enne uue relapsi ilmnemist ja vähendas depressiivse episoodi taastekke juhtumeid võrreldes platseeboga (26% estsitopraami rühmas *versus* 40% platseebogrupis). Samuti vähenes jätkuvalt estsitopraamiga ravitud patsientide keskmine MADRS-skoor võrreldes platseeboga. Estsitopraamiga ravitute hulgas esines ravi lõpuks oluliselt vähem DSM IV kriteeriumile vastavaid depressiooniga patsiente (23% estsitopraami grupis *versus* 35% platseebogrupis).

Depressioon kaasuvate ärevussümptomitega. Kolmes kliinilises uuringus hinnati estsitopraami, tsitalopraami ja platseebo efektiivsust depressiooniga kaasneva ärevuse ravis. Ärevusevastase toime tõhususe hindamiseks kasutati MADRS skaala sisepinge alaskaalat. Estsitopraamiga (annuses 10–20 mg/ööp) ravitute rühmas ilmnis ärevuse vähenemine juba 1. ravinädalal, tsitalopraamiga (annuses 20–40 mg/ööp) ravitutel võis statistiliselt olulist ärevuse vähenemist täheldada alates 4. ravinädalast. Seega vähendab estsitopraam ärevust oluliselt kiiremini kui tsitalopraam.

Ärevushäired. Estsitopraami efektiivsust ja ohutust on hinnatud ka paanikahäire, sotsiaalärevuse ja generaliseerunud ärevushäire ravis.

10nädalases uuringus, kus osales 237 paanika-häirega patsienti (agorafobiaga ja ilma), selgus, et estsitalopraam annuses 10–20 mg/ööp vähendab platseeboga võrreldes oluliselt paanikahoogude tugevust, sagedust ja hirmu hoogude ees ning neid vältivat käitumist, parandades seega patsientide kliinilist seisundit ja elukvaliteeti.

8nädalases uuringus hinnati estsitalopraami efektiivsust annuses 10–20 mg/ööp võrrelduna platseeboga generaliseerunud ärevushäire ravis. Oluline paranemine ilmnes enne neljandat ravinädalat ja oli oluliselt efektiivsem platseebost kõikide hindamiseks kasutatud skaalade osas (HAMA, CGI, HAD, elukvaliteedi küsimustik). Estsitalopraam annuses 10–20 mg/ööp (n = 181) oli oluliselt tõhusam ja ohutum võrreldes platseeboga (n = 177) ka sotsiaalärevusega patsientidel.

Ohutus ja talutavus. Uuringute andmetel on estsitalopraam depressiivsete häirete ravis hästi talutav. Kliinilistes uuringutes ilmnenud ravimi kõrvaltoimetest tingitud ravikatkestajate osakaal ei erinenud platseeboga ravitud patsientide rühmast statistiliselt olulisel määral. Estsitalopraamiga (annuses 10–20 mg/ööp) ravitud depressiooni-patsientidest katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu alla 6%, platseeboga ravitute hulgas oli see näitaja 2,2%. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Nelja uuringu tulemustest selgus, et ravi käigus esines kõrvalnähtudest üksnes iiveldust üle 10% ravitutest, teistest kõrvalnähtudest esines insomniat, somnolentsust ja ejakulatsioonihäireid üle 5% ravitutest.

Kokkuvõte. Depressiivsete häirete (ärevusega ja ilma) ravis on estsitalopraami efektiivsust tõestatud mitmes erinevas kliinilises uuringus. Estsitalopraami

ravitoime ilmnes juba 1.–2. ravinädala jooksul.

Võrreldes tsitalopraamiga on estsitalopraami ravitoime kiirem ja tõhusam ning kõrvalmõjud väiksemad. Lisaks selgus, et estsitalopraami kasutamisel pikemaajalises ravis (36 nädalat) väheneb oluliselt depressiooni taastekke risk. Generaliseerunud ärevushäire, paanikahäire ja sotsiaalärevusega patsientide ravis ilmnes estsitalopraamil antidepressiivse toime kõrval ka arvestatav anksiolüütiline efekt.

SSRIde kasutamine on kaasa toonud olulisi edusamme depressiivsete häirete ravis. SSRIde klassi kuuluvad antidepressandid on efektiivsed, lihtsalt kasutatavad ja hästi talutavad, soodustades koostööd patsientidega kui tahes pika ravikuuri jooksul. Vaatamata sarnasele toimemehhanismile on kõigi SSRIde kliiniline efekt erinev. Mitmed uuringud on näidanud, et kui patsient ei reageeri ühele SSRI-le, võib ta edukalt reageerida teisele.

Uute antidepressantide täiustamisel on võimalik eraldada üksikuid isomeere juba tuntud antidepressandi ratseemilisest segust (praegusel juhul tsitalopraamist) ning elimineerida ühendist vähese või puuduva terapeutilise efektiga isomeerid. Estsitalopraamil, tsitalopraami enantiomeeril, on erinevate kliiniliste uuringute põhjal tugev ja püsiv toime depressiooni ja ärevuse sümptomite leevendamisel, tema ravitoime saabub kiiresti ning ta on kõrvaltoimete poolest ohutum. Toetudes nendele andmetele, võib kinnitada, et estsitalopraam leiab kindlasti olulise koha juba kasutatavate depressiooniravimite hulgas.

Refereeritud

William J. Burke. Escitalopram. Expert Opinion Investigating Drugs 2002;11:1477–86.

Refereeris Anu Arold

Summary

Escitalopram

Escitalopram is a new antidepressant, which suppresses the back capture of serotonin. By its chemical structure escitalopram is the S-enantiomer of the already widely

used antidepressant citalopram. According to clinical trials the drug is effective in the treatment of depression, panic disorder and anxiety. The effect is already revealed in the second week of treatment.