Tom II

Kompendium
wiedzy
o kwetiapinie
i nie tylko...

Marcin Siwek Piotr Wierzbiński

Tom II

Kompendium wiedzy o kwetiapinie i nie tylko...

PZWL

© Copyright by PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020

Wszystkie prawa zastrzeżone.
Przedruk i reprodukcja w jakiejkolwiek postaci całości
bądź części książki bez pisemnej zgody wydawcy są zabronione.

Autorzy i Wydawnictwo dołożyli wszelkich starań, aby wybór i dawkowanie leków w tym opracowaniu były zgodne z aktualnymi wskazaniami i praktyką kliniczną. Mimo to, ze względu na stan wiedzy, zmiany regulacji prawnych i nieprzerwany napływ nowych wyników badań dotyczących podstawowych i niepożądanych działań leków, Czytelnik musi brać pod uwagę informacje zawarte w ulotce dołączonej do każdego opakowania, aby nie przeoczyć ewentualnych zmian we wskazaniach i dawkowaniu. Dotyczy to także specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności. Należy o tym pamiętać, zwłaszcza w przypadku nowych lub rzadko stosowanych substancji.

Wydawca: *Marta Rozwadowska*
Redaktor prowadzący: *Beata Bednarczuk*
Redaktor merytoryczny: *Magdalena Mendys*
Producent: *Anna Paziewska*

Projekt okładki i stron tytułowych: *Lidia Michalak-Mirońska*

Wydanie I
Warszawa 2020

ISBN 978-83-200-6020-1

PZWL Wydawnictwo Lekarskie
02-460 Warszawa, ul. Gottlieba Daimlera 2
tel. 22 695 43 21
www.pzwl.pl

Biuro Reklamy i Sprzedaży B2B
PZWL Wydawnictwo Lekarskie
e-mail:reklama@pwn.pl

Skład i łamanie: ZARYS, Agnieszka Sierakowska
Druk i oprawa: SoftVision

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń zamieszczonych przez reklamodawców.

Spis treści

Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne kwetiapiny – Marcin Siwek 7

Właściwości farmakokinetyczne 7
Właściwości farmakodynamiczne 11
- Układ dopaminergiczny i noradrenergiczny 13
- Układ serotoninergiczny 14
- Profil receptorowy a działania niepożądane 16

Działania niepożądane 17
Bezpieczeństwo terapii w wybranych grupach pacjentów 20
- Osoby starsze 20
- Kobiety w ciąży i karmiące piersią 21
- Choroby układu krążenia 22
- Zaburzenia metaboliczne 25
- Choroby wątroby i hepatotoksyczność 28
- Padaczka 29
- Choroby narządu wzroku 29
- Zmiany skórne i reakcje alergiczne 30
- Zaburzenia hematologiczne 31
- Niewydolność nerek 31
- Bezdech senny 31

Zatrucia kwetiapiną 33

Możliwości zastosowania kwetiapiny w psychiatrii – Piotr Wierzbiński 35

Kwetiapina i schizofrenia 35
Kwetiapina w chorobie afektywnej dwubiegunowej 37
Kwetiapina w depresji jednobiegunowej 40
Kwetiapina w zaburzeniach lękowych 42
Kwetiapina w zaburzeniach osobowości 45
Kwetiapina i uzależnienia 47

Interakcje kwetiapiny z innymi lekami – Marcin Siwek 50

Kwetiapina w politerapii z lekami przeciwpsychotycznymi – Piotr Wierzbiński 60

Kwetiapina a strategie zmiany leczenia przeciwpsychotycznego – Marcin Siwek 66

Objawy neurobehawioralne w otępieniu – przyczyny i leczenie – Piotr Wierzbiński 73

Podsumowanie 81

Piśmiennictwo 83

Marcin Siwek

Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne kwetiapiny

WŁAŚCIWOŚCI **farmakokinetyczne**

Kwetiapina, podobnie jak olanzapina i klozapina, jest pochodną dibenzotiazepiny i należy do grupy atypowych leków przeciwpsychotycznych (LPP). Lek ten został po raz pierwszy zarejestrowany w roku 1997 w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych; aktualnie zgodnie ze stanowiskiem Europejskiej Agencji Leków, jak również wskazaniami obecnie obowiązującymi w Polsce, zastosowanie kwetiapiny jest dopuszczone w leczeniu:

- schizofrenii – zarówno w fazie ostrej, jak i podtrzymującej terapii,
- choroby afektywnej dwubiegunowej – w fazie ostrej (manii o umiarkowanym lub znacznym stopniu nasilenia bądź ciężkiej depresji) oraz podtrzymującej (u chorych, u których w przeszłości wystąpiły epizody maniakalne lub depresyjne oraz pojawiła się odpowiedź terapeutyczna na terapię kwetiapiną);
- epizodów dużej depresji, jako lek uzupełniający (w tym wskazaniu zarejestrowany jest lek w formie o przedłużonym uwalnianiu).

Dostępne są ponadto dowody na korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny w zaburzeniach, w których leczeniu na chwilę obecną lek ten nie ma rejestracji, takich jak: zespół lęku uogólnionego, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (jako augmentacja leczenia SSRI [*selective serotonin reuptake inhibitors* – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny]) oraz osobowość chwiejna emocjonalnie czy zespół stresu pourazowego. Natomiast mimo coraz częstszego stosowania kwetiapiny u pacjentów zgłaszających zaburzenia snu, lek ten nie został

dokładnie przebadany w tym wskazaniu. Dostępne jest jedno badanie z randomizacją (*randomized controlled trial*, RCT) autorstwa Tassyniom i wsp. przeprowadzone na grupie 13 pacjentów z diagnozą pierwotnej bezsenności, które nie wykazało istotnie większych korzyści związanych ze stosowaniem kwetiapiny w porównaniu z otrzymywaniem placebo. Ponadto znanych jest jeszcze 11 prób klinicznych, w których oceniono jako wtórny punkt końcowy wpływ kwetiapiny na zaburzenia snu. Na dzień dzisiejszy w badaniach klinicznych potwierdzono przydatność tego leku w zaburzeniach snu współwystępujących z chorobami podstawowymi: dużą depresją i chorobą afektywną dwubiegunową.

Kwetiapina jest dostępna w formie tabletek ulegających szybkiemu uwalnianiu (*immediate release*, IR), zawierających dawki 25, 100, 150, 200 bądź 300 mg oraz tabletek o przedłużonym uwalnianiu (*extended release*, XR) w dawkach 50, 150, 200 lub 400 mg (Charakterystyka Produktu Leczniczego, ChPL). Zgodnie z wynikami licznych RCT i metaanaliz oraz wskazaniami ChPL dawki skuteczne w terapii schizofrenii zawierają się w zakresie 150–750 mg/dobę, a w chorobie dwubiegunowej – 300–800 mg/dobę (dopuszcza się dawkowanie ≥ 200 mg/dobę u osób źle tolerujących leczenie); efektywność w tych jednostkach diagnostycznych zweryfikowano dla form IR i XR. Dowiedziono także skuteczności kwetiapiny w formie XR w leczeniu dużej depresji (*major depressive disorder,* MDD) w dawkach 50–300 mg/dobę (tab. 1).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między kobietami i mężczyznami w zakresie stosunku stężenia kwetiapiny w surowicy do przyjętej dawki leku (*concentration/ dose*, C/D). W badaniu Aichhorna i wsp. (2005) dowiedziono natomiast, że stosunek C/D wzrasta z wiekiem, średnio o 11% co 10 lat, zatem u osób starszych jest 30–50% niższy niż u młodych dorosłych. W związku z tym w leczeniu chorych w wieku podeszłym należy rozpoczynać terapię od 25–50 mg/dobę, można także rozważyć stosowanie niższych dawek docelowych leku niż u osób młodych.

U pacjentek w ciąży, z uwagi na liczne zmiany fizjologiczne, takie jak wzrost objętości osocza krwi, wagi, funkcji nerek czy metabolizmu wątrobowego, może dochodzić do obniżenia stężenia kwetiapiny nawet do 76%, co może się wiązać z ryzykiem zmniejszenia jej skuteczności i koniecznością modyfikacji dawki. Badanie obserwacyjne autorstwa Pinheiro i wsp. (2018) obejmowało 183 ciężarne z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej, w tym 29 przyjmujących kwetiapinę IR, z których 10 stosowało ją przez cały okres ciąży. Wśród tych 10 kobiet leczenie ośmiu wymagało zwiększenia dawki leku z uwagi na brak stabilizacji stanu psychicznego, jedna z pozostałych kobiet otrzymywała

TABELA 1

Dawki kwetiapiny, dla których wykazano skuteczność terapii w odpowiednich jednostkach diagnostycznych

Rozpoznanie	Schizofrenia	ChAD	MDD*	GAD**	BPD	OCD***
Dawka [mg]	150–750	300–800	50–300	50–150	150–300	50–300
Forma leku	XR lub IR	XR lub IR	XR	XR	IR lub XR	IR
Rodzaj dowodów naukowych	Metaanalizy i RCT	Meta-analizy i RCT	Meta-analizy i RCT	Meta-analiza i RCT	Badania *open-label* i 1 RCT	Meta-analiza i RCT

* Lek stosowany jako augmentacja leczenia pierwszego rzutu, jak również w monoterapii.

** Skuteczność potwierdzona jedynie dla formy XR.

*** Augmentacja leczenia SSRI.

BPD (*borderline personality disorder*) – zaburzenie osobowości typu *borderline*; ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa; GAD (*generalized anxiety disorder*) – zespół lęku uogólnionego; IR (*immediate release*) – formy o szybkim uwalnianiu; MDD (*major depressive disorder)* – duża depresja; OCD (*obsessive-compulsive disorder*) – zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne; RCT (*randomized controlled trial*) – badanie z randomizacją; XR (*extended release*) – formy o przedłużonym uwalnianiu.

Pogrubione obramowanie obejmuje zaburzenia, w których kwetiapina jest wskazana w leczeniu zgodnie z ChPL (Charakterystyką Produktu Leczniczego).

niezmiennie początkową dawkę leku, natomiast terapia jednej wiązała się z redukcją ilości przyjmowanego leku. Wszystkie ciąże zakończyły się porodem o czasie, przebiegającym bez komplikacji. W okresie poporodowym tylko jedna kobieta kontynuowała przyjmowanie kwetiapiny w dawce, jaką otrzymywała w ciąży, a u pozostałych pacjentek kontynuujących leczenie dawka kwetiapiny została zredukowana.

Próby kliniczne przeprowadzone na zdrowych ochotnikach oraz pacjentach wykazują, że kwetiapina po podaniu drogą doustną ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego, przy czym średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (t_{max}) wynosi 1–2 godziny dla formy IR i 5–6 godzin dla formy XR. Według danych przedstawionych w pracy DeVane i Nemeroffa (2001), przy zastosowaniu dawki 25 mg średnie stężenie maksymalne (C_{max}) wynosiło 53–117 μg/l, a czas połowicznej eliminacji ($t_1/2\beta$) wahał się od 3,1 do 5,5 godziny. Z kolei dla dawek od 250 mg wzwyż $t_1/2\beta$ był

dłuższy i wynosił ok. 6 godzin. Po zastosowaniu powtarzających się dawek kwetiapiny w okresie 16 dni u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, w dawkach 100 lub 375 mg 2 razy dziennie lub 250 mg 3 razy dziennie, obserwowano farmakokinetykę liniową. Stan stacjonarny osiągany był po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia. Wyniki te wskazują, że w przypadku podawania powtarzających się dawek farmakokinetyka kwetiapiny jest niezależna od dawki i częstości przyjmowania leku. Przeciętne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym, w warunkach podaży 250 mg 3 razy dziennie zawiera się w zakresie 400–600 μg/l. Maksymalne stężenie kwetiapiny jest o 13% niższe dla formy XR niż IR. Biodostępność kwetiapiny sięga 99%, jedynie 1% przyjętej dawki w formie niezmienionej zostaje wydalone z moczem. Absorpcja kwetiapiny po posiłku o dużej zawartości tłuszczu jest odmienna dla różnych form leku – C_{max} leku w formie IR zwiększa się o 15–25%, co jest efektem możliwym do pominięcia, natomiast w przypadku kwetiapiny XR odsetek ten sięga od 20 do nawet 50. W związku z tym zaleca się, aby lek w formie XR przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, w sytuacji przyjmowania kwetiapiny w dawkach 250 mg 3 razy dziennie zawiera się w ramach 513 ± 77 do 710 ± 324 l, przy czym lek ten w 83% wiąże się z białkami osocza.

Kwetiapina jest wydalana w 73% przez układ moczowy i w 21% przez układ pokarmowy. Zarówno forma IR, jak i XR w przeważającej mierze (99–100%) podlegają metabolizmowi wątrobowemu, przy czym głównym enzymem cytochromu P450 metabolizującym kwetiapinę jest CYP 3A4, a w znacznie mniejszym zakresie w jej metabolizmie bierze udział CYP 2D6. Palenie tytoniu nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny. W tabeli 2 zamieszczono porównanie metabolizmu kwetiapiny do metabolizmu innych LPP.

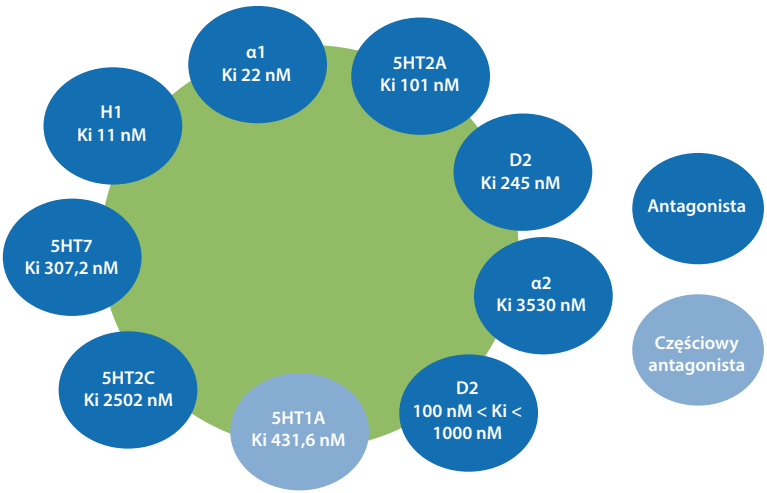
TABELA 2

Metabolizm wątrobowy leków przeciwpsychotycznych

	Enzymy wątrobowe blokowane przez lek przeciwpsychotyczny	**Enzymy, dla których lek przeciwpsychotyczny jest substratem**
Amisulpryd	–	Eliminacja przez nerki
Arypiprazol	–	**2D6** / 3A4
Asenapina	(1A2, 2D6)	**1A2**, 3A4, 2D6, UGT
Brekpiprazol		**2D6 /** 3A4
Fenotiazyny	2D6/ 1A2	2D6 / 1A2
Haloperydol	2D6	2D6/ 3A4/ 1A2
Kariprazyna	(2d6, 3a4)	
Kwetiapina	–	**3A4 /** 2D6
Klozapina	(2D6)	**1A2/** 3A4/ 2D6/ 2C19/ UGT
Lurazydon	–	**3A4**
Olanzapina	–	**1A2/**2D6/ 2C19/UGT
Rysperydon	2D6	**2D6/3A4**
Sertindol	–	2D6/3A4
Sulpiryd	–	Eliminacja przez nerki
Ziprazydon	–	3A4/1A2

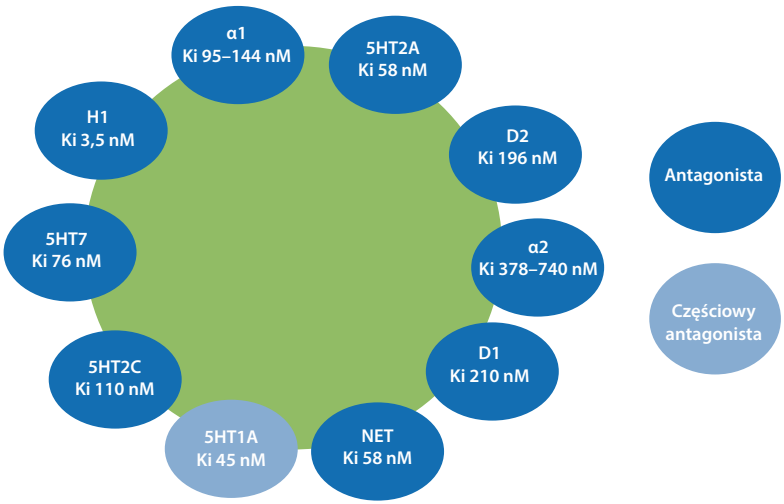
WŁAŚCIWOŚCI
farmakodynamiczne

Kwetiapina odznacza się wieloreceptorowym, multipotencjalnym działaniem, którego profil wykazuje znaczną odmienność w porównaniu z większością LPP. Szeroki zakres schorzeń, wobec których wykazano skuteczność terapii kwetiapiną, wynika z jej działania obejmującego przekaźnictwo dopaminergiczne, noradrenergiczne i serotoninergiczne. Efekty leczenia kwetiapiną są po części mediowane przez główny aktywny metabolit jej przemiany – norkwetiapinę, która wykazuje odmienny od kwetiapiny profil uchwytu na receptorach i odpowiada po części za jej skuteczność kliniczną. Profil receptorowy kwetiapiny i norkwetiapiny został przedstawiony graficznie na rycinach 1 i 2.



RYCINA 1

Właściwości farmakodynamiczne kwetiapiny.



RYCINA 2

Właściwości farmakodynamiczne norkwetiapiny.

UKŁAD DOPAMINERGICZNY I NORADRENERGICZNY

Nie tylko kwetiapina, lecz także norkwetiapina wykazują umiarkowane powinowactwo do receptorów D2 układu limbicznego (100 nM < Ki < 1000 nM), co stanowi podstawowy mechanizm warunkujący działanie przeciwpsychotyczne. Jak dowodzą badania pozytronowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography*, PET), kwetiapinę cechuje szybka dysocjacja od receptorów D2, z czym wiąże się ich niska następcza up-regulacja. Dzięki temu jej potencjał wywoływania działań niepożądanych w postaci parkinsonizmu polekowego, późnych diskinez czy innych objawów pozapiramidowych (*extrapyramidal symptoms*, EPS), jest niezwykle mały i mniejszy niż większości pozostałych LPP, ale zarazem konieczne jest stosowanie odpowiednio wysokich dawek leku celem uzyskania skuteczności przeciwwytwórczej. Obrazowanie PET wykonane u chorych ze schizofrenią dowiodło ponadto, że wiązanie receptorów D2 przez kwetiapinę występowało u osób, które przyjmowały lek w dawce 450 i 750 mg/dobę w odsetku, odpowiednio, 30 i 41, natomiast gdy badani otrzymywali dawki leku mniejsze niż 450 mg/dobę, nie uwidaczniano kwetiapiny na receptorach D2. Sugeruje to istotną rolę norkwetiapiny w mediowaniu działania przeciwpsychotycznego, zwłaszcza w przypadku stosowania niższych dawek leku. Serotonina wywiera hamujący wpływ na przekaźnictwo szlaków dopaminergicznych, poprzez agonistyczny wpływ na receptory 5HT2A. W efekcie kwetiapina i norkwetiapina, będące antagonistami receptorów 5HT2A, torują (wzmagają) przekaźnictwo dopaminergiczne szlaków:

- nigrostriatalnego i guzkowo-lejkowego, których hamowanie jest przyczyną odpowiednio: EPS i hiperprolaktynemii (hPRL);
- mezokortykalnego, w obrębie którego inhibicja w korze przedczołowej i hipokampie wiąże się z negatywnymi objawami schizofrenii oraz symptomami depresji, związanymi z neurotransmisją dopaminergiczną: anhedonią, amotywacją, obniżonym napędem psychoruchowym, wycofaniem społecznym i zaburzeniami funkcji poznawczych.

Dotychczas nie wykazano istotnego klinicznie powinowactwa do receptorów GABA dla kwetiapiny lub norkwetiapiny, jednak blokada receptorów 5HT2C, za pośrednictwem GABA-ergicznych interneuronów pnia mózgu skutkuje wzmożeniem neurotransmisji dopaminergicznej szlakami mezokortykalnymi.

Kolejnym elementem aktywności klinicznej kwetiapiny jest blokada NET (*norepinephirine transport*, transporter noradrenaliny) pompy wychwytu zwrotnego noradrenaliny (i częściowo dopaminy) przez norkwetiapinę. Powinowactwo norkwetiapiny do tego transportera jest porównywalne do takich leków wykazujących skuteczność wobec objawów depresji, jak: duloksetyna, imipramina, amitryptylina, nortryptylina. Z kolei kwetiapina nie wykazuje takiego wpływu i nie wiąże się z NET. W badaniu posługującym się metodą obrazowania PET u chorych w epizodzie dużej depresji w przebiegu depresji nawracającej lub choroby dwubiegunowej obserwowano istotną zależność między wysyceniem NET okolicy podwzgórza po 2 tygodniach przyjmowania kwetiapiny XR a poprawą objawową, mierzoną w 7. tygodniu terapii za pomocą Skali Oceny Depresji Montgomery–Åsberg (*Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS). Kolejnym – obok blokady NET oraz receptorów serotoninowych 5HT2C i 5HT2A mechanizmem mogącym warunkować skuteczność kwetiapiny w zakresie redukcji nasilenia objawów depresyjnych i negatywnych jest blokada presynaptycznych receptorów alfa-2 zarówno przez norkwetiapinę, jak i (w mniejszym stopniu) przez kwetiapinę, skutkująca nasileniem transmisji noradrenergicznej.

UKŁAD SEROTONINERGICZNY

Receptory serotoninowe pośredniczące w zwiększaniu przekaźnictwa dopaminergicznego opisano powyżej. Kwetiapina działa również bezpośrednio na układ serotoninergiczny, promując jego aktywność. I kwetiapina, i norkwetiapina wykazują agonistyczny wpływ na receptory 5-HT1A – zarówno autoreceptory zlokalizowane presynaptycznie na neuronach jąder szwu, ograniczające uwalnianie serotoniny, jak i te ulokowane na błonach postsynaptycznych neuronów układu limbicznego i kory mózgu, regulujące funkcjonowanie zależne od przekaźnictwa serotoninowego, przy czym powinowactwo norkwetiapiny do receptorów 5HT1A jest ok. 10-krotnie większe niż kwetiapiny i osiąga poziom porównywalny do leków anksjolitycznych (buspiron, gepiron). Agonizm wobec receptorów 5HT1A w połączeniu z antagonizmem w stosunku do receptorów 5HT7, a także w powiązaniu z blokadą receptorów 5HT2A i 5HT2C prowadzą do torowania przekaźnictwa serotoninergicznego szlaków wychodzących z jąder szwu w kierunku hipokampu, jąder podstawy, podwzgórza i kory mezolimbicznej, warunkując dodatkowo nie tylko działanie przeciwdepresyjne, lecz także efektywność kwetiapiny w leczeniu lęku uogólnionego i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. Wymienione mechanizmy są podobne do tych obserwowanych w przypadku działania niektórych leków przeciwdepresyjnych – np. wortioksetyny (5HT7, 5HT1A) lub agomelatyny (5HT2C) (tab. 3).

TABELA 3

Profil receptorowy kwetiapiny i norkwetiapiny na tle wybranych LPP

Receptor / Lek	D2 Ki	5HT1A Ki	5HT2A Ki	5HT2C Ki	5HT7 Ki	NET Ki	Alfa-1 Ki	Alfa-2 Ki	M2 Ki	M3 Ki	H1 Ki
Amisulpryd	1,3	> 10 000	2000	> 10 000	bd.	bd.	7100	1600	bd.	bd.	> 10 000
Arypiprazol	0,7	5,5	8,7	22	9,6	~1000	26	74	3510	4677	30
Brekspiprazol	0,3	0,12	0,47	bd	< 5	bd.	3,8	< 1	bd.	bd.	19
Haloperydol	4	1202	53	> 10 000	377,2	~1000	17	600	> 10 000	> 10 000	260
Iloperydon	6,3	168	5,6	14	112	bd.	4,7	0,59	3311	> 10 000	437
Kariprazyna	0,5	2,6	18,8	134	111	bd.	155	bd	>10 000	bd.	23,2
Klozapina	210	160	2,59	4,8	17,9	~1000	6,8	158	204	32	3,1
Kwetiapina	770	431,6	101	2502	307,2	bd.	22	3530	630	> 10 000	11
Lurazydon	1	6,4	0,5	> 10 000	0,495	bd.	> 10 000	11	> 10 000	bd.	> 10 000
Norkwetiapina	196	45	58	110	76	bd.	95–144	378–740	453	23	3,5
Olanzapina	20	610	1,5	4,1	105,4	~10 000	44	280	622	105	0,1
Paliperydon	2,8	480	1,2	48	2,7	bd.	10	80	> 10 000	> 10 000	3,4
Rysperydon	3,8	190	0,1	32	6,6	~10 000	2,7	8	> 10 000	> 10 000	5,2
Sertindol	2,7	2200	0,14	6	28	bd.	3,9	190	bd.	2693	440
Ziprazydon	4,8	3,4	0,4	1,3	6,62	10	10	154	> 3000	> 10 000	4,6

Ki – stężenie danej substancji w nanomolach, w którym dochodzi do wysycenia odpowiednich receptorów w 50% (im silniejsze powinowactwo leku do danego receptora, tym niższa wartość Ki).

Źródło: opracowano na podstawie: Solmi i wsp. 2017; Maeda i wsp. 2014; Roth i wsp. 2004; Kroeze i wsp. 2003; Gray i Roth 2007; Jaeschke i wsp. 2016.

PROFIL RECEPTOROWY A DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Zarówno kwetiapina, jak i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów histaminowych H1, oddziałują na nie antagonistycznie, przy czym norkwetiapina wywiera znacznie silniejszy efekt. Następstwami blokady H1 mogą być: senność, zwiększenie apetytu oraz wzrost masy ciała. Ponadto przypuszcza się, że na wzrost wagi ma istotny wpływ blokowanie receptorów 5HT2C. Norkwetiapina wielokrotnie silniej niż kwetiapina blokuje receptory muskarynowe M1, M3, M5, najprawdopodobniej w głównej mierze odpowiadając za takie możliwe atropinopodobne działania niepożądane, jak: suchość błon śluzowych, rozszerzenie źrenic, niewyraźne widzenie, zaparcia, wzrost ciśnienia śródgałkowego, tachykardia i utrudnienie oddawania moczu. Należy jednak podkreślić, że aktywność antycholinergiczna kwetiapiny i norkwetiapiny jest znacząco mniejsza niż w przypadku takich LPP, jak olanzapina, klozapina czy fenotiazyny. Antagonizm kwetiapiny i norkwetiapiny wobec receptora alfa-1 skutkuje wzrostem ryzyka ortostatycznych spadków ciśnienia krwi. Zastosowanie leku w formie XR pozwala ograniczyć prawdopodobieństwo ich wystąpienia, w dużej mierze zapobiega bowiem nagłym wzrostom stężenia leku, kiedy to ryzyko hipotonii ortostatycznej gwałtownie się zwiększa.

Zarówno kwetiapina, jak i norkwetiapina wykazują zdolność do blokady kanałów hERG w komórkach ludzkich w warunkach *in vitro*. Kanały hERG odpowiadają za szybki prostujący odkomórkowy prąd potasowy (I_{Kr}), a ich hamowanie wiąże się z wydłużeniem odstępu QT. Niedawno opublikowana praca Menga i wsp. (2019) wskazuje na prawdopodobnie istotną rolę agonizmu kwetiapiny wobec zlokalizowanych w jądrze komórkowym receptorów PXR, prowadzącego do nasilonej ekspresji transportera lipidowego NPC1L1 w enterocytach i wzrostu wchłaniania tłuszczów w przewodzie pokarmowym. Mechanizm ten hipotetycznie może odpowiadać za związane z leczeniem kwetiapiną (ale też inhibitorami proteaz, ryfampicyną, cyklosporyną) ryzyko wystąpienia dyslipidemii i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ryzyko powikłań w zakresie przewodnictwa oraz niekorzystnych zmian metabolicznych w przebiegu terapii kwetiapiną w porównaniu z innymi LPP omówiono na następnych stronach.

DZIAŁANIA niepożądane

Tolerancja terapii kwetiapiną była przedmiotem licznych badań oraz porównań z innymi LPP.

Jak wykazano w badaniach Lamberta i wsp. (2006) oraz Kanby i wsp. (2019), działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną mają przeważnie niewielkie lub umiarkowane nasilenie, najczęściej są to:

- senność;
- nadmierne uspokojenie;
- ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi;
- zawroty głowy;
- nudności;
- agitacja;
- suchość w ustach;
- wzrost masy ciała.

Lek ten charakteryzuje natomiast wyjątkowo niski, w odniesieniu do innych LPP, potencjał wywoływania EPS oraz hiperprolaktynemii. Opisane przez Clayton i wsp. (2014) badania grupy 1797 chorych z rozpoznaniem MDD wykazały też, że kwetiapina XR w dawkach 50/150/300 mg/dobę charakteryzuje się porównywalnym z placebo wpływem na funkcje seksualne.

W metaanalizie przeprowadzonej przez Leuchta i wsp. (2013), która objęła dane 43 049 chorych z rozpoznaniem schizofrenii leczonych 15 różnymi LPP, iloraz szans (*odds ratio*, OR) przerwania terapii, w porównaniu z placebo, zawierał się w przedziale: od najmniejszego dla zastosowania amisulprydu – 0,43 (0,32–0,57) do największego dla terapii haloperydolem – 0,8 (0,71–0,9), natomiast dla otrzymywania kwetiapiny wyniósł 0,61 (0,51–0,72) i był porównywalny z OR w przypadku arypiprazolu – 0,61 (0,51–0,72), czy rysperydonu – 0,53 (0,46–0,60). W porównaniu bezpośrednim ryzyko przerwania terapii kwetiapiną było istotnie statystycznie większe niż w trakcie leczenia amisulprydem: OR = 0,7 (0,51–0,95), lub olanzapiną: OR = 0,76 (0,63–0,91), i mniejsze niż w przypadku zastosowania haloperydolu: OR = 1,32 (1,11–1,57).

Ryzyko wystąpienia EPS w tracie terapii kwetiapiną było porównywalne z placebo: OR = 1,01 (0,68–1,44), oraz istotnie statystycznie mniejsze niż w przypadku zastosowania: haloperydolu: OR = 0,21

(0,14–0,31), lurazydonu: OR = 0,43 (0,24–0,71), rysperydonu: OR = 0,49 (0,32–0,73), czy paliperydonu: OR = 0,58 (0,32–0,97).

Terapia kwetiapiną wiązała się ze znaczącym wzrostem masy ciała częściej niż w przypadku zastosowania placebo: OR = –0,43 (od –0,53 do –0,34), haloperydolu: OR = –0,34 (od –0,46 do –0,24), ziprazydonu: OR = –0,33 (od –0,48 do –0,19), lurazydonu: OR = –0,33 (od –0,48 do –0,19), arypiprazolu: OR = –0,26 (od –0,41 do –0,12), czy amisulprydu: OR = –0,23 (od –0,41 do –0,07). Ryzyko wzrostu masy ciała w przebiegu terapii kwetiapiną było porównywalne z tym, które występowało w przebiegu leczenia rysperydonem lub paliperydonem oraz mniejsze niż w przypadku olanzapiny: OR = –0,31 (od –0,41 do –0,20).

W badaniach obejmujących pacjentów otrzymujących kwetiapinę ryzyko hiperprolaktynemii było porównywalne z placebo i niższe niż u osób otrzymujących ziprazydon: OR = –0,30 (od –0,59 do –0,01), lurazydon: OR = –0,39 (od –0,67 do –0,11), haloperydol: OR = –0,75 (od –0,96 do –0,55), rysperydon: OR = –1,28 (od –1,50 do –1,06), czy paliperydon: OR = –1,35 (od –1,62 do –1,07).

Przyjmowanie kwetiapiny w odniesieniu do otrzymywania placebo wiązało się z umiarkowanym (w zestawieniu z innymi LPP) wzrostem ryzyka sedacji: OR = 3,76 (2,68–5,19). Kiedy porównano prawdopodobieństwo pojawienia się u chorych sedacji przy stosowaniu chlorpromazyny czy klozapiny w porównaniu z kwetiapiną, było ono istotnie statystycznie większe dla obydwu wymienionych leków, przy czym OR wynosiły, odpowiednio, 2,05 (1,21–3,3) i 2,39 (1,21–4,25). Natomiast kwetiapina okazała się być lekiem powodującym sedację istotnie częściej niż amisulpryd: OR = 2,90 (1,44–5,35), paliperydon: OR = 2,83 (1,57–4,76), sertindol: OR = 2,66 (1,35–4,77), arypiprazol: OR = 2,20 (1,14–3,80), czy rysperydon: OR = 1,56 (1,06–2,22).

W artykule Huttona i wsp. (2015) opisującym wyniki leczenia 2259 chorych ze schizofrenią, w okresie pierwszych 12 tygodni terapii oceniano częstość poważnych zdarzeń niepożądanych (*serious adverse events*, SAE). Odnotowano, że w grupie osób przyjmujących kwetiapinę IR ryzyko SAE było porównywalne z tym cechującym grupę otrzymującą placebo, natomiast gdy zestawiono te grupy chorych, oceniając ryzyko względne (*relative risk*, RR) jakiegokolwiek działania niepożądanego, wykazano, że było ono niewiele, jednak znamiennie statystycznie wyższe wśród pacjentów leczonych kwetiapiną i wynosiło RR = 1,14 (1,06–1,22). Chorzy przyjmujący lek byli w istotnie wyższym stopniu, niż osoby otrzymujące placebo, narażeni na wzrost masy ciała (≥ 7% wyjściowej masy ciała) oraz senność/sedację, przy czym RR wyniosło odpowiednio 2,988 (2,048–4,362) i 2,818

(1,963–4,047). Grupy chorych otrzymujących kwetiapinę IR bądź placebo były w podobnym stopniu narażone na EPS, akatyzję oraz potrzebę stosowania leków celem ich zniesienia lub na przerwanie leczenia z jakiegokolwiek powodu.

Kishi i wsp. (2019) analizowali wyniki siedmiu podwójnie zaślepionych RCT z grupą kontrolną otrzymującą placebo trwających 8 tygodni, w których uczestniczyło 3267 pacjentów z diagnozą choroby dwubiegunowej. Wykazali, że chorych przyjmujących kwetiapinę IR w dawce 300 lub 600 mg/dobę bądź lek w formie XR w dawce 300 mg/dobę cechowało istotnie większe ryzyko EPS, suchości w jamie ustnej, senności, zaparć i wzrostu masy ciała niż osoby otrzymujące placebo. Stosowanie leku w formie XR w dawce 300 mg/dobę, w porównaniu z zażywaniem formy IR w tej samej dawce, istotnie częściej wiązało się działaniem niepożądanym w postaci zmęczenia (wszystkie podane wyniki cechowała znamienność statystyczna). Nie wykazano odmienności w zakresie częstości przerywania leczenia z jakiejkolwiek przyczyny lub z powodu działań niepożądanych, występowania zmiany fazy, zachowań samobójczych, EPS, suchości w ustach, zawrotów głowy, senności, zmęczenia, zaparć czy przyrostu masy ciała (≥ 7% wyjściowej masy ciała), gdy zestawiono chorych leczonych kwetiapiną XR w dawce 300 mg/dobę i IR w dawce 600 mg/dobę.

Sieciowa metaanaliza autorstwa Zhou i wsp. (2015), zestawiająca dane z 18 RCT, opisujących 4422 chorych z rozpoznaniem depresji opornej na leczenie, u których wdrożono LPP, dowiodła istotnie statystycznie większej od placebo skuteczności stosowanych w standardowej dawce kwetiapiny, arypiprazolu, rysperydonu i olanzapiny w ograniczeniu nasilenia objawów. Pacjenci przyjmujący kwetiapinę znamiennie częściej niż chorzy otrzymujący rysperydon czy placebo przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych, przede wszystkim sedacji.

W artykule Zhou i wsp. (2019) przeanalizowano zestawione dane z 20 RCT, obejmujących 790 osoby z rozpoznaniem zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego opornego na leczenie SSRI, u których zastosowano augmentację leczenia LPP, w tym arypiprazolem, rysperydonem, kwetiapiną, olanzapiną, haloperydolem lub paliperydonem w okresie 4–16 tygodni. Leczenie kwetiapiną, w odniesieniu do przyjmowania placebo, wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą objawową, ale też wyższym ryzykiem przerwania terapii: OR = 3,45 (95% CI, 1,04–11,11). Natomiast praca Zhou i wsp. (2018) podsumowująca dane z 34 RCT, obejmujących 1216 uczestników, weryfikująca skuteczność potencjalizacji leczenia zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego LPP, ale też lekami z grupy przeciwpadaczkowych, stabilizujących nastrój,

glutamatergicznymi lub memantyną, potwierdziła znamienną statystycznie wyższość efektywności działania kwetiapiny w odniesieniu do placebo, z kolei prawdopodobieństwo przerwania terapii z dowolnego powodu lub z uwagi na działania niepożądane było porównywalne zarówno z placebo, jak i innymi badanymi lekami.

Podsumowując powyższe informacje, można stwierdzić, że terapia kwetiapiną cechuje się stosunkowo wysokim bezpieczeństwem w zestawieniu z innymi LPP. Przyjmowanie kwetiapiny, w porównaniu z otrzymywaniem innych LPP, wiąże się z relatywnie wysokim ryzykiem wystąpienia sedacji, natomiast lek ten cechują niezwykle niski na tle innych LPP potencjał wywoływania EPS i hiperprolaktynemii oraz stosunkowo nieduże ryzyko wydłużenia odstępu QTc. Prawdopodobieństwo wywołania zaburzeń funkcji seksualnych w przypadku leczenia kwetiapiną nie odbiega istotnie od tego związanego z przyjmowaniem placebo. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną mają na ogół niewielkie lub umiarkowane nasilenie. Częstość przerwania terapii z ich przyczyny albo z jakiegokolwiek innego powodu nie odbiega istotnie od tej charakteryzującej stosowanie innych LPP w grupach chorych z rozpoznaniami psychoz z kręgu schizofrenii bądź choroby dwubiegunowej, natomiast wśród chorych z diagnozą depresji lub zaburzenia obsesyjno-kompusyjnego nieco częściej dochodzi do zakończenia leczenia z wymienionych przyczyn.

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII
w wybranych grupach pacjentów

OSOBY STARSZE

W opublikowanej przez Mautsa i wsp. (2015) metaanalizie bazy danych medycznych 90 786 weteranów w wieku ponad 65 lat z nowym rozpoznaniem otępienia oceniano bezpieczeństwo wdrożenia terapii LPP, w okresie 180 dni leczenia, określając odsetek zgonów oraz liczbę pacjentów, których poddanie leczeniu wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych (*number needed to harm*, NNH). Gdy porównano osoby otrzymujące LPP z pacjentami, którzy ich nie stosowali, zaobserwowano, że odsetek zgonów był większy w grupie otrzymującej LPP. Wśród przyjmujących haloperydol był on najwyższy i osiągnął poziom 3,8 (95% CI; 1,0–6,6; $p < 0,01$), w przypadku otrzymujących rysperydon sięgał 3,7 (2,2–5,3; $p < 0,01$), w sytuacji stosowania olanzapiny – 2,5, (0,3–4,7; $p = 0,02$), natomiast najmniejszy odsetek zgonów

cechował grupę chorych leczonych kwetiapiną i wynosił 2,0 (0,7–3,3; $p < 0,01$). Gdy zestawiono pacjentów nieotrzymujących LPP z osobami leczonymi haloperydolem, rysperydonem, olanzapiną lub kwetiapiną, NNH wyniosły odpowiednio: 26, 27, 40, 50. W bezpośrednim porównaniu leczenia rysperydonem bądź olanzapiną z terapią kwetiapiną oraz przy uwzględnieniu wpływu zmiennych demograficznych, charakterystyki klinicznej i dawki przyjmowanego leku, chorych przyjmujących dwa pierwsze leki, w zestawieniu z leczeniem kwetiapiną, cechowało większe ryzyko zgonu, odpowiednio o: 1,7% (0,6–2,8%; $p = 0,003$) i 1,5% (0,02–3,0%; $p = 0,047$). Dane te sugerują, że w sytuacji konieczności stosowania LPP w wieku podeszłym kwetiapina należy do opcji terapeutycznych obarczonych najmniejszym ryzykiem poważnych powikłań.

KOBIETY W CIĄŻY I KARMIĄCE PIERSIĄ

Zastosowanie leku przeciwpsychotycznego w okresie ciąży zawsze musi się wiązać z oceną ryzyka i korzyści, jakie może przynieść ta interwencja. W ostatnich latach przybywa danych świadczących o tym, że w przypadku kobiet z chorobą afektywną dwubiegunową czy schizofrenią zyski wynikające z kontynuacji leczenia często przewyższają ryzyko uszkodzenia płodu i zaburzeń przebiegu ciąży, związane z przyjmowaniem LPP.

W prospektywnej obserwacji prowadzonej przez Cohena i wsp. (2018) uzyskano dane medyczne 152 kobiet otrzymujących w I trymestrze ciąży kwetiapinę oraz 205 ciężarnych nieprzyjmujących w okresie ciąży atypowych LPP. Wśród grupy 155 niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone kwetiapiną częstość wystąpienia wad wrodzonych wyniosła 1,3%, natomiast wśród 210 dzieci kobiet nienarażonych na LPP odsetek ten był równy 1,4. Z kolei w pracy Ennis i Damkiera (2015) sumującej dane dotyczące ciężarnych leczonych w I trymestrze ciąży: olanzapiną – 1090, kwetiapiną – 443, rysperydonem – 432, arypiprazolem – 100, ryzyko wystąpienia u dzieci wad wrodzonych, w porównaniu z tym charakteryzującym populację ogólną, było najmniejsze i porównywalne z populacją ogólną w przypadku terapii olanzapiną bądź kwetiapiną, nieco wyższe, gdy kobiety przyjmowały arypiprazol, i najwyższe, gdy otrzymywały rysperydon; OR wyniosły odpowiednio: 1,0 (0,7–1,4), 1,0 (0,6–1,7), 1,4 (0,5–3,1), 1,5 (0,9–2,2). Można zatem stwierdzić, że zgodnie z dostępnymi na obecną chwilę dowodami naukowymi kwetiapina jest lekiem względnie bezpiecznym dla kobiet w ciąży.

Ryzyko rozwoju cukrzycy ciężarnych i nieprawidłowości gospodarki lipidowej omówiono poniżej, w podrozdziale dotyczącym prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń metabolicznych związanego z terapią kwetiapiną. Z uwagi na zmiany dystrybucji i metabolizmu leku, wynikające z fizjologicznych następstw ciąży, konieczne mogą być modyfikacje dawkowania kwetiapiny zarówno w okresie ciąży, jak i po jej zakończeniu. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne odnośnie do postępowania u ciężarnych z zaburzeniami afektywnymi rekomenduje terapię kwetiapiną w przypadku epizodów: depresji, hipomanii, manii, stanów mieszanych, jak również w leczeniu depresji poporodowej. Ponadto, z uwagi na niewielki stopień przenikania kwetiapiny do mleka matki oraz dostępne dowody braku działań niepożądanych u niemowląt karmionych mlekiem matek przyjmujących ten lek, nie ma bezwzględnych przeciwwskazań, by kobieta otrzymująca kwetiapinę karmiła piersią.

CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA

Zastosowanie kwetiapiny u osób obciążonych chorobami układu krążenia wiąże się z niewielkim ryzykiem działań niepożądanych. Niemniej jednak lek ten, poza spadkami ciśnienia, może powodować wydłużenie odstępu QTc, na co szczególnie narażone są osoby starsze, przyjmujące też inne leki (zwłaszcza o potencjale wydłużania QTc – tab. 4), oraz te, u których wartość QTc przed rozpoczęciem leczenia była wysoka. Jak wynika z wcześniej przytaczanych metaanaliz przeprowadzonych przez Leuchta i wsp. (2013, 2017), ryzyko wydłużenia odstępu QT w przebiegu terapii kwetiapiną jest większe w porównaniu z placebo i terapią lurazydonem, porównywalne z leczeniem olanzapiną czy rysperydonem i istotnie statystycznie mniejsze niż w przypadku zastosowania iloperydonu, ziprazydonu lub sertindolu.

W metaanalizie Salva i wsp. (2016) zsumowano dane dwóch kohort (740 306 osobo-lat) oraz 2557 przypadków chorych leczonych LPP i 17670 niestosujących leków z tej grupy. Oszacowany przez autorów iloraz szans nagłej śmierci sercowej (*sudden cardiac death*, SCD) dla terapii kwetiapiną był najniższy wśród analizowanych leków. Wartości OR w sytuacji przyjmowania LPP wyniosły odpowiednio: dla kwetiapiny – 1,72 (95% CI: 1,33–2,23), dla olanzapiny – 2,04 (1,52–2,74), dla haloperydolu – 2,97 (1,59–5,54), dla rysperydonu – 3,04 (2,39–3,86), dla klozapiny – 3,67 (1,94–6,94), i najwięcej dla tiorydazyny – 4,58 (2,09–10,05). Analizy metaregresji wskazały, że odmienności ilorazu szans SCD występujące między różnymi LPP były istotnie (43%) związane z potencjałem blokowania przez te leki kanału potasowego hERG, odpowiadającego za szybki dokomórkowy wpływ jonów potasu

warunkujący repolaryzację, podczas gdy inne zmienne odpowiadały za mniej więcej 2% heterogenności ryzyka SCD.

TABELA 4

Wybrane leki zwiększające ryzyko wydłużenia odstępu QTc

Grupa leków	Nazwa leku	Grupa leków	Nazwa leku
Leki stosowane w anestezjologii	Propofol Sewofluran	Leki przeciwdepresyjne	**Citalopram** **Escitalopram** Fluoksetyna Maprotylina Sertralina Trazodon **Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne** Wenlafaksyna
Leki przeciwarytmiczne	**Amiodaron** **Chinidyna** **Dyzopiramid** **Dofetylid** **Flekainid** **Ibutylid** **Prokainamid** **Sotalol**		
Antybiotyki	**Azytromycyna** **Ciprofloksacyna** **Erytromycyna** **Klarytromycyna** Klofazymina Klotrimazol **Lewofloksacyna** **Moksyfloksacyna** Metronidazol Norfloksacyna Ofloksacyna Telawancyna Terlitromycyna	Leki przeciwwymiotne	**Ondansetron** Dolasetron **Dromperydon** Palonosetron
		Leki przeciwmalaryczne	**Chlorochina** **Halofantryna** **Hydrochinidyna** Hydroksychlorochina Lumefantryna
Leki przeciwwirusowe	**Amantydyna** Efawirenz Foskarnet Lopinawir Rylpirwiryna Rytonawir Sakwinawir Telaprewir	Leki przeciwpsychotyczne	Amisulpryd Arypiprazol Asenapina **Chlorpromazyna** Flupentyksol **Haloperydol** Iloperydon Klozapina **Lewomepromazyna** Olanzapina **Pimozyd** Rysperydon **Sertindol** **Sulpiryd** Tiaprid

CD. TABELI 4

Grupa leków	Nazwa leku	Grupa leków	Nazwa leku
Leki moczopędne	Furosemid Indapamid Hydrochlortiazyd		**Tiorydazyna** Ziprazydon Zotepina Zuklopentyksol
Leki opioidowe	Buprenorfina Hydrokodon Lewometadyl **Metadon** Nalokson Tramadol		
Leki przeciwgrzybicze	Amfoterycyna B **Flukonazol** Itrakonazol Posakonazol Worykonazol	Leki stabilizujące nastrój	Lit
		Inhibitory cholinesterazy	**Donepezyl** Galantamina Memantyna
Leki o działaniu przeciwpłytkowym	**Cilostazol**	Leki hamujące działanie pompy protonowej	Ezomeprazol Lanzoprazol Omeprazol Pantoprazol
Miorelaksanty	**Papaweryna** Terodylina Tyzanidyna Walbenazyna	Leki przeciwhistaminowe	Astemizol **Cymetydyna** Difenhydramina Famotydyna **Hydroksyzyna** Prometazyna **Terfenadyna**
Leki stosowane w zaburzeniach motoryki przewodu pokarmowego	**Cyzapryd** Loperamid Metoklopramid		
Leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego	Izradypina Lacydypina Nikardypina	Leki opioidowe	Buprenorfina Hydrokodon Lewometadyl Metadon Nalokson Tramadol
Inhibitory 5'fosfodiesterazy	Wardenafil		
Antagoniści kanałów alfa-2	Lofeksydyna		
Leki stosowane w leczeniu ADHD	Atomoksetyna	Leki przeciwpadaczkowe	Ezygabina Felbamat Fentyoina

CD. TABELI 4

Grupa leków	Nazwa leku	Grupa leków	Nazwa leku
Leki stosowane w leczeniu choroby niedokrwiennej serca	Iwabradyna	Leczenie choroby Huntingtona	Tetrabenazyna
Leczenie stwardnienia rozsianego		Siponimod	

* Nie uwzględniono leków stosowanych w terapii chorób nowotworowych i endokrynologicznych.

Źródło: opracowano na podstawie: Tisdale 2016; www.crediblemeds.org; www.sads.org.uk/doberugs-to-avoid/

ZABURZENIA METABOLICZNE

Podobnie jak w przypadku istotnej części typowych i atypowych LPP, leczenie kwetiapiną wiąże się z ryzykiem wystąpienia składowych zespołu metabolicznego (*metabolic syndrome*, MetS), czyli zaburzeń profilu lipidowego, kontroli glikemii, wzrostu ciśnienia tętniczego krwi lub masy ciała, z otyłością centralną, zwiększając wśród chorych ryzyko pojawienia się chorób układu krążenia.

Celem oceny prawdopodobieństwa wystąpienia składowych MetS związanego ze stosowaniem atypowych LPP Vázquez-Bourgon i wsp. (2018) przeprowadzili prospektywne badanie obejmujące 165 chorych z rozpoznaniem psychozy nieafektywnej, nieleczonych wcześniej LPP, których parametry metaboliczne oceniano po roku od wdrożenia terapii. Zestawiając dane pacjentów leczonych kwetiapiną, ziprazydonem lub arypiprazolem w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (*intention to treat*, ITT), nie wykazano, aby chorych przyjmujących kwetiapinę, ziprazydon bądź arypiprazol cechowało istotnie statystycznie odmienne prawdopodobieństwo wzrostu: masy ciała, wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI), całkowitego stężenia cholesterolu bądź frakcji LDL (*low density lipoprotein* – lipoproteina małej gęstości), czy triglicerydów w surowicy lub wskaźnika triglicerydy/frakcja HDL (*high density lipoprotein* – lipoproteina dużej gęstości) cholesterolu, jednak dla całej badanej grupy obserwowano niekorzystne zmiany wymienionych parametrów.

Z kolei Zhang i Lan (2015) opisali badanie, którym objęto 150 chorych w pierwszym epizodzie schizofrenii, porównując wpływ 8 tygodni leczenia olanzapiną, kwetiapiną lub arypiprazolem na

parametry metaboliczne. Obserwowano, że wzrost stężenia triglicerydóworaz spadek stężenia frakcji HDL cholesterolu były większe wśród chorych leczonych olanzapiną i kwetiapiną niż wśród przyjmujących arypiprazol. Istotny statystycznie wzrost stężenia glukozy w surowicy na czczo odnotowano tylko w grupie leczonej olanzapiną.

W pracy Carr i wsp. (2016) skorzystano z bazy danych 403 weteranów przyjmujących kwetiapinę w dawkach poniżej 200 mg/dobę (średnio 116,8 mg/dobę) przez okres średnio 44 miesięcy (od 3 do 180). Obliczenia wskazały, że taka forma farmakoterapii wiązała się z niewielkim, lecz istotnym statystycznie wzrostem (w nawiasach podano wartości uśrednione dla całej grupy): skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (odpowiednio, 1,95 i 1,97 mm Hg), BMI (0,52 kg/m^2), masy ciała (1,88 kg) i stężenia glukozy w surowicy mierzonego na czczo (6,71 mg/dobę/l), natomiast stężenie cholesterolu obniżyło się średnio o 10,06 mg/dobę/l. Z uwagi na brak danych co do innych zmiennych, mogących wpływać na parametry metaboliczne (w tym np. współwystępujących chorób, równocześnie przyjmowanych leków) oraz brak grupy kontrolnej lub porównania z innym LPP, możliwość wnioskowania na podstawie przytoczonych wyżej wyników jest ograniczona. Można jednak przypuszczać, że nawet niewielkie dawki kwetiapiny, stosowane w dłuższym okresie, wiążą się ze wzrostem ryzyka MetS.

Z kolei Osborn i wsp. (2017) opublikowali retrospektywną analizę bazy danych pacjentów z Wielkiej Brytanii korzystających w latach 1995–2011 z podstawowej opieki zdrowotnej, wśród których 18 319 leczono jednym LPP, w tym 5090 rysperydonem, 7797 olanzapiną i 4613 kwetiapiną. Celem autorów było sprawdzenie częstości odnotowywania takich rozpoznań, jak: zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, dusznica bolesna, duży zabieg na tętnicach wieńcowych i rewaskularyzacja, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny. Pierwotnie wyniki zestawienia wskazywały na większe ryzyko sercowo-naczyniowe wśród osób leczonych olanzapiną niż kwetiapiną. Jednakże po przeprowadzeniu analizy dopasowania (*propensity score matching*), służącej ujednoliceniu porównywanych grup uczestników pod względem zmiennych mogących wpływać na efekty końcowe, nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic częstości wyżej wymienionych zdarzeń sercowo-naczyniowych między chorymi otrzymującymi olanzapinę, kwetiapinę czy rysperydon.

Natomiast Montastruc i Palmaro (2015) opisali analizę 94 460 raportów zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii LPP, zgromadzonych na potrzeby bazy danych WHO VigiBase w latach 1994–2013. Dowiodła ona istotnego związku między blokadą receptorów H1 i 5HT2C

a ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 (*diabetes mellitus type 2*, DM2). Lekami, których stosowanie korelowało z największym odsetkiem zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku (*adverse drug related event*, ADR) w postaci DM2 były klozapina i olanzapina, natomiast leczenie kwetiapiną wiązało się z mniejszym prawdopodobieństwem tego ADR.

W pracy B.L. Lamberta i wsp. (2006) opisującej kohortę 15 767 weteranów, u których wdrożono terapię klozapiną, olanzapiną, rysperydonem, kwetiapiną lub haloperydolem, przyjęto osoby leczone haloperydolem jako grupę odniesienia, celem oszacowania ryzyka wystąpienia DM2 w ciągu roku terapii. Odnotowano, że ryzyko wystąpienia DM2 w tym okresie, było porównywalne w przypadku zastosowania rysperydonu, olanzapiny bądź kwetiapiny, natomiast leczenie klozapiną charakteryzowało się znacznie większym prawdopodobieństwem rozpoznania DM2. Hazard względny (*hazard ratio*, HR) tego zdarzenia wyniósł wśród chorych przyjmujących odpowiednio: rysperydon – 1,60 (95% CI: 1,19–2,14), olanzapinę – 1,64 (1,22–2,19), kwetiapinę – 1,67 (1,01–2,76), klozapinę – 2,15 (1,74–2,66). Wtórna analiza wyników z uwzględnieniem potencjalnych czynników modyfikujących, takich jak: wiek, płeć, rasa, status cywilny, równoczesne przyjmowanie leków o działaniu diabetogennym, nie wykazała istotnych różnic między analizowanym LPP z wyjątkiem terapii klozapiną, związanej z istotnie większym ryzykiem wystąpienia DM2. Obserwowano natomiast, że wśród chorych leczonych LPP w wieku poniżej 50 lat ryzyko rozpoznania DM2 było istotnie wyższe niż u osób starszych.

Park i wsp. (2019) weryfikowali również wpływ przyjmowania atypowych LPP przez kobiety w ciąży na ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej (*gestational diabetes mellitus*, GDM). W tym celu wykorzystano dane medyczne 1 543 334 kobiet ciężarnych zgromadzone przez firmę oferującą ubezpieczenie zdrowotne Medicaid, w tym kontynuujących leczenie przeciwpsychotyczne w ciąży, przyjmujących: arypiprazol – 1924, ziprazydon – 672, rysperydon – 1824, kwetiapinę – 4522, olanzapinę – 1425. Ryzyko względne (*relative risk*, RR) rozpoznania GDM u badanych kontynuujących terapię danym LPP w pierwszej połowie ciąży wyniosło dla przyjmowanych leków z tej grupy kolejno: ziprazydon – 0,76 (0,29–2,00), arypiprazol – 0,82 (0,50–1,33), rysperydon – 1,09 (0,70–1,70), kwetiapina – 1,28 (1,01–1,62), olanzapina – 1,61 (1,13–2,29).

Galbally i wsp. (2019) opisali z kolei retrospektywną analizę danych medycznych 539 kobiet z diagnozą chorób psychicznych: psychoz z kręgu schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, dużej depresji, zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, zespołu stresu pourazowego,

lęku napadowego i anoreksji, w tym 181 kobiet, które nie stosowały leków psychotropowych i stanowiły grupę kontrolną, i tych, które w okresie ciąży przyjmowały LPP. Wyniki wskazały, że przyjmowanie przez ciężarne klozapiny, rysperydonu lub kwetiapiny (w dawce przekraczającej 300 mg/dobę) wiązało się ze wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia GDM, przy czym RR tego zdarzenia było wśród badanych leków najniższe w przypadku kwetiapiny – 2,69 (1,10–6,60), w sytuacji przyjmowania rysperydonu wyniosło 3,23 (1,25–8,37), a największe okazało się dla klozapiny – 8,23 (4,55–14,86). Leczenie kwetiapiną w dawce 25–150 mg/dobę nie prowadziło do zwiększenia ryzyka wystąpienia GDM.

Z przedstawionych danych można wnioskować, że leczenie kwetiapiną wiąże się z umiarkowanym (niższym niż w przypadku olanzapiny i klozapiny) ryzykiem pojawienia się składowych zespołu metabolicznego i stosunkowo niskim ryzykiem występowania cukrzycy ciężarnych.

CHOROBY WĄTROBY I HEPATOTOKSYCZNOŚĆ

Jak już opisano, kwetiapina w przeważającej mierze podlega metabolizmowi wątrobowemu, w związku z czym w przypadku niewydolności wątroby jej klirens ulega redukcji o mniej więcej 25%. W efekcie należy rozpoczynać leczenie od dawki 50 mg/dobę i stopniowo zwiększać dawkowanie o 50 mg/dobę, zachowując czujność, czy nie pojawiają się objawy nietolerancji leku. Zastosowanie leku może się wiązać z wystąpieniem wzrostu stężenia transaminaz w surowicy, do którego najczęściej dochodzi ok. 3 tygodni od rozpoczęcia terapii. Wynikom badań laboratoryjnych najczęściej nie towarzyszą inne objawy kliniczne i z reguły dochodzi do samoistnej ich normalizacji mimo kontynuowania leczenia. Dotychczas opisano siedem przypadków hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem kwetiapiny. Jedna pacjentka (lat 77) zmarła z powodu niewydolności wielonarządowej, natomiast wszyscy pozostali pacjenci po przerwaniu przyjmowania leku i zastosowaniu terapii zachowawczej uzyskali normalizację funkcji wątroby.

Morlán-Coarasa i wsp. (2016) przeprowadzili badanie 218 pacjentów uzależnionych od alkoholu, spożywających przynajmniej 10 (mężczyźni) lub 8 (kobiety) jednostek etanolu dziennie, otrzymujących przez 12 tygodni kwetiapinę w formie XR w dawce 400 mg/dobę lub placebo. W grupie osób, które w momencie włączenia do badania cechowało uszkodzenie wątroby (ALT [*alanine transaminase* – aminotransferaza alaninowa] > 40 IU/l), nie zaobserwowano hepatotoksycznego wpływu kwetiapiny. Wśród chorych z początkowo prawidłową

funkcją wątroby, zdefiniowaną jako ALT < 40 IU/L w surowicy, wystąpiły nieliczne nowe przypadki uszkodzenia wątroby w grupie otrzymującej kwetiapinę (7/78 osób), w odsetku porównywalnym z udziałem chorych przyjmujących placebo (9/75 osób). Podsumowując, stosowanie kwetiapiny wiąże się z niskim ryzykiem zaburzenia funkcji wątroby.

PADACZKA

Stosowanie kwetiapiny wiąże się z nieco większym niż przyjmowanie placebo wzrostem częstości występowania niesprowokowanych napadów padaczkowych u osób bez rozpoznania epilepsji. Ponadto kwetiapina jest metabolizowana przez enzym CYP 3A4, przed wdrożeniem terapii należy więc ocenić ryzyko wystąpienia interakcji z niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi (zostały szczegółowo opisane w rozdziale traktującym o interakcjach). Na chwilę obecną dane o wpływie kwetiapiny na próg drgawkowy są ograniczone.

W analizie danych 75 873 uczestników prób klinicznych, autorstwa Alpera i wsp. (2007), obserwowano natomiast duże bezpieczeństwo terapii arypiprazolem, ziprazydonem lub rysperydonem i małe prawdopodobieństwo wystąpienia napadu padaczkowego w efekcie ich zastosowania. Zaleca się zatem, aby w przypadku rozpoznania lub podejrzenia epilepsji w pierwszym rzucie wdrażać leczenie arypiprazolem, ziprazydonem bądź rysperydonem, podczas gdy kwetiapina jest w takiej sytuacji lekiem dalszego wyboru.

CHOROBY NARZĄDU WZROKU

Kwetiapina jest lekiem stosunkowo bezpiecznym w leczeniu chorych z jaskrą, jednak z uwagi na jej antagonistyczne działanie wobec receptorów muskarynowych należy zachować ostrożność, zwłaszcza w przypadku pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym i jaskrą o wąskim lub zamkniętym kącie przesączania.

Osoby cierpiące z powodu poważnych zaburzeń psychicznych cechuje większe ryzyko wystąpienia zaćmy niż charakteryzujące populację ogólną. Na ryzyko to składa się wiele czynników, m.in.: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu czy spożywanie alkoholu, występujące wśród chorych z większą częstością niż przeciętnie w populacji, ale też stosowanie niektórych LPP (chlorpromazyny, tiorydazyny).

Dane co do częstości występowania zaćmy wśród chorych przyjmujących atypowe LPP są nieliczne. Jak opisali Chou i wsp. 2016, niektóre badania przedkliniczne, przeprowadzone na psach rasy beagle, otrzymujących w okresie 6–12 miesięcy kwetiapinę w dawce

odpowiadającej czterokrotności dawki wskazanej dla człowieka, sugerowały, że terapia tym lekiem związana jest ze wzrostem ryzyka pojawienia się zaćmy. Z kolei w próbach przedklinicznych obejmujących małpy, u których stosowano kwetiapinę w dawkowaniu 5-krotnie większym niż zalecane dla ludzi, nie obserwowano wyższej częstości zmętnienia soczewki u badanych zwierząt.

W opisanym w artykule Earleya i Pathaka (2015), randomizowanym, zaślepionym dla badających, wieloośrodkowym RCT oceniano wśród chorych na schizofrenię lub zaburzenie schizoafektywne ryzyko wystąpienia zaćmy związane z terapią kwetiapiną (n = 187) i rysperydonem (n = 188). W okresie dwuletniej obserwacji nie dowiedziono, aby stosowanie kwetiapiny wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia zmętnienia soczewki oka niż przyjmowanie rysperydonu.

W badaniu Chou i wsp. (2016) obejmującym 2144 chorych ze schizofrenią i 2222 osoby zdrowe, stanowiące grupę kontrolną, wykazano, że leczenie kwetiapiną, klozapiną, rysperydonem, paliperydonem, ziprazydonem, olanzapiną, amisulprydem, zotepiną lub arypiprazolem nie było związane ze wzrostem ryzyka pojawienia się zaćmy.

Odmienną kwestią jest wynikające z leczenia kwetiapiną ryzyko powikłań w przebiegu operacji okulistycznych. Prospektywne badanie oceniające ryzyko wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki (*intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) wykazało, że leczenie kwetiapiną było w istotny statystycznie sposób związane z prawdopodobieństwem IFIS. Gdy porównano pacjentów przyjmujących kwetiapinę lub jej nieotrzymujących, OR dla rozpoznania IFIS wyniosło 177,3 (121,9–855,1; $p < 0{,}001$). Istotne jest zatem poinformowanie pacjenta o ryzyku wystąpienia IFIS oraz pouczenie go o konieczności przekazania informacji o przyjmowaniu kwetiapiny opiekującemu się chorym lekarzowi okuliście.

ZMIANY SKÓRNE I REAKCJE ALERGICZNE

Stosowanie kwetiapiny bardzo rzadko prowadzi do zdarzeń niepożądanych związanych z objawami dermatologicznymi. Dostępne są nieliczne opisy przypadków chorych prezentujących zmiany skórne, a u części z nich kwetiapina jest jednym z wielu przyjmowanych leków, trudno więc wnioskować o jej wpływie na pojawienie się danych zmian lub jego braku. Mimo to, jak w sytuacji stosowania każdego leku, należy zachować ostrożność w razie wystąpienia objawów dermatologicznych. Tak jak przypadku przyjmowania większości leków, w przebiegu terapii kwetiapiną może dojść do pojawienia się reakcji alergicznych oraz rumienia wielopostaciowego, jednak zdarza się to bardzo rzadko.

ZABURZENIA HEMATOLOGICZNE

Na chwilę obecną w literaturze dostępne są doniesienia w formie opisów przypadków pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości morfologii krwi w związku z leczeniem kwetiapiną. W literaturze dostępnych jest siedem prac dotyczących chorych, u których w przebiegu leczenia kwetiapiną w monoterapii doszło do wystąpienia leukopenii i neutropenii, jedna pacjentka zmarła z powodu uogólnionej infekcji grzybiczej, natomiast wśród pozostałych chorych przerwanie przyjmowania kwetiapiny doprowadziło do normalizacji obrazu krwi. Ponadto opisano trzy przypadki wystąpienia zakrzepowej plamicy małopłytkowej u pacjentów otrzymujących kwetiapinę – objawy ustępowały po odstawieniu leku i terapii glikokortykosteroidami bądź plazmaferezą.

Podsumowując, terapia kwetiapiną wiąże się z niskim (oraz znacząco niższym niż w przypadku klozapiny, olanzapiny czy fenotiazyn) ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości obrazu krwi, który należy jednak okresowo monitorować.

NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Jak opisano w podrozdziale dotyczącym farmakokinetyki kwetiapiny, w przypadku zaburzenia funkcji nerek klirens tego leku obniża się o mniej więcej 25%, leczenie należy więc rozpoczynać od dawki 50 mg/dobę i zwiększać ją o 50 mg/dobę, modyfikując dawkowanie w zależności od odpowiedzi terapeutycznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

BEZDECH SENNY

Freudenmann i wsp. (2008) opisali dwa przypadki pacjentów z bezdechem sennym, u których zastosowanie kwetiapiny (jedna pacjentka przyjęła równocześnie lorazepam) doprowadziło do zaburzeń oddychania. W przypadku pierwszej pacjentki doszło do niewydolności oddechowej z koniecznością intubacji i wentylacji mechanicznej, natomiast u drugiego chorego pojawiały się epizody duszności z towarzyszącą dezorientacją i pobudzeniem psychoruchowym. W obydwu sytuacjach odstawienie kwetiapiny wiązało się z ustąpieniem zaburzeń oddychania.

Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez Khazaie i wsp. (2018) wśród 40 pacjentów z rozpoznaniem bezsenności paradoksalnej, leczonych przez 8 tygodni olanzapiną (n = 11), rysperydonem (n = 16) lub kwetiapiną (n = 13), obserwowano istotne statystycznie podniesienie wartości wskaźnika bezdech/spłycenie oddechu, między pomiarami

wykonanymi w momencie włączenia do badania i po 8 tygodniach jego trwania. Ponadto w grupie osób przyjmujących kwetiapinę wskaźnik bezdechów był istotnie wyższy po ukończeniu 8 tygodni terapii niż na jej początku. W żadnej z grup chorych otrzymujących LPP nie odnotowano istotnego wzrostu masy ciała, BMI czy obwodu szyi.

Ze względu na wyżej wymienione uwarunkowania terapię kwetiapiną u chorych z zespołem bezdechu sennego należy podejmować z zachowaniem dużej ostrożności jako leczenie dalszego rzutu w razie niepowodzenia terapii innymi LPP, a w przypadku zastosowania tego leku należy monitorować stopnień utlenowania krwi.

TABELA 5

Ryzyko wybranych działań niepożądanych oraz powikłań w przypadku zastosowania LPP w chorobach somatycznych (ryzyko: **niskie**, **średnie**, **wysokie**).

	Schorzenie / sytuacja kliniczna								**Działanie niepożądane**							
	Choroby serca	**Padaczka**	**Jaskra**	**Niewydolność nerek**	**Niewydolność wątroby**	**Choroba Parkinsona**	**Cukrzyca**	**Podeszły wiek**	**Hipotonia ortostatyczna / hipotensja**	**Zaburzenia hematologiczne**	**Objawy antycholinergiczne**	**Wzrost masy ciała**	**EPS**	**Sedacja**	**Hepatotoksyczność**	**Hiperprolaktynemia**
Amisulpryd																
Arypiprazol																
Lurazydon																
Paliperydon																
Olanzapina																
Rysperydon																
Haloperydol																
Fenotiazyny																
Klozapina																
Kwetiapina																
Ziprazydon																

ZATRUCIA kwetiapiną

Kwetiapina stosowana jest coraz częściej, dlatego z biegiem lat rośnie liczba zatruć tym lekiem. Do objawów ostrego zatrucia kwetiapiną należą:

- senność,
- sedacja,
- objawy związane z działaniem antycholinergicznym leku (suchość błon śluzowych, tachykardia, zaparcia, rozszerzenie źrenic, zatrzymanie moczu),
- spadek ciśnienia tętniczego krwi.

Rzadziej pojawiają się:

- śpiączka,
- agitacja,
- niewydolność oddechowa,
- wydłużenie odstępu QT,
- napad padaczkowy.

Podejmując diagnostykę przypadków przypuszczalnej intoksykacji kwetiapiną, należy pamiętać, że po przyjęciu tego leku badanie panelu toksykologicznego moczu może dawać wynik dodatni w próbie na obecność trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych.

Zatrucie kwetiapiną w połączeniu z innym lekami, zwłaszcza prowadzącymi do depresji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) np. bezodiazepinami, wiąże się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa ciężkiego przebiegu intoksykacji, w porównaniu z przyjęciem jedynie samej kwetiapiny. W badaniu Isbistera i Duffulla (2009), analizującym przypadki 286 zgłoszeń na oddział toksykologii (176 osób) z powodu zatrucia kwetiapiną (nie doprecyzowano formy leku), opisano, że najczęstszymi objawami intoksykacji prezentowanymi przez pacjentów były: depresja OUN (48%) i tachykardia (67%), a wydłużenie odstępu QT dotyczyło jedynie 8,4% leczonych i nie zaobserwowano istotnych zaburzeń rytmu serca; natomiast jeden z pacjentów zmarł w przebiegu niewydolności oddechowej. Odsetek chorych, w terapii których konieczne były intubacja i mechaniczne wspomaganie oddechu, był różny wśród osób, które przyjęły odmienne dawki kwetiapiny. Pacjenci, którzy przyjęli lek w dawce 2, 5, 10 lub 20 mg, wymagali

respiratoroterapii w odpowiednio 10, 22, 37 i 55% przypadków. W związku z tym ważne jest, aby oceniając ryzyko związane z przyjęciem nadmiernej dawki kwetiapiny, dopytać chorego lub osoby towarzyszące o ilość spożytego leku oraz możliwość przyjęcia także innych substancji.

Retrospektywna analiza autorstwa Taylor i Graudinsa (2018) objęła dane 210 pacjentów leczonych z powodu 256 przypadków zatrucia kwetiapiną. Po wyodrębnieniu 66 sytuacji, w których kwetiapina była jedynym lekiem o działaniu sedującym przyjętym przez pacjenta, wykazano, że w przypadku zażycia leku w formie IR średni czas do osiągnięcia najniższej punktacji w skali oceny przytomności *Glasgow Coma Scale* (GCS) wynosił 3,8 godziny, natomiast po spożyciu leku w formie XR najniższy wynik GCS odnotowywano po średnio 7 godzinach ($p < 0,001$). Ponadto zatrucia lekiem w formie IR i XR istotnie różniły liczby godzin: do osiągnięcia przez lek największego stężenia w surowicy, wynoszące średnio 2,5 i 9 godzin ($p = 0,01$), przy czym najwyższe wartości wyniosły kolejno 5 i 12 godzin; do ustąpienia sedującego działania leku, odpowiednio: 12 i 20 godzin ($p < 0,05$); przez którą wymagali mechanicznej wentylacji, kolejno: 17 i 47 godzin ($p = 0,04$).

Nelson i wsp. (2014) opisali analizę amerykańskiej bazy danych, gromadzącej informacje o zatruciach, która skupiła dane z raportów dotyczących 962 222 pacjentów leczonych z powodu zatrucia 48 różnymi lekami, w tym kwetiapiną, przy czym w badaniu uwzględniono tylko przypadki intoksykacji jedną substancją. Zidentyfikowano 87 748 zatruć kwetiapiną, w tym 22 467 o stopniu umiarkowanym (97% chorych podlegało hospitalizacji, jednak ich życie nie było zagrożone i nie ponieśli trwałego uszczerbku na zdrowiu), 3544 – o stopniu ciężkim (związanych z objawami narażenia życia lub trwałym uszczerbkiem na zdrowiu), natomiast w 83 przypadkach zatrucie doprowadziło do zgonu pacjenta. Wskaźnik śmiertelności (liczba zgonów/10 000) w przypadku intoksykacji kwetiapiną wyniósł 7,59 i osiągnął najwyższą wartość wśród badanych atypowych LPP, w przypadku zatruć pozostałymi LPP odnotowano odpowiednio wartości: 6,09 – dla olanzapiny, 5,62 – dla ziprazydonu, 2,45 – dla rysperydonu, oraz 0,00 – dla lurazydonu i arypiprazolu.

Podsumowując, chorych zgłaszających potencjalne zatrucie kwetiapiną należy kierować do leczenia na oddziale toksykologii lub innym zapewniającym obserwację oraz intensywną opiekę medyczną, jednak gdy czas od podanego momentu przekracza w przypadku przyjęcia leku w formie IR 5 godzin, a w formie XR 12 godzin oraz nie obserwuje się wymienionych wyżej objawów sedacji czy cholinolitycznego działania leku, najprawdopodobniej możliwe jest wykluczenie istotnej klinicznie intoksykacji kwetiapiną.

Piotr Wierzbiński

Możliwości zastosowania kwetiapiny w psychiatrii

Pierwotne założenie w pracy nad kwetiapiną było takie, by stworzyć cząsteczkę strukturalnie podobną do klozapiny, która byłaby bezpieczniejsza w stosowaniu, ale miałaby podobny profil receptorowy i również wiązałaby się z dość dobrą efektywnością. Kwetiapina została więc zarejestrowana do leczenia schizofrenii, miała oddziaływać na objawy pozytywne, negatywne i afektywne, nie powodując przy tym istotnie nasilonych działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych. Z biegiem lat okazało się jednak, że rozbudowany profil receptorowy oraz duża rola w mechanizmie działania norkwetiapiny, głównego metabolitu kwetiapiny, spowodowały, że kwetiapinę zaczęto badać również jako lek stosowany w chorobie afektywnej dwubiegunowej, chorobie jednobiegunowej, w zaburzeniach lękowych oraz w zaburzeniach zachowania w przebiegu zespołów otępiennych.

KWETIAPINA i schizofrenia

Wczesne badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny w schizofrenii pokazały, że jest to lek istotnie lepszy od placebo w redukcji objawów pozytywnych i negatywnych, jak również objawów depresyjnych u pacjentów cierpiących z powodu schizofrenii. Działanie kwetiapiny różniło się od placebo pod koniec 1. tygodnia przyjmowania leku. Skuteczność leku potwierdzono w wielu badaniach kontrolowanych. Jednak w początkowym okresie istnienia leku na rynku, w badaniach porównujących efektywność kwetiapiny i innych LPP, można było zauważyć, że stosowano niezbyt duże dawki leku. Oscylowały one bowiem na poziomie 150–300 mg/dobę. Późniejsze badania oceniające kwetiapinę w większych dawkach (do 800 mg/dobę) potwierdziły, że lek może być porównywany pod względem efektywności z haloperydolem, powodując przy tym mniej objawów

niepożądanych w zakresie hiperprolaktynemii oraz objawów pozapiramidowych. W tabeli 6 przedstawiono ekwiwalentne dawki leków przeciwpsychotycznych (Taylor i wsp. 2018).

TABELA 6

Ekwiwalentne dawki leków przeciwpsychotycznych II generacji

Lek	Orientacyjna dawka ekwiwalentna leku [mg]
Amisulpryd	400
Arypiprazol	15
Kariprazyna	3
Lurazydon	74
Olanzapina	10
Paliperydon LAI	75–100 na miesiąc
Kwetiapina	300
Rysperydon	3
Ziprazydon	80

Źródło: Taylor i wsp. 2018.

W badaniu CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) oceniającym skuteczność leków przeciwpsychotycznych najlepiej wypadła olanzapina, ale była jednocześnie jedynym dodawkowanym LPP. Średnia dawka olanzapiny wynosiła 20 mg/dobę, kwetiapina była stosowana w średniej dawce dobowej 543,4 mg, a rysperydon – 4 mg. W leczeniu podtrzymującym schizofrenii kwetiapina jest wykorzystywana od dawna. W badaniu porównującym kwetiapinę podawaną w postaci doustnej w dawce średniej 493 mg/dobę do haloperydolu w postaci o przedłużonym uwalnianiu stosowanie kwetiapiny wiązało się z mniejszym odsetkiem sztywności pozapiramidowej oraz akatyzji, przy podobnej skuteczności w zapobieganiu nawrotom i istotnej poprawie w zakresie objawów negatywnych (badanie open-label, Nasrallah i wsp. 2002).

W dużym naturalistycznym, prospektywnym, 6-miesięcznym badaniu na ponad 5800 pacjentach oceniającym kwetiapinę na tle haloperydolu, olanzapiny i rysperydonu wykazano, że kwetiapina ma porównywalną skuteczność do haloperydolu, ale jest mniej efektywna niż olanzapina i rysperydon. Średnia dawka kwetiapiny wynosiła jednak 200 mg/dobę wyjściowo, natomiast po 6 miesiącach lek był dawkowany na poziomie 300 mg/dobę.

W metaanalizie Leuchta z 2019 r. efektywność leków przeciwpsychotycznych okazała się porównywalna. Kwetiapina jest podobnie skuteczna do arypiprazolu, rysperydonu, haloperydolu, a nieco mniej efektywna niż olanzapina, amisulpryd i klozapina, będąca najskuteczniejszym LPP. Stosowanie kwetiapiny u pacjentów w stabilnym stanie przez rok powoduje 41% nawrotów w porównaniu z 79% w przypadku placebo (Chen i wsp. 2010).

Porównania badań bezpośrednich nie wykazały również istotnych statystycznie różnic między lekami przeciwpsychotycznymi II generacji a kwetiapiną. Niemniej jednak różnice między lekami uwidoczniają się, jeśli wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa i występowanie poszczególnych działań niepożądanych (Huhn i wsp. 2019; Oh i wsp. 2015).

Z uwagi na swój mechanizm działania i profil receptorowy kwetiapina wydaje się właściwszą opcją terapeutyczną w określonych sytuacjach klinicznych. O wyborze danego leku przeciwpsychotycznego decyduje dominująca symptomatologia, którą reprezentuje pacjent. Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP) w swoich rekomendacjach sugeruje, że kwetiapina powinna być stosowana u pacjentów chorych na schizofrenię z uporczywymi zaburzeniami nastroju. Również u osób z podwójnym rozpoznaniem schizofrenii i nadużywania lub uzależnienia od alkoholu i kannabinoidów kwetiapina powinna być neuroleptykiem pierwszego wyboru (obok olanzapiny i rysperydonu).

Ponadto kwetiapina może być zalecana u pacjentów z wywiadem wykazującym objawy pozapiramidowe po innych lekach albo prezentujących dyskinezy. Również chorzy na schizofrenię z hiperprolaktynemią odniosą korzyść z zastosowania kwetiapiny (Hasan i wsp. 2015).

KWETIAPINA w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Kwetiapina zarówno w postaci szybko uwalniającej się, jak i ta o przedłużonym uwalnianiu wykazuje udokumentowane działanie w leczeniu epizodów depresji oraz epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, a także jest efektywnym lekiem w przypadku zapobiegania nawrotom w zaburzeniu dwubiegunowym.

Wszystkie badania pokazują, że kwetiapina w monoterapii jest wyraźnie skuteczniejsza od placebo w leczeniu epizodów maniakalnych. W politerapii z lekami normotymicznymi kwetiapina również

wykazywała istotną przewagę w porównaniu z terapią samym lekiem stabilizującym nastrój (Sachs i wsp. 2004; Vieta i wsp. 2005).

W epizodzie maniakalnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej kwetiapina w porównaniu z litem i haloperydolem okazała się podobnie skuteczna w zakresie dawek 400–800 mg/dobę, choć różniła się działaniami niepożądanymi, co wynika z profilu receptorowego leku. Zapobiegała również pojawieniu się nawrotów kolejnych epizodów maniakalnych (Bowden i wsp. 2005; McIntyre i wsp. 2005). W połączeniu z litem lub kwasem walproinowym kwetiapina wykazuje efektywność i jest dobrze tolerowana (Yatham i wsp. 2004).

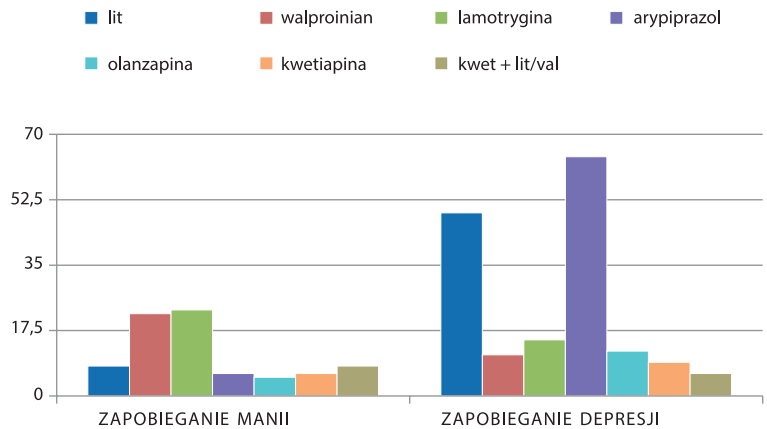
Depresja w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych jest stanem klinicznym, który trwa dłużej niż epizody maniakalne i w miarę trwania choroby okresy, w których pacjent jest depresyjny, ulegają wydłużeniu. Depresja dwubiegunowa ma nieco odmienną symptomatologię niż depresja jednobiegunowa. Leczenie depresji dwubiegunowej to również wyzwanie terapeutyczne. Kontrowersje na tym obszarze wynikają z dyskusyjnego faktu stosowania leków przeciwdepresyjnych w terapii tej postaci depresji. Kwetiapina w depresji dwubiegunowej zaczyna działać dość szybko, statystycznie istotnie odseparowuje od placebo po mniej więcej tygodniu stosowania leku. Mechanizm, który za to odpowiada, wynika z działania norkwetiapiny – metabolitu kwetiapiny, który swoim profilem receptorowym działania hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny, będąc przy tym antagonistą receptora 5HT2 oraz częściowym agonistą receptora 5HT1A. Ponadto kwetiapina i norkwetiapina wywierają wpływ na receptory muskarynowe oraz na stężenie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor,* BDNF) w hipokampie, co również potencjalnie odpowiada za efekt przeciwdepresyjny, biorąc pod uwagę szereg badań pokazujących spadek stężenia BDNF w hipokampie w zaburzeniach depresyjnych.

Kwetiapina była ocenia w wielu badaniach i wykazała się istotną efektywnością w depresji dwubiegunowej. W monoterapii dowiedziono jej efektywności w słynnych badaniach BOLDER I i BOLDER II. Dawki 300 i 600 mg/dobę okazały się skuteczniejsze od placebo, odpowiedź terapeutyczna wynosiła 55% w przypadku kwetiapiny dla obu dawek, w porównaniu z 36% dla grupy z placebo (Calabrese i wsp. 2005; Thase i wsp. 2006).

Kolejnymi badaniami były EMBOLDEN I oraz EMBOLDEN II. W badaniu EMBOLDEN I porównywano lit z placebo u 802 pacjentów z depresją dwubiegunową. W EMBOLDEN II porównywano kwetiapinę z paroksetyną oraz placebo na grupie 740 pacjentów z depresją

dwubiegunową. W przypadku EMBOLDEN I kwetiapina w dawkach 300 i 600 mg/dobę była znacznie bardziej efektywna niż placebo. Obie te dawki cechowały się podobną skutecznością. W badaniu EMBOLDEN II kwetiapina była znacznie bardziej efektywna niż placebo, natomiast paroksetyna w dawce 20 mg/dobę nie różniła się od niego skutecznością. Ponadto długoterminowe stosowanie kwetiapiny w przypadku zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I i typu II zmniejszało częstość pojawiania się nawrotów depresji (McElroy i wsp. 2010; Young i wsp. 2010, 2014).

Na rycinie 3 przedstawiono efektywność leków zarówno przeciwpsychotycznych, jak i stabilizatorów nastroju w zapobieganiu manii i depresji w chorobie dwubiegunowej. Posłużono się tutaj użytecznym wskaźnikiem określającym efektywność danego leku, jakim jest NNT (*number needed to treat*). Definiuje się go jako liczbę pacjentów, których należy poddać określonej procedurze terapeutycznej przez określony czas, aby zapobiec jakiemuś niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać korzystny punkt końcowy. Uzyskanie punktu końcowego może być odnoszone do leczenia kontrolnego albo aktywnego komparatora (Ketter i wsp. 2011).



RYCINA 3

NNT dla wybranych leków w zapobieganiu manii i depresji.

Źródło: oprac. na podstawie Ketter i wsp. 2011.

KWETIAPINA w depresji jednobiegunowej

Kwetiapina jest zarejestrowana do leczenia depresji jednobiegunowej w Europie u pacjentów, którzy nie zareagowali na stosowany do tej pory lek przeciwdepresyjny. W Polsce stosowanie kwetiapiny w tym wskazaniu ma charakter *off-label*. Niemniej jednak kwetiapina w depresji jednobiegunowej ma udokumentowaną efektywność. W czasie leczenia zaburzeń depresyjnych jednobiegunowych w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne klinicysta staje przed wyborem zmiany leczenia przeciwdepresyjnego albo zastosowania terapii adiunktywnej. Nie ma mocnych, wystarczających danych jednoznacznie stwierdzających, która strategia terapeutyczna jest bardziej efektywna. Często w przypadku braku lub niewystarczającej odpowiedzi na lek stosuje się zmianę leczenia na lek z innej klasy albo włącza się terapię kombinowaną dwoma lekami przeciwdepresyjnymi lub dodatkowo podaje się lek przeciwpsychotyczny (np. arypiprazol, kwetiapinę) lub lek normotymiczny (np. lamotryginę, lit).

Skoro skuteczność zmiany leków jest porównywalna z augmentacją, to kluczowa powinna być zatem tolerancja oraz określona sytuacja kliniczna, w jakiej znajduje się pacjent. Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (American Psychiatric Association, APA) rekomenduje obie możliwości leczenia, natomiast brytyjski *Narodowy Instytut* Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (*National* Institute for Health and Care Excellence, NICE) w wytycznych z 2017 r. podkreśla, że mało jest przekonujących dowodów na zmianę w obrębie leków przeciwdepresyjnych i bardziej wspieraną opcję stanowi kombinacja leków przeciwdepresyjnych lub dodanie atypowego leku przeciwpsychotycznego, np. kwetiapiny (https://www.nice.org.uk/guidance/GID-CGWAVE0725/documents/draft-guideline).

Zhou i wsp. (2015) w przeglądzie systematycznym i metaanalizie sieciowej obejmującej 48 badań na grupie ponad 6 tysięcy pacjentów wykazali przewagę nad placebo terapii adiunktywnej arypiprazolem, litem, kwetiapiną i trijodotyroniną, przy czym arypiprazol i kwetiapina były bardziej efektywne niż lit i hormony tarczycy. Zastosowanie atypowych LPP w adiunktywnej terapii depresji uzyskuje, jak się wydaje, najbardziej zgodne wyniki badań, dowodzące skuteczności takiego postępowania. Szereg niezależnych metaanaliz z ostatnich lat pokazuje istotnie większą efektywność terapii adiunktywnej arypiprazolem, kwetiapiną, rysperydonem i olanzapiną w porównaniu z placebo w leczeniu depresji jednobiegunowej. Przy czym wielkość efektu (*effect size*, ES) takiego postępowania ocenia się jako małą do umiarkowanej

(Komossa i wsp. 2010; Nelson i Papakostas 2009; Spielmans i wsp. 2013; Wen i wsp. 2014; Zhou i wsp. 2015).

W monoterapii depresji jednobiegunowej kwetiapina również była oceniana w szeregu badań. W badaniu 8-tygodniowym Weislera i wsp. (2009) na grupie 723 pacjentów lek ten stosowany w dawkach 50, 150 i 300 mg okazał się bardziej skuteczny niż placebo. Na kwetiapinę zareagowało 45% pacjentów w porównaniu z 30-procentową odpowiedzią na placebo. Efekt leku widoczny był dość szybko, po 4 dniach, co nie dziwi, biorąc pod uwagę receptorowy mechanizm jego działania. Cuttler i wsp. (2009) w 8-tygodniowym badaniu porównującym kwetiapinę z duloksetyną wykazali wyższy odsetek remisji w grupie pacjentów przyjmujących 300 mg kwetiapiny w zestawieniu z placebo. Ponadto kwetiapina w monoterapii okazała się tak samo efektywna jak duloksetyna oraz zmniejszała ryzyko nawrotu o mniej więcej 66% w porównaniu z placebo. W 2011 r. Bortnick i wsp. opublikowali wyniki 10-tygodniowego badania na 310 pacjentach z dużym epizodem depresji leczonych kwetiapiną w dawce 150–300 mg/dobę albo przyjmujących placebo. W grupie pacjentów stosujących kwetiapinę zanotowano 62% odpowiedzi w porównaniu z grupą kontrolną, w której było 48% odpowiedzi. Przerwanie leczenia nastąpiło w większym stopniu w grupie z kwetiapiną niż w grupie z placebo (9 vs. 3%). Co ciekawe, poprawę notowano już od 1. tygodnia stosowania leku, co potwierdza wcześniejsze obserwacje o szybszym początku działania kwetiapiny (Bortnick i wsp. 2011; Cuttler i wsp. 2009; Weisler i wsp. 2009).

Interesującą pracę dotyczącą stosowania LPP przedstawili Duncan i wsp., którzy w 2016 r. opublikowali wyniki badań dotyczących preskrypcji leków przeciwpsychotycznych II generacji w populacji pacjentów prowincji Alberta w latach 2008–2013. W 2008 r. kwetiapinę otrzymało 7,2% pacjentów na 1 tysiąc, a w 2013 r. – 13,3%. Częściej przyjmowały ją kobiety niż mężczyźni. Najczęstszym rozpoznaniem, z powodu którego pacjent otrzymywał kwetiapinę, była diagnoza depresji (56%). Pozostałe wskazania stanowiły zaburzenia dwubiegunowe, zaburzenia lękowe oraz zaburzenia snu (Duncan i wsp. 2016).

Podobne badania dotyczące zmian w zakresie preskrypcji kwetiapiny przeprowadzili badacze z Norwegii. Ocenili oni lata 2004–2015, w których zaobserwowali wzrost stosowania kwetiapiny *off-label*. 60% pacjentów stosujących kwetiapinę w 2015 r. nie poszukiwało zwrotu kosztów za przyjmowany lek z uwagi na stosowanie *off-label*. Jedynie 2,6% pacjentów używało leku z powodu pierwotnego wskazania psychozy (Gjerden i wsp. 2017).

KWETIAPINA
w zaburzeniach lękowych

Podstawę leczenia zaburzeń lękowych stanowią leki przeciwdepresyjne, takie jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Efektywne w zaburzeniach lękowych benzodiazepiny z uwagi na wiele działań niepożądanych i potencjał uzależniający nie powinny być stosowane w sposób przewlekły. Zaburzeniem lękowym spotykanym w praktyce najczęściej jest zespół lęku uogólnionego. Część pacjentów nie w pełni reaguje jednak na stosowane leczenie. Z tego względu wciąż trwa poszukiwanie i identyfikowanie leków wykazujących skuteczność w terapii zaburzeń lękowych. Kwetiapina również była badana w tych zaburzeniach i wykazano jej efektywność. Depping i wsp. (2010) w metaanalizie 11 badań, przeprowadzonych na grupie 4144 pacjentów, porównującej leki przeciwpsychotyczne (olanzapinę, rysperydon i kwetiapinę) z placebo, benzodiazepinami, pregabaliną oraz lekami przeciwdepresyjnymi, wykazali, że tylko kwetiapina z LPP była efektywna w leczeniu lęku uogólnionego. Pacjenci cierpiący z powodu zaburzeń lękowych uogólnionych raportowali istotnie lepsze samopoczucie po kwetiapinie niż po placebo, ale odczuwali też więcej działań niepożądanych. W porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi nie było istotnej różnicy w efektywności kwetiapiny, ale więcej stosujących ją uczestników badania rezygnowało z leczenia z powodu działań niepożądanych, głównie przyrostu masy ciała i sedacji.

Kwetiapinę porównywano również do escitalopramu oraz paroksetyny, często stosowanych leków z grupy SSRI do leczenia zaburzeń lękowych. W badaniach wykorzystywano kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 50, 150 oraz 300 mg/dobę. Interesujący jest fakt, że wyraźną istotną statystycznie poprawę w porównaniu z placebo zanotowano po dawkach dobowych 50 i 150 mg, natomiast nie po zastosowaniu 300 mg leku na dobę. Po 8 tygodniach odnotowano statystycznie istotną poprawę w skali lęku Hamiltona oraz w skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego dla dawek 50 i 150 mg/dobę. Co ciekawe, poprawę odnotowywano już po 1. tygodniu stosowania leku, co wynika z receptorowego mechanizmu działania kwetiapiny. Mechanizm niereceptorowy leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego monoamin odpowiada głównie za odroczony w czasie początek działania. Dawka 300 mg/dobę kwetiapiny powodowała poprawę w zakresie lęku, ale nie dawała dodatkowych korzyści z uwagi na większy odsetek działań niepożądanych (Khan i wsp. 2011). Z kolei Bandelow i wsp. (2010) oceniali kwetiapinę w porównaniu z paroksetyną w monotera-

pii lęku uogólnionego. Zrandomizowano 873 pacjentów, którzy otrzymali kwetiapinę w dobowych dawkach 50 lub 150 mg, paroksetynę oraz placebo. Po 8 tygodniach obserwacji wszystkie stosowane leki spowodowały statystycznie istotną poprawę w skali lęku Hamiltona. Działanie kwetiapiny było widoczne już po 4 dniach leczenia, czego nie obserwowano w przypadku paroksetyny. Częstość remisji była najwyższa dla kwetiapiny w dawce 150 mg/dobę (28,8%, $p < 0,05$) oraz dla paroksetyny (27,2%). W grupie z kwetiapiną najczęstszymi działaniami niepożądanymi były suchość w jamie ustnej, senność, zmęczenie, zawroty głowy i bóle głowy. W przypadku paroksetyny jako najczęstsze działania niepożądane odnotowano bóle głowy, mdłości oraz zawroty głowy. Mimo obiecujących badań dotyczących lęku uogólnionego kwetiapina nie znajduje się jednak w standardach postępowania jako lek pierwszego wyboru. Wydaje się, że dawki wyższe niż 150 mg/dobę w lęku uogólnionym nie działają efektywniej, przy częściej występujących działaniach niepożądanych.

Próby stosowania kwetiapiny podejmowane są również w przypadku zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (*obsessive-compulsive disorder*, OCD). W ogóle stosowanie leków przeciwpsychotycznych w OCD nie jest niczym nowym. Znajdują się one w zaleceniach terapeutycznych szczególnie w odniesieniu do pacjentów, u których wątpliwe jest określenie granicy między natręctwami a urojeniowymi przekonaniami. Augmentacja LPP zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych jest częstą praktyką, szczególnie w przypadku OCD opornych na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi. W OCD badane były rysperydon, arypiprazol, olanzapina i kwetiapina.

W kilku badaniach kontrolowanych oceniano efektywność kwetiapiny jako leku potencjalizującego leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. Uzyskane wyniki nie są jednoznaczne.

Denys i wsp. (2004) podawali kwetiapinę (300 mg/dobę) lub placebo pacjentom już wcześniej przyjmującym leki przeciwdepresyjne blokujące wychwyt zwrotny monoamin. Pacjenci ci nie zareagowali na dwa leki przeciwdepresyjne stosowane w maksymalnie tolerowanych dawkach przez okres 8 tygodni. 40% chorych, którzy otrzymali kwetiapinę, zareagowało na leczenie w porównaniu z 10% pacjentów po placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w przypadku leczenia kwetiapiną były senność, suchość w jamie ustnej, przyrost masy ciała i zawroty głowy.

Podobne badanie polegające na augmentacji kwetiapiną leków przeciwdepresyjnych w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych przeprowadzili Atmaca i wsp. (2002). U pacjentów, którzy nie zareagowali wystarczająco na leki przeciwdepresyjne, zastosowano kwetiapinę

albo placebo. W grupie, która otrzymała kwetiapinę, znacząca poprawa nastąpiła u 64% pacjentów, natomiast nie stwierdzono poprawy w grupie otrzymującej placebo. Odmienne wyniki opublikowali Carey i wsp. (2005), przeprowadzili bowiem badanie, w którym stosowano augmentację leku przeciwdepresyjnego kwetiapiną albo placebo. Zarówno grupa przyjmująca kwetiapinę, jak i grupa z placebo odnotowała istotną poprawę mierzoną w skali *Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS). Dodanie kwetiapiny nie spowodowało jednak istotnej statystycznie poprawy po 6 tygodniach stosowania względem placebo, choć tolerancja kwetiapiny utrzymywała się na dobrym poziomie.

Także w 2005 r. również ukazało się badanie, w którym przez 16 tygodni stosowano kwetiapinę dodaną do leku przeciwdepresyjnego u pacjentów z niepełną odpowiedzią na leki przeciwdepresyjne w przebiegu opornego na leczenia zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. Grupa otrzymująca kwetiapinę uzyskała poprawę o 14% w stosunku do wyjściowego badania w skali Y-BOCS, w porównaniu z 6-procentową poprawą w grupie z placebo. Różnica nie była istotna statystycznie. Warto zauważyć, że grupa pacjentów w tym badaniu nie była zbyt liczna, wynosiła tylko 21 osób (Fineberg i wsp. 2005).

W 2008 r. Kordon i wsp. opublikowali wyniki badania, którym objęto 40 pacjentów (21 mężczyzn i 19 kobiet). Osoby te wcześniej przez co najmniej 12 tygodni były leczone lekiem z grupy SSRI i nie zareagowały na tę terapię. Ocenę stanu klinicznego przeprowadzono za pomocą skali Y-BOCS. W badaniu przez 12 tygodni stosowano kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę lub placebo. Od 6. tygodnia badania dawka była zmienna w zakresie 400–600 mg/dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej. Analiza statystyczna po 12 tygodniach obserwacji nie wykazała przewagi kwetiapiny nad placebo, ponadto obie grupy nie różniły się statystycznie od siebie pod względem zmiany w skali Y-BOCS.

W 2009 r. ukazała się kolejna praca na 76 pacjentach, którzy byli leczeni citalopramem w dawce 60 mg/dobę z powodu OCD. Dawki citalopramu w późniejszych latach z uwagi na ryzyko kardiotoksyczności zostały ograniczone do 40 mg/dobę. Do badania rekrutowano pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali innych leków. U chorych, którzy otrzymywali citalopram, zastosowano kwetiapinę w dawce 300–450 mg/dobę lub placebo. 66 pacjentów ukończyło badanie. Dodanie kwetiapiny okazało się istotnie statystycznie efektywniejsze niż podawanie placebo. Poprawę oceniano skalą Y-BOCS oraz Skalą Ogólnej Oceny Stanu Klinicznego (*Clinical Global Impression Scale*, CGI). Więcej działań niepożądanych stwierdzono w grupie z kwetiapiną. Ośmiu pacjentów w grupie z kwetiapiną i dwóch w grupie z placebo

zrezygnowało z leczenia z powodu działań niepożądanych (Vulink i wsp. 2009).

Podsumowując, należy podkreślić, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych w opornych na leczenie zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych ma uzasadnienie, co wykazano w wielu badaniach. Najwięcej danych w tym zakresie dotyczy rysperydonu i arypiprazolu, natomiast w przypadku kwetiapiny uzyskano niejednoznaczne wyniki badań na ten temat, a grupy badane nie były liczne. Niemniej jednak z powodu swojego korzystnego profilu receptorowego oraz dość dobrej tolerancji (szczególnie w zakresie objawów pozapiramidowych czy hiperprolaktynemii) lek ten wydaje się dość dobrą alternatywą i może być przydatny w niektórych sytuacjach klinicznych, szczególnie u pacjentów z komponentą afektywną, depresyjną oraz działaniami niepożądanymi po innych LPP. Istotny wydaje się tutaj sam fakt potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych przez kwetiapinę, albowiem nie tylko mamy tu do czynienia z hamowaniem receptorów dopaminergicznych oraz serotoninergicznych przez ten lek, lecz także z hamowaniem transportu zwrotnego noradrenaliny, co istotnie poszerza spektrum działania leku, szczególnie jeśli kwetiapinę stosuje się jako augmentację do leku hamującego wychwyt zwrotny serotoniny.

KWETIAPINA w zaburzeniach osobowości

Zaburzenie osobowości typu *borderline* (*borderline personality disorder*, BPD) jest trudnym klinicznie problemem w codziennej praktyce psychiatrycznej. Stosowanie leków w terapii osobowości z pogranicza nie należy do łatwych, głównie z powodu złożoności czynników wywierających wpływ na sam proces farmakoterapii. Przede wszystkim podkreślenia wymaga fakt, że samo działanie leku jest tylko jednym z wielu czynników oddziałujących na efekt stosowanego leczenia. Istotne są również: nastawienie do leku, relacje między pacjentem i lekarzem, dominująca psychopatologia zaburzenia oraz współchorobowość psychiatryczna. Dobór leczenia jest trudny głównie z uwagi na objawy psychopatologiczne, które mogą dominować w przebiegu BPD. Pacjent może prezentować objawy afektywne, mogą też wystąpić u niego przemijające okresy, w których pojawiają się objawy przypominające doznania psychotyczne. Poza tym mogą również występować nadużywanie substancji psychoaktywnych czy zaburzenia odżywiania.

Ta złożoność obrazu psychopatologicznego rodzi problemy z doborem odpowiedniego leczenia farmakologicznego poza oczywiście

odpowiednim postępowaniem psychoterapeutycznym. Postrzeganie zaburzenia osobowości z pogranicza jako pewnego kontinuum powoduje, że w zależności od nasilenia objawów pacjent może „płynnie przesuwać się" na osi od szeroko pojętej normy do określonego zaburzenia psychicznego. Leczenie farmakologiczne będzie zatem konsekwencją określonego profilu symptomatologicznego u danej osoby. Problemem jest również wybór objawów, na które stosujemy dany lek. Fenomenologia jest niekiedy złożona, a same dolegliwości pacjent interpretuje dość subiektywnie. Wydaje się zatem, że właściwa relacja terapeutyczna pozwoli w porozumieniu z pacjentem na wybranie objawów najbardziej inwalidyzujących i zastosowanie wobec nich określonego leku ze względu na jego właściwości farmakologiczne.

Większość leków stosowana jest *off-label*. Badania na ich temat są niejednoznaczne głównie z tego powodu, że w zaburzeniach osobowości z pogranicza bardzo duże znaczenie w leczeniu mają czynniki subiektywne i sama relacja pacjenta z lekarzem. Próbuje się stosować zarówno leki przeciwpsychotyczne, jak i normotymiczne oraz leki przeciwdepresyjne. Badaniom podlegała też kwetiapina.

Villeneuve i wsp. (2005) w przeprowadzonym na grupie 23 pacjentów otwartym badaniu podawali kwetiapinę w dawkach z zakresu 175–400 mg/dobę. Średnia dawka wynosiła 250 mg/dobę. Badacze podkreślali dość dobrą tolerancję leku oraz jej korzystny, istotny statystycznie wpływ na impulsywność, ale również na wrogość i lęk. Znaczącej redukcji uległy ponadto występujące objawy psychotyczne, choć grupa, która prezentowała przejściowe objawy tego typu, liczyła osiem osób.

W 2007 r. podobne wyniki uzyskali Perella i wsp., stosując kwetiapinę u 29 ambulatoryjnych pacjentów z zaburzeniami osobowości *borderline*. Przez 12 tygodni otrzymywali oni średnią dobową dawkę 540 mg (z zakresu 400–800 mg) kwetiapiny, która istotnie zredukowała wrogość oraz podejrzliwość. Warto podkreślić fakt, że ośmioro pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu działań niepożądanych, w tym dwoje z powodu przemijającej trombocytopenii.

Niezbyt dużą grupę osób przebadali również Adityanjee i wsp. (2008). W otwartym badaniu 16 pacjentów przez okres 8 tygodni podawali kwetiapinę w dawkach średnich między 223 a 286 mg/dobę. Oni również odnotowali korzystny wpływ na główne objawy psychopatologiczne (impulsywność, wrogość) przy najczęściej występujących działaniach niepożądanych takich jak senność i zwiększenie apetytu.

Dostępne metaanalizy dotyczące interwencji farmakologicznych w leczeniu zaburzeń osobowości typu *borderline* pokazują, jak dotknięte nimi osoby, które w swoim profilu objawów prezentują

impulsywność, zaburzenia psychotyczne oraz zachowania samobójcze, mogą odnieść najwięcej korzyści z zastosowania leków, głównie atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak kwetiapina, olanzapina, rysperydon czy klozapina. Autorzy podkreślili jednocześnie słabość metodologiczną niektórych doniesień oraz małą liczbę badań randomizowanych (Bellino i wsp. 2008; Grootens i Verkens 2005).

KWETIAPINA i uzależnienia

Farmakoterapia uzależnień może odgrywać pewną rolę w całościowym procesie terapeutycznym. Szczególnie istotnym problemem są pacjenci z podwójnym rozpoznaniem, czyli ci, u których stwierdza się uzależnienie oraz inne zaburzenia psychiczne, np. schizofrenię, depresję, chorobę afektywną dwubiegunową. Również samo uzależnienie może być powodem występowania określonych zaburzeń psychicznych. W przebiegu uzależnienia np. od alkoholu stwierdza się bowiem zespół abstynencyjny, poza tym mogą się pojawić majaczenie albo objawy psychotyczne pod postacią halucynacji czy urojeń. Również w przebiegu uzależnienia od alkoholu mogą wystąpić objawy afektywne będące konsekwencją samego nadużywania alkoholu, a nie współistniejącej choroby psychicznej czy zaburzenia psychicznego.

Kwetiapina była również badana u pacjentów z problemem alkoholowym. Wykazano bowiem, że może ona wzmagać negatywną reakcję na alkohol, choć nie do końca wiadomo, w jakim mechanizmie miałoby się to odbywać. Z pewnością rolę odgrywa tutaj układ dopaminergiczny, który jest zaangażowany w etiopatogenezę uzależnienia od alkoholu. Leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory dopaminergiczne mogą więc teoretycznie redukować głód alkoholowy, wzmagając utrzymanie abstynencji. Poza tym ważna jest też rola układu serotoninergicznego, który wpływa na uwalnianie dopaminy poprzez receptory serotoninowe, co może mieć znaczenie w procesie uzależnienia od alkoholu, a także w etiologii objawów behawioralnych mu towarzyszących. Atypowe LPP mogą odgrywać pewną rolę redukującą spożycie alkoholu głównie z uwagi na działanie zarówno na układ dopaminergiczny, jak i serotoninergiczny (z jednej strony na receptory, z drugiej zaś bezpośrednio hamując wychwyt monoamin). Wiele badań przedklinicznych pokazuje bowiem, że antagonizm wobec receptora 5HT2a może redukować spożycie alkoholu u gryzoni laboratoryjnych (Hutchison i wsp. 2001, 2006; Imperato i Di Chiara 1986; Mereu i wsp. 1984; Modell i wsp. 1993; Noble 1996).

Kampman i wsp. (2007) przeprowadzili badanie z randomizacją (RCT) u osób uzależnionych od alkoholu. 61 pacjentów ambulatoryjnych (33 z typem A i 28 z typem B uzależnienia) zostało włączonych do 12-tygodniowego badania. Pacjenci cechowali się również istotną współchorobowością psychiatryczną – dziewięciu z nich cierpiało na zaburzenia depresyjne, u siedmiu zdiagnozowano dyssocjalną osobowość, a pięciu spełniało kryteria dla zaburzenia stresowego pourazowego. Stosowano u tych osób placebo albo 400 mg/dobę kwetiapiny. 47 pacjentów ukończyło badanie. Analiza wyników pokazała istotną statystycznie redukcję spożycia alkoholu w grupie pacjentów z typem B uzależnienia przyjmujących kwetiapinę w porównaniu z placebo. Warto podkreślić fakt, że pacjenci z typem B uzależnienia piją więcej oraz w tym badaniu byli młodsi wiekiem z większą współchorobowością psychiatryczną. Osoby, które otrzymywały kwetiapinę, miały więcej dni abstynencji oraz znacznie mniej dni „ciężkiego picia". Być może wystąpiły u nich deficyty transmisji serotoninergicznej, dlatego zareagowały na kwetiapinę, która wiąże się z receptorem 5HT2a, antagonizując go. Co ciekawe, nieselektywny antagonista receptorów 5HT2, jakim jest ritanseryna, nie różnił się od placebo w zakresie promowania abstynencji u pacjentów detoksykowanych z powodu alkoholu (Kampman i wsp. 2007; Wiesback i wsp. 1999). Natomiast ondansetron, który jest antagonistą receptorów serotoninowych 5HT3, wykazywał już pewną efektywność u pacjentów z typem B uzależnienia od alkoholu, szczególnie u tych o wczesnym jego początku (Johnson i wsp. 2000).

Marinotti i wsp. (2008) w otwartym badaniu na grupie 28 osób uzależnionych od alkoholu oraz cierpiących z powodu zaburzeń dwubiegunowych wykazali, że stosowanie kwetiapiny przynosi wymierne korzyści. Pacjenci otrzymujący ten lek prezentowali mniejsze spożycie alkoholu oraz mieli mniejsze poczucie głodu. W połączeniu z naltreksonem kwetiapina nie zwiększała jednak skuteczności leczenia, kiedy była stosowana w dawkach z zakresu 25–200 mg/dobę (Guardia i wsp. 2011).

Odmienne wyniki badań zaprezentowali natomiast Brown i wsp. (2014). Wykazali oni na grupie 19 pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I i typu II, depresyjnych lub ze stanami mieszanymi, że kwetiapina nie redukowała konsumpcji alkoholu u tych badanych. Była ona podawana przez 12 tygodni, w dawce 50 mg/dobę jako początkowej, a następnie 100 mg/dobę w 1. tygodniu, 200 mg/dobę w 2. tygodniu, 400 mg/dobę w 3. tygodniu i 600 mg/dobę w 4. tygodniu badania. W zależności od sytuacji klinicznej dopuszczane było wolniejsze nasycanie pacjentów. Do wyników tego badania należy jednak

podchodzić z dużą ostrożnością, co podkreślają również sami badacze w dyskusji na jego temat.

Którzy pacjenci mogą zatem odnieść korzyść ze stosowania kwetiapiny w przypadku uzależnienia? Z pewnością ci, u których poza problemem alkoholowym istnieje drugi istotny problem psychiatryczny, czyli zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Również ci, którzy mają objawy afektywne w przebiegu uzależnienia od alkoholu. Poza tym istotnym problemem wydają się również pacjenci nadużywający nowych środków psychoaktywnych, tzw. dopalaczy, lub od nich uzależnieni. Ta grupa osób wydaje się szczególnie trudna do leczenia farmakologicznego z uwagi na różnorodność związków chemicznych stosowanych celem intoksykacji, które wykazują plejotropowe działanie na wiele układów neuroprzekaźnikowych w mózgu. Problemem jest dobór odpowiednich leków. Kwetiapina w tym przypadku może być ciekawą opcją terapeutyczną z kilku powodów. Po pierwsze, jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, a te u takich pacjentów są preferowane. Po drugie, ma szerokie spektrum receptorowe przy niezbyt nasilonych objawach niepożądanych, są one bowiem możliwe do przewidzenia. Po trzecie, nie powoduje objawów pozapiramidowych, na które często tacy pacjenci są narażeni. Z praktycznego punktu widzenia wydaje się zatem, że kwetiapina może być użyteczna u młodych mężczyzn, z dużą impulsywnością, chwiejnością afektywną i skłonnością do agresji oraz u tych, u których pojawiają się objawy psychotyczne. Leki przeciwpsychotyczne nadal są bowiem stosowane w przypadku agresji z uwagi na ich mechanizm działania – antydopaminergiczny, antyhistaminowy oraz muskarynowy. Kwetiapina wśród wywoływanych działań niepożądanych ma działanie sedatywne i uspokajające, co jest w tych przypadkach wykorzystywane. Zaletą jest duża rozpiętość dawkowania. W interesującym badaniu otwartym Kim i wsp. wykazali, że w leczeniu agresji po urazowym uszkodzeniu mózgu kwetiapina jest skuteczna w średniej dawce 110 mg/dobę (z zakresu 25–300 mg/dobę) (Kim i Bijlani 2006).

Marcin Siwek

Interakcje kwetiapiny z innymi lekami

Ze względu na to, że metabolizm kwetiapiny zachodzi niemal wyłącznie przy udziale izoenzymu 3A4 CYP 450, wszelkie leki i inne substancje, które blokują jego działanie (tab. 7), mogą poprzez hamowanie metabolizmu kwetiapiny prowadzić do wzrostu jej stężenia we krwi, co skutkować będzie ryzykiem wystąpienia i/lub nasilenia związanych z nią działań niepożądanych, a nawet toksyczności (tab. 8). W związku z tym za przeciwwskazane lub wymagające szczególnej ostrożności należy uznać łączenie kwetiapiny z lekami mającymi zdolność do silnej blokady CYP 3A4, takimi jak: niektóre leki antyretrowirusowe, klarytromycyna, erytromycyna, aprepitant, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, a także sok grejpfrutowy. Z kolei łączenie kwetiapiny z istotnymi induktorami CYP 3A4 (tab. 9), zwłaszcza z karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, prowadzić może do znacznego przyspieszenia jej metabolizmu z następczym obniżeniem jej stężenia, co może pociągać za sobą osłabienie, a nawet utratę skuteczności klinicznej (tab. 8). Warto przy tym podkreślić, że w przeciwieństwie do klozapiny i olanzapiny (metabolizowanych w przewadze przez CYP450 1A2) metabolizm kwetiapiny nie podlega indukcji pod wpływem dymu tytoniowego czy marihuanowego.

Sama kwetiapina niezwykle rzadko staje się przyczyną zwiększenia stężenia i pogorszenia tolerancji innych leków, na skutek słabego i z reguły nieistotnego klinicznie hamowania CYP 2D6 (opisano interakcję z metadonem), wpływu na aktywność P-glikoproteiny (warfaryna, metadon), wypierania leku z połączeń z białkami osocza (warfaryna), konkurencji o ten sam izoenzym (warfaryna) czy wpływu na aktywność hydroksylazy epoksydowej (karbamazepina) (tab. 8).

TABELA 7

Najważniejsze inhibitory CYP 3A4 (pogrubionym drukiem zaznaczono leki i substancje będące co najmniej umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP 3A4)

Acetazolamid
Amfoterycyna B
Amiodaron
Amprenawir
Aprepitant
Atazanawir
Atorwastatyna
Bromokryptyna
Brywanib
Buprenorfina
Ciprofloksacyna
Citalopram
Cyklosporyna
Cymetydyna
Danazol
Diazepam
Diltiazem
Doksycyklina
Duloksetyna
Efawirenz
Erlotynib
Erytromycyna
Escitalopram
Flukonazol
Fluoksetyna (ściślej: norfluoksetyna)
Fluwastatyna
Fluwoksamina
Fosamprenawir
Fosaprepitant
Grejpfrut
Haloperydol
Imatynib
Indinawir
Itrakonazol
Iwabradyna
Izoniazyd
Jeżówka purpurowa
Kabergolina
Ketokonazol
Klarytromycyna
Klindamycyna
Klotrimazol
Klozapina
Kratom
Kwas walproinowy
Lanzoprazol
Lewofloksacyna
Linagliptyna
Loperamid
Lopinawir
Lowastatyna
Metadon
Metronidazol
Midazolam
Mifepriston
Mikonazol
Miłorząb japoński
Mirtazapina
Nefazodon
Nelfinawir
Nifedypina
Nilotynib
Nitrendypina
Oksykodon
Olanzapina
Omeprazol
Paroksetyna
Pomelo
Posakonazol
Raloksyfen
Rysperydon
Rytonawir
Salbutamol
Sakwinawir
Sertralina
Symwastatyna
Tamoksyfen
Troleandomycyna
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
Werapamil
Worykonazol
Zafirlukast
Ziprazydon

TABELA 8

Opisane w literaturze oraz potencjalne interakcje kwetiapiny z innymi lekami

Lek łączony z kwetiapiną	Skutki interakcji	Prawdopodobny mechanizm interakcji
Amiodaron	Wzrost ryzyka wydłużenia odstępu QT	Sumowanie działania leków na przewodnictwo
Aprepitant	Ryzyko nawet 11-krotnego wzrostu stężenia kwetiapiny – przypadek nasilonych działań niepożądanych z somnolencją i odwodnieniem	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Armodafinil	Spadek stężenia kwetiapiny o mniej więcej 42% – ryzyko zmniejszenia jej skuteczności	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Atazanawir–rytonawir	Konieczność zachowania ostrożności, powolnego zwiększania dawki kwetiapiny i znaczącej redukcji (nawet 6-krotnie) jej dawki docelowej Wzrost stężenia kwetiapiny i ryzyka działań niepożądanych Przypadki: • nagły wzrost masy ciała • somnolencja–sedacja–konfuzja • śpiączka	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Citalopram/ escitalopram	Możliwość wydłużenia QT Możliwość potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego	Sumowanie się wpływu na QTc Blokada receptorów 5HT2 przez kwetiapinę; działanie noradrenergiczne norkwetiapiny
Duloksetyna	Przypadki zatrzymania moczu Możliwość potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego	Blokada receptorów 5HT2 przez kwetiapinę; działanie noradrenergiczne norkwetiapiny
Dziurawiec zwyczajny	Możliwość osłabienia działania kwetiapiny Opisywano bezsenność, nasilenie lęku	Indukcja CYP 3A4 przez hiperycynę/hiperforynę
Erytromycyna	Wzrost stężenia kwetiapiny i zwiększenie ryzyka działań niepożądanych	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4

CD. TABELI 8

Lek łączony z kwetiapiną	Skutki interakcji	Prawdopodobny mechanizm interakcji
Fenotiazyny	Zwiększenie ryzyka: • sedacji • zaburzeń hematologicznych (granulopenia) • drgawkorodności • hiperglikemii / kwasicy ketonowej • wydłużenia odcinka QTc • hipotonii • efektów antycholinergicznych	Sumowanie się efektów narządowych i receptorowych
Fenytoina	Znaczący spadek stężenia i potencjalne ryzyko zmniejszenia lub utraty skuteczności kwetiapiny Opisano przypadek 24-krotnego wzrostu jej stężenia po nagłym odstawieniu stosowanej łącznie fenytoiny	Indukcja CYP 3A4 przez fenytoinę
Flukonazol	Wzrost stężenia kwetiapiny i zwiększenie ryzyka działań niepożądanych	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Fluoksetyna	Możliwość potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego	Blokada receptorów 5HT2 przez kwetiapinę; działanie noradrenergiczne norkwetiapiny
Fluwoksamina	1,6-krotny wzrost stężenia kwetiapiny i zwiększenie ryzyka działań niepożądanych – konieczność redukcji dawki kwetiapiny	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Itrakonazol	Wzrost stężenia kwetiapiny i zwiększenie ryzyka działań niepożądanych w wyniku hamowania 3A4	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Karambola	Opisywano częstoskurcz zatokowy, komorowe zaburzenia rytmu serca	Prawdopodobnie zahamowanie metabolizmu kwetiapiny
Karbamazepina	Wzrost stężenia neurotoksycznych metabolitów karbamazepiny, zwiększenie ryzyka działań niepożądanych i toksyczności	Wpływ kwetiapiny na oksydazę epoksydową

CD. TABELI 8

Lek łączony z kwetiapiną	Skutki interakcji	Prawdopodobny mechanizm interakcji
	Spadek stężenia kwetiapiny (nawet ponad 80% lub do poziomów nieoznaczalnych) i potencjalne zmniejszenie lub utrata skuteczności w wyniku indukcji izoenzymów CYP 3A4 przez karbamazepinę Opisano przypadek 14-krotnego wzrostu stężenia kwetiapiny po nagłym odstawieniu stosowanej łącznie karbamazepiny	Indukcja CYP 3A4
Ketokonazol	Znaczący (3,35 razy) wzrost stężenia kwetiapiny i zwiększenie ryzyka związanych z nią działań niepożądanych	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Klarytromycyna	Przypadki znaczącego wzrostu stężenia kwetiapiny z objawami: • toksyczności • złośliwego zespołu neuroleptycznego	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Klozapina	Zwiększenie ryzyka: • sedacji • zaburzeń hematologicznych (granulopenia) • drgawkorodności • hiperglikemii / kwasicy ketonowej • wzrostu masy ciała • wydłużenia QTc • hipotonii • efektów antycholinergicznych	Sumowanie się efektów narządowych i receptorowych
Kokaina	Przypadki priapizmu	Blokada receptorów alfa-1 przez kwetiapinę
Kratom (mitragynina)	Przypadek śmiertelnego zatrucia kwetiapiną	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4 Wpływ na P-glikoproteinę (?)
Lamotrygina	Możliwe zmniejszenie stężenia kwetiapiny o mniej więcej 50%	Indukcja glukuronidacji (?)
Leki wydłużające QTc	Zwiększenie ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca	Sumowanie wpływu na przewodnictwo

CD. TABELI 8

Lek łączony z kwetiapiną	Skutki interakcji	Prawdopodobny mechanizm interakcji
Lit	Możliwość nieprawidłowych wskaźników laboratoryjnych czynności tarczycy Możliwość potencjalizacji efektu normotymicznego i przeciwdepresyjnego	Możliwość sumowania się działania generującego hipotyreozę Wiele mechanizmów
Lopinawir–rytonawir	Konieczność zachowania ostrożności, powolnego zwiększania dawki kwetiapiny i znaczącej redukcji (nawet 6-krotnej) jej dawki docelowej Przypadek toksyczności kwetiapiny (ze śpiączką włącznie) na skutek zahamowania jej metabolizmu przez leki antyretrowirusowe	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Lowastatyna	Opisano przypadek patologicznego wydłużenia QTc	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Marihuana	Przypadki priapizmu	Blokada receptorów alfa-1 przez kwetiapinę
Metadon	Ryzyko wzrostu stężenia metadonu i związanych w nim działań niepożądanych na skutek zahamowania jego metabolizmu – dotyczy wolnych metabolizerów CYP2D6 Wydłużenie QTc, zwiększenie ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca	Prawdopodobnie na skutek hamowania CYP2D6 przez kwetiapinę oraz jej ingerencji w działanie p-glikoproteiny
Metamfetamina	Przypadki priapizmu	Blokada receptorów alfa-1 przez kwetiapinę jako czynnik ryzyka priapizmu
Mianseryna	Zwiększenie ryzyka: • sedacji • zaburzeń hematologicznych (granulopenia) • hiperglikemii / kwasicy ketonowej • wzrostu masy ciała • ośrodkowych efektów antycholinergicznych u pacjentów starszych	Sumowanie się efektów receptorowych i narządowych

CD. TABELI 8

Lek łączony z kwetiapiną	Skutki interakcji	Prawdopodobny mechanizm interakcji
Mirtazapina	Zwiększenie ryzyka: • sedacji • wzrostu masy ciała	Sumowanie się efektów receptorowych i narządowych
Olanzapina	Zwiększenie ryzyka: • sedacji • zaburzeń hematologicznych (granulopenia) • drgawkorodności • hiperglikemii / kwasicy ketonowej • wzrostu masy ciała • efektów antycholinergicznych	Sumowanie się efektów receptorowych i narządowych
Paroksetyna	Zespół niespokojnych nóg Możliwość potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego paroksetyny	?
Pregabalina	Przypadek zapisu EEG charakterystycznego dla zespołu Brugadów	?
Rytonawir–atazanawir	Konieczność zachowania ostrożności, powolnego zwiększania dawki kwetiapiny i znaczącej redukcji (nawet 6-krotnej) jej dawki docelowej Wzrost stężenia kwetiapiny i zwiększenie ryzyka działań niepożądanych Przypadki: • nagły wzrost masy ciała • somnolencja–sedacja–konfuzja • śpiączka	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Rytonawir + lopinawir + perfenazyna	Przypadek priapizmu	prawdopodobnie na skutek wzrostu stężenia kwetiapiny i perfenazyny oraz blokady receptorów alfa-1 przez obydwa leki
Rytonawir + lopinawir	Konieczność zachowania ostrożności, powolnego zwiększania dawki kwetiapiny i znaczącej redukcji (nawet 6-krotnej) jej dawki docelowej Przypadek toksyczności kwetiapiny (ze śpiączką włącznie) na skutek zahamowania jej metabolizmu przez leki antyretrowirusowe	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4

CD. TABELI 8

Lek łączony z kwetiapiną	Skutki interakcji	Prawdopodobny mechanizm interakcji
Różeniec górski	Priapizm	Blokada receptorów alfa-1 przez kwetiapinę; wzrost stężenia kwetiapiny na skutek zahamowania jej metabolizmu
Sertralina	Możliwość potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego	Blokada receptorów 5HT2 przez kwetiapinę; działanie noradrenergiczne norkwetiapiny
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Zwiększenie ryzyka: • sedacji • drgawkorodności • hiperglikemii • wzrostu masy ciała • efektów antycholinergicznych	Sumowanie się efektów receptorowych i narządowych
Walproiniany	Możliwość wzrostu stężenia kwetiapiny od kilkunastu do 70% – potencjalne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych (dane sprzeczne) Przypadki delirium u pacjentów z niewydolnością nerek Przypadek odwracalnego parkinsonizmu oraz zaburzeń orientacji i pamięci Przypadek dystonii szyjnej	Hamowanie metabolizmu kwetiapiny na skutek inhibicji CYP 3A4
Warfaryna	Przypadki krwawień, przypadek krwotoku śródmózgowego u pacjenta z otępieniem Wzrost ryzyka krwawień	Prawdopodobnie w wyniku wzrostu stężenia warfaryny na skutek wypierania jej z białkami osocza przez kwetiapinę oraz konkurencji z kwetiapiną o CYP 3A4
Wenlafaksyna	Możliwość potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego	Blokada receptorów 5HT2 przez kwetiapinę; działanie noradrenergiczne norkwetiapiny
Żeń szeń	Przypadki: • somnambulizm • SIADH • złośliwy zespół neuroleptyczny	?

CD. TABELI 8

Lek łączony z kwetiapiną	Skutki interakcji	Prawdopodobny mechanizm interakcji
Żurawina	Przypadki: • nadmierna potliwość, • sedacja • ślinotok • bóle głowy	?
Żywice jonowymienne	Zmniejszenie skuteczności kwetiapiny, konieczne rozdzielenie w czasie przyjmowania leków	Zmniejszenie wchłaniania kwetiapiny

SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*) – zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny.

TABELA 9

Najważniejsze induktory CYP 3A4

Armodafinil	Fenytoina	Omeprazol
Barbiturany	Flukloksacylina	Prednizon
Deksametazon	Karbamazepina	Prymidon
Dziurawiec	Kortyzol	Ryfampicyna
Efawirenz	Melatonina	Topiramat
Etosuksymid	Modafinil	Troglitazon
Fenobarbital	Okskarbazepina	

Poza interakcjami farmakokinetycznymi, ze względu na liczne działania receptorowe, kwetiapina może być elementem korzystnych i niekorzystnych interakcji farmakodynamicznych. W przypadku łączenia jej z innymi lekami wykazującymi zdolność do blokowania receptorów alfa-1 czy lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze krwi może dochodzić do potęgowania efektu hipotonizującego lub wystąpienia hipotonii ortostatycznej. Ze względu na to, że kwetiapina ma właściwości histaminolityczne. Równoczesne stosowanie innych leków blokujących receptor H1 może się wiązać z nasileniem (niepożądanym bądź pożądanym) działania sedatywnego i senności. Podobnego efektu można się spodziewać w sytuacji jednoczesnego stosowania kwetiapiny

i leków z grupy pochodnych benzodiazepiny lub pregabaliny. Kwetiapina może ponadto potęgować działanie leków nasennych i alkoholu. Ze względu na silną blokadę receptorów postsynaptycznych 5HT2, skutkującą m.in. torowaniem przekaźnictwa serotoninowego i dopaminowego oraz działanie noradrenergiczne aktywnego metabolitu (norkwetiapiny), kwetiapina dołączona do leków przeciwdepresyjnych (np. SSRI, SNRI) może potencjalizować ich działanie.

Należy pamiętać o potencjalnym ryzyku sumowania się wpływu kwetiapiny z działaniem innych leków na: układ krwiotwórczy, czynność wątroby, przewodnictwo w mięśniu sercowym, tolerancję glukozy. Wpływ kwetiapiny na wymienione układy i narządy omówiono w osobnym rozdziale.

Piotr Wierzbiński

Kwetiapina w politerapii z lekami przeciwpsychotycznymi

Politerapia lekami przeciwpsychotycznymi w leczeniu schizofrenii jest powszechnie stosowaną praktyką, choć nie do końca mającą umocowanie w twardych dowodach naukowych. Obecnie najwięcej danych o politerapii pochodzi z badań krótkoterminowych. W przeszłości była ona krytykowana głównie za brak ewidentnych dowodów naukowych na takie postępowanie, więcej działań niepożądanych oraz zwiększanie kosztów leczenia. Obecnie politerapia LPP stała się bardziej akceptowalna z punktu widzenia zarówno codziennej praktyki, jak i medycyny akademickiej. Wyniki wielu badań z ostatnich lat pokazują, że w zakresie politerapii nie ma badań typu RCT oraz wysokiej jakości dowodów na skuteczność takiego postępowania. Co prawda Correll i wsp. (2009) w swojej metaanalizie dowiedli, że w niektórych okolicznościach politerapia ma przewagę nad monoterapią w zakresie efektywności leczenia, jednak z uwagi na możliwą nieobiektywność wyników oraz heterogenność badanych grup trudno było badaczom sformułować na tej podstawie zalecenia kliniczne odnośnie do takiego postępowania (Lin 2019; Ortiz-Orendain i wsp. 2017).

Politerapia lekami przeciwpsychotycznymi wynika z wielu czynników, głównie przekonania, że zastosowanie większej liczby leków przełoży się na poprawę efektywności leczenia. Racjonalna politerapia powinna jednak opierać się na właściwej znajomości profilu receptorowego poszczególnych leków, ich powinowactwa do poszczególnych receptorów i możliwych działań niepożądanych. Niekiedy włączenie dodatkowego leku wynika z działań niepożądanych poprzedniego, co skutkuje nasileniem działań niepożądanych obu leków. Bywają również sytuacje, kiedy połączenie LPP powoduje osłabienie ich efektu przeciwpsychotycznego i nasilenie niekorzystnych działań niepożądanych, które przez pacjenta są trudne do zaakceptowania. Politerapia zwykle jest zarezerwowana dla pacjentów „gorzej" się leczących:

którzy nie zareagowali na terapię bądź zareagowali tylko częściowo, którzy przebyli wiele hospitalizacji, cechują się obecnością objawów rezydualnych oraz mają problem ze współpracą. Farmako-epidemiologiczne badanie w 45 szpitalach Belgii, Danii, Francji, Niemiec, Holandii i Szkocji wykazało, że 42,1% pacjentów otrzymywało więcej niż jeden lek przeciwpsychotyczny. Według różnych badań politerapię stosuje nawet do 45% pacjentów leczonych z powodu schizofrenii (Broekema i wsp. 2007).

Szacuje się, że więcej niż 65% chorych przyjmujących klozapinę wcześniej stosowało politerapię. W Szwecji 25% pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi otrzymuje dwa i więcej takich substancji. W grupie wiekowej 45–74 lat ponad 50% chorych ma przepisywane dwa LPP, a pacjenci w podeszłym wieku mają przepisywane leki tego rodzaju istotnie częściej niż osoby młodsze (Bergendal i wsp. 2015).

Badania australijskie obejmujące lata 2006–2015 i realizowane na grupie 519 999 osób z zaburzeniami psychicznymi wykazały, że 51% badanych pacjentów przyjmowało więcej niż jeden lek psychotropowy. To samo badanie ujawniło, że w 2015 r. 7,3% pacjentów stosowało co najmniej dwa LPP (Brett i wsp. 2017).

W badaniach polskich dotyczących politerapii lekami przeciwpsychotycznymi chorych na schizofrenię, przeprowadzonych przez Jaracza i wsp. (2014) na grupie ponad 207 pacjentów wypisywanych z sześciu polskich szpitali psychiatrycznych w okresie wrzesień–grudzień 2011 r., wykazano, że 52,7% pacjentów ma przepisywany jeden lek przeciwpsychotyczny, natomiast 42,5% pacjentów otrzymało dwa takie leki, a 4,8% – trzy. Najczęściej stosowaną kombinacją było połączenie dwóch atypowych LPP (46% pacjentów) lub połączenie leku przeciwpsychotycznego I generacji z lekiem przeciwpsychotycznym II generacji (48%).

Polifarmakoterapia lekami przeciwpsychotycznymi przybiera najczęściej kilka form, takich jak:

- stosowanie różnych leków tej samej klasy (najczęściej w czasie zmiany jednego leku na drugi w postaci tzw. zakładki;
- stosowanie leków z różnych klas w optymalnych dawkach;
- leczenie wspomagające bądź uzupełniające – jeden lek podawany jest w pełnej, optymalnej dawce, drugi zaś w mniejszej, nieterapeutycznej dawce w celu wykorzystania jego niektórych właściwości receptorowych.

Czy zatem w przypadku leków więcej znaczy lepiej?

Oczywiście w politerapii nie zawsze chodzi o wzmocnienie działania przeciwpsychotycznego. Dobór LPP w politerapii powinien być uwarunkowany ich mechanizmem działania, który wynika z profilu receptorowego. Leki o silniejszym powinowactwie do receptora dopaminergicznego będę wypierały leki o mniejszej sile wiązania. Leki przeciwpsychotyczne o słabym powinowactwie do receptora dopaminergicznego wymagają zatem właściwego dawkowania, by uzyskać efekt przeciwpsychotyczny. Klasycznym przykładem jest połączenie olanzapiny z arypiprazolem, dość częste w codziennej praktyce psychiatrycznej. Arypiprazol wypiera olanzapinę z połączenia z receptorem dopaminergicznym D2, ponieważ jest znacznie silniejszym neuroleptykiem, tzn. jego stała powinowactwa do receptora D2 jest mała. Olanzapina działa natomiast na inne receptory (5HT2A, M1, H1), pełniąc funkcję trankwilizującą w tym połączeniu. Główna siła przeciwpsychotyczna w jego ramach opiera się bowiem na arypiprazolu.

Podobnie rzecz się ma w przypadku kwetiapiny, która wydaje się najczęściej niedodawkowywanym lekiem przeciwpsychotycznym w praktyce. Kwetiapina bowiem z uwagi na swoją stałą powinowactwa do receptora dopaminergicznego powinna być stosowana w odpowiedniej dawce, by uwidocznić działanie przeciwpsychotyczne. Z uwagi na słabą inhibicję receptora D2 jej pełne działanie przeciwpsychotyczne czy przeciwmaniakalne staje się widoczne w przypadku dawek 400–800 mg/dobę. Zatem zastosowanie mniejszej dawki kwetiapiny i wskutek tego niemożność osiągnięcia efektu przeciwpsychotycznego sprawiają, że często spotyka się ją w połączeniach z innymi LPP. W małych dawkach kwetiapina na początku działa głównie na receptory histaminowe H1 oraz adrenergiczne alfa-1. Zwiększanie dawki powoduje, że spektrum receptorowe ulega rozszerzeniu. Kwetiapina zaczyna działać na receptory serotoninowe 5HT2A, dopaminergiczne D1 i adrenergiczne alfa-2. W dalszej kolejności przyłączy się do receptora 5HT1A, by następnie zacząć zajmować receptory D2. W przypadku kwetiapiny nie należy również zapominać o jej metabolicie – norkwetiapinie, która jest czynną metabolicznie substancją różniącą się nieco profilem receptorowym od kwetiapiny. Najważniejszą różnicą receptorową jest hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny przez norkwetiapinę, a także silniejsze od kwetiapiny działanie muskarynowe oraz działanie na receptor 5HT2A.

Podobne obserwacje dotyczą klozapiny, którą często się augmentuje innymi lekami, tymczasem twardych dowodów na skuteczność takiego postępowania nie ma zbyt dużo. Pacjenci, którzy otrzymali klozapinę, to przecież osoby, które przyjmowały już szereg innych

leków, w wielu kombinacjach. Tymczasem fenomen klozapiny jako najskuteczniejszego leku przeciwpsychotycznego wciąż jest interesujący. Być może jej efektywność wynika nie tylko z działania na receptor dopaminergiczny, lecz także wpływu na inne receptory głównie serotoninergiczne. Kwetiapina, która została odkryta w 1995 r., była owocem poszukiwań leków podobnych strukturalnie do klozapiny, tylko obarczonych mniejszym ryzykiem istotnych działań niepożądanych, takich jak granulocytopenia, agranulocytoza czy zapalenie mięśnia sercowego.

W tabeli 10 przedstawiono powinowactwo wybranych LPP do niektórych receptorów.

Wydaje się, że kojarzenie leków przeciwpsychotycznych powinno być uwarunkowane profilem receptorowym i komplementarnością leków. Z reguły nie zawsze więcej oznacza lepiej – co wynika z efektu pułapowego albo sufitowego leków przeciwpsychotycznych. Efektem sufitowym określa się bowiem fenomen polegający na tym, że coraz większe dawki leku nie zwiększają efektu leczniczego, natomiast mogą powodować więcej działań niepożądanych. Łączenie dwóch silnych neuroleptyków czy połączenie dwóch LPP o niskim powinowactwie do receptora D2, ale o szerokim spektrum receptorowym, może spowodować nasilenie działań niepożądanych przy wątpliwym zwiększeniu efektywności przeciwpsychotycznej. Połączenia, które się uzupełniają albo które powodują zmniejszenie działań niepożądanych, mogą być korzystne. Przykładowo dołączenie arypiprazolu do klozapiny co prawda nie zwiększa skuteczności, ale korzystnie wpływa na parametry metaboliczne czy może powodować zmniejszenie masy ciała (Fleischhacker i wsp. 2008).

Kwetiapina w politerapii schizofrenii stosowana bywa często jako lek dodany do innego leku. W opisywanych powyżej badaniach australijskich najczęściej przepisywanymi lekami przeciwpsychotycznymi w politerapii były olanzapina, kwetiapina i rysperydon (Brett i wsp. 2017).

Przyczyną takiego stanu rzeczy są właściwości farmokodynamiczne kwetiapiny i jej metabolitu – norkwetiapiny. Bywa ona dołączana do leku neuroleptycznego o silnym działaniu na receptory dopaminergiczne, w związku z czym wykorzystuje się wtedy jej potencjał trankwilizująco-sedatywny. To jest też powodem nieuzyskiwania odpowiednich przeciwpsychotycznych dawek leków, ponieważ w mniejszych dawkach potencjał neuroleptyczny kwetiapiny jest dużo słabszy, natomiast uwidacznia się efekt zależny od receptorów alfa-adrenergicznych, histaminowych czy serotoninergicznych.

TABELA 10

Powinowactwo (Ki[nM]) wybranych leków przeciwpsychotycznych do receptorów

Receptor	Arypiprazol	Olanzapina	Paliperydon	Risperydon	Kwetiapina	Norkwetiapina	Klozapina	Haloperydol	Kariprazyna
D2	0,66*	20	2,8	3,8	**770**	**489**	210	2,6	0,69*
5HT1A	1,7*	> 10 000		210	**1040**	**191**	875	1100	2,6*
5HT2A	8,7	1,5	1,2	0,15	**31**	**2,9**	2,6	61	19
Alfa-1	26	44	10	2,7	**8**	**46,4**	6,8	17	155
Alfa-2	74	280	80	8	**80**	**1290**	158	600	
H1	30	0,1	3,4	5,2	**11**	**1,15**	3,1	260	23
M1	> 1000	2,5	> 10 000	> 10 000	**120**	**38,3**	1,4	> 10 000	> 1000
T1/2	72	30	24	3	**7**	**12**	16	20	12

* Częściowy agonizm.

Źródło: oprac. na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych poszczególnych leków.

Dołączenie kwetiapiny do klozapiny u pacjentów ze schizofrenią lekooporną, którzy częściowo zareagowali na klozapinę, może dawać pewną skuteczność oraz powodować zmniejszenie działań niepożądanych po klozapinie – głównie ślinotoku (Genc i wsp. 2007).

Stosowanie arypiprazolu z kwetiapiną w przypadku schizofrenii lekoopornej oraz zaburzeń schizoafektywnych nie wpływało na objawy choroby i całkowitą efektywność leków, ale zmniejszało stężenie prolaktyny i było bezpiecznym i dobrze tolerowanym połączeniem (Kane i wsp. 2009).

W zaburzeniach dwubiegunowych politerapia jest oczywista. Szacuje się, że około 80% pacjentów chorych na chorobę dwubiegunową otrzymuje politerapię co najmniej dwoma lekami psychotropowymi (Miller i wsp. 2001).

Dołączenie leku neuroleptycznego do litu lub innych stabilizatorów nastroju, takich jak walproinian, karbamazepina czy lamotrygina, jest udowodnionym skutecznym postępowaniem i znajduje się we wszystkich algorytmach leczenia. W przypadku depresji jednobiegunowej również stosuje się leki przeciwpsychotyczne, większość z nich w politerapii, choć niektóre, takie jak kwetiapina, mogą być skuteczne w monoterapii. Łączenie leków przeciwdepresyjnych z przeciwpsychotycznymi to częsta praktyka kliniczna w terapii, w przypadku atypowych LPP mająca uzasadnienie potwierdzone licznymi badaniami. Najszerzej opisane są w tym wskazaniu kwetiapina i olanzapina. Istnieją również doniesienia na temat arypiprazolu, rysperydonu czy amisulprydu. Lek przeciwpsychotyczny stosowany w politerapii depresji będzie przydatny szczególnie w przypadku depresji psychotycznej, depresji opornej na leczenie oraz depresji z objawami rezydualnymi. W przypadku kwetiapiny jej skuteczność w depresji to wynik profilu receptorowego zarówno samego proleku, jakim jest kwetiapina, jak i czynnego jej metabolitu – norkwetiapiny.

Marcin Siwek

Kwetiapina a strategie zmiany leczenia przeciwpsychotycznego

Zamiana jednego leku przeciwpsychotycznego na inny jest strategią stosowaną w przypadku:

- niezadowalającej skuteczności leczenia;
- potrzeby poszerzenia lub modyfikacji profilu klinicznego farmakoterapii;
- ujawnienia się choroby somatycznej stanowiącej przeciwwskazanie do stosowania danego leku;
- konieczności uniknięcia niebezpiecznych interakcji lekowych;
- redukcji/usunięcia działań niepożądanych szczególnie uciążliwych lub groźnych dla pacjenta.

Potencjalne korzyści mogące wynikać z wprowadzenia kwetiapiny w miejsce dotychczasowego LPP przedstawiono w tabeli 11. Aby strategia ta okazała się bezpieczna i dała pożądane rezultaty, konieczne jest przestrzeganie pewnych kluczowych zasad. Po pierwsze, warto pamiętać, że w przypadku zamiany na kwetiapinę optymalnym w większości sytuacji klinicznych schematem wprowadzania/odstawiania leków jest metoda *cross-tritation* („na zakładkę"), w której jednocześnie powoli zwiększamy dawkę kwetiapiny i stopniowo, również powoli, redukujemy dawkę wcześniejszego LPP lub zaczynamy tę dawkę redukować dopiero po osiągnięciu dawki terapeutycznej kwetiapiny (tab. 12). Takie postępowanie redukuje ryzyko utraty działania przeciwpsychotycznego czy normotymicznego oraz wystąpienia tzw. objawów z odbicia, wynikających z różnic między właściwościami farmakodynamicznymi kwetiapiny i uprzednio stosowanego LPP, i czasem mylnie interpretowanych jako działania niepożądane lub ozna-

ki nieskuteczności kwetiapiny. Jeżeli wcześniej stosowany lek wykazywał znacząco wyższe od kwetiapiny działanie antycholinergiczne (np. klozapina, fenotiazyny), wówczas jego odstawienie od razu lub w zbyt szybkim tempie może skutkować odbiciowymi objawami cholinergicznymi, takimi jak:

- nadmierne wydzielanie śluzówek (katar, ślinienie);
- nudności;
- wymioty;
- biegunka wzmożona potliwość;
- męczliwość i uczucie rozbicia;
- parestezje;
- bóle głowy;
- pogorszenie stanu psychicznego (w tym: bezsenność, żywe, koszmarne sny, lęk, niepokój).

W takiej sytuacji konieczne jest zwiększenie dawki leku odstawianego do ostatniej, która nie wiązała się z występowaniem ww. objawów, i następnie wolniejsza niż wcześniej redukcja dawek.

Z kolei zbyt szybkie odstawianie leku o bardzo silnym powinowactwie i antagonizmie wobec receptorów D2 może (ze względu na bardzo słabą zdolność kwetiapiny do wiązania się z tymi receptorami) łączyć się z przejściowym, paradoksalnym ujawnieniem się lub nasileniem zaburzeń ruchowych w postaci akatyzji, parkinsonizmu, tików, stereotypii, a nawet dystonii. Jest to efekt przejściowej nadwrażliwości receptorów D2, która najczęściej ustępuje w ciągu kilkunastu dni, jednak czasem (zwłaszcza jeżeli objawami z odbicia są dyskinezy, a silny neuroleptyk przed kwetiapiną stosowany był długo lub mamy do czynienia z sytuacją organicznego uszkodzenia OUN) może się utrzymywać nawet kilka miesięcy. W przypadku pojawienia się objawów pozapiramidowych z odbicia sposobem na ich opanowanie może być wprowadzenie leków korygujących lub zwiększenie dawki leku odstawianego do ostatniej, która nie wiązała się z występowaniem wymienionych objawów, i następnie wolniejsza niż wcześniej redukcja dawek.

TABELA 11

Potencjalne korzyści z zamiany aktualnego leku przeciwpsychotycznego (LPP) na kwetiapinę

LPP	Możliwe efekty
Arypiprazol	Redukcja/ustąpienie wyindukowanych przez LPP: • bezsenności • akatyzji • zaburzeń żołądkowo-jelitowych Efekty: • przeciwlękowy • przeciwdepresyjny • uspokajający
Amisulpryd	Redukcja/ustąpienie: • hiperprolaktynemii • objawów pozapiramidowych
Haloperydol	Redukcja/ustąpienie: • hiperprolaktynemii • objawów pozapiramidowych (parkinsonizm / późne dyskinezy) • objawów depresyjnych Efekty: • przeciwlękowy • nasenny • uspokajający • przeciwdepresyjny
Rysperydon	Redukcja/ustąpienie: • hiperprolaktynemii • objawów pozapiramidowych (parkinsonizm / późne dyskinezy) Efekty: • nasenny • przeciwlękowy • przeciwdepresyjny
Olanzapina	Redukcja nasilenia lub ryzyka: • wzrostu masy ciała • zaburzeń metabolicznych • hiperprolaktynemii

TABELA 12

Strategie zamiany aktualnego leku przeciwpsychotycznego (LPP) na kwetiapinę

Wcześniej stosowany LPP	Postępowanie
Arypiprazol	• Stopniowe włączanie kwetiapiny • Rozpoczęcie stopniowego odstawiania arypiprazolu, dopiero kiedy osiągnięta zostanie dawka terapeutyczna kwetiapiny
Fenotiazyny	• Stopniowa redukcja dawki fenotiazyny • Równoczesne dołączenie kwetiapiny i stopniowe zwiększanie jej dawki • Uwaga na możliwość nakładania się / sumacji efektu hipotensyjnego i sedatywnego oraz wpływu obydwu leków na przewodnictwo w mięśniu sercowym • Uwaga na ryzyko objawów cholinergicznych z odbicia
Haloperydol	• Stopniowa redukcja dawki haloperydolu w dniu włączania kwetiapiny lub dopiero, kiedy zostanie osiągnięty dolny zakres jej dawek terapeutycznych; u pacjentów w fazie znacznej i długotrwałej stabilizacji stanu psychicznego możliwe jest również nagłe odstawienie całej dawki haloperydolu • Równoczesne dołączenie kwetiapiny i stopniowe zwiększanie jej dawki • Uwaga na ryzyko objawów pozapiramidowych z odbicia lub psychozy z odbicia • Uwaga na możliwość nakładania się / sumacji wpływu obydwu leków na przewodnictwo w mięśniu sercowym
Haloperydol depot	• Rozpoczęcie leczenia kwetiapiną (stopniowe zwiększanie dawki) w okolicy daty kolejnej iniekcji depot
Klozapina	• Stopniowa redukcja dawki klozapiny • Równoczesne dołączenie kwetiapiny i stopniowe zwiększanie jej dawki • Uwaga na możliwość sumacji / eskalacji efektu hipotensyjnego i sedatywnego obydwu leków oraz ich wpływu na: parametry metaboliczne, przewodnictwo w mięśniu sercowym i układ krwiotwórczy • Uwaga na ryzyko psychozy z odbicia oraz objawów cholinergicznych z odbicia
Lurazydon	• Stopniowa redukcja dawki lurazydonu w dniu włączania kwetiapiny lub dopiero, kiedy zostanie osiągnięty dolny zakres jej dawek terapeutycznych • Równoczesne dołączenie kwetiapiny i stopniowe zwiększanie jej dawki

CD. TABELI 12

Wcześniej stosowany LPP	Postępowanie
Olanzapina	Większość strategii zamiany wydaje się bezpieczna i dobrze tolerowana, jednak strategia optymalna to najprawdopodobniej: • Stopniowa redukcja dawki olanzapiny • Równoczesne dołączenie kwetiapiny i stopniowe zwiększanie jej dawki • Uwaga na ryzyko sumowania się efektu sedatywnego i wpływu obydwu leków na poziom glikemii
Olanzapina LAI	• Rozpoczęcie leczenia kwetiapiną (stopniowe zwiększanie dawki) w okolicy daty kolejnej iniekcji • Należy zachować czujność w zakresie efektów potencjalnych niekorzystnych interakcji między lekami, ponieważ istotne stężenia olanzapiny LAI mogą się utrzymywać 6–8 miesięcy od zaprzestania jej podawania
Rysperydon	• Stopniowe włączanie kwetiapiny • Odstawianie rysperydonu – nagłe (całość dawki od razu) lub stopniowe, w zależności od dawki wyjściowej oraz stanu pacjenta
Rysperydon LAI	• Rozpoczęcie leczenia kwetiapiną (stopniowe zwiększanie dawki) w okolicy daty kolejnej iniekcji • Należy zachować czujność w zakresie efektów potencjalnych niekorzystnych interakcji między lekami, ponieważ istotne stężenia rysperydonu LAI mogą się utrzymywać do 6 tygodni od zaprzestania jego podawania
Paliperydon LAI – postać podawana raz na miesiąc	• Rozpoczęcie leczenia kwetiapiną (stopniowe zwiększanie dawki) w okolicy daty kolejnej iniekcji • Należy zachować czujność w zakresie efektów potencjalnych niekorzystnych interakcji między lekami, ponieważ istotne stężenia paliperydonu LAI mogą się utrzymywać 6 miesięcy od zaprzestania jego podawania
Zuklopentyksol depot	• Rozpoczęcie leczenia kwetiapiną (stopniowe zwiększanie dawki) w okolicy daty kolejnej iniekcji depot

Ponadto warto pamiętać, że jeżeli przy okazji stosowania dotychczasowego LPP pacjent otrzymywał również leki mające zredukować nasilenie objawów pozapiramidowych, to mimo że kwetiapina jest lekiem o znikomym potencjale generowania EPS, leki te powinny być stosowane nadal, aż do momentu istotnej redukcji stężenia odstawianego LPP (celem uniknięcia eskalacji EPS lub zmniejszenia ryzyka

pojawienia się objawów ruchowych z odbicia), oraz – jeżeli są to leki antycholinergiczne (np. biperyden, prydynol), że należy je również odstawić stopniowo celem uniknięcia odbiciowych objawów cholinergicznych.

Manifestacją zjawiska odbicia w zakresie przekaźnictwa dopaminergicznego może być również przejściowa eskalacja objawów psychotycznych – dotyczy ona przede wszystkim przypadków odstawiania klozapiny, a rzadziej haloperydolu.

Przed rozpoczęciem zamiany należy przeanalizować ryzyko potencjalnych interakcji (farmakokinetycznych i farmakodynamicznych) kwetiapiny z odstawianym LPP, a także innymi lekami stosowanymi u chorego. Konieczne jest również przeprowadzenie edukacji pacjenta (a czasem – dodatkowo – jego opiekunów czy rodziny) na temat:

- zasadności zamiany LPP;
- bilansu korzyści i ryzyka takiego postępowania, w tym: działań niepożądanych, które mogą się pojawić w wyniku nakładania się działania dwóch leków lub samego działania kwetiapiny;
- ryzyka zaostrzenia choroby;
- konieczności przyzwyczajenia się do nieco innego samopoczucia wynikającego z odmiennego profilu wprowadzanego leku.

Pozwoli to na uniknięcie negatywnego nastawienia do leczenia czy minimalizację ryzyka pomyłki w dawkowaniu leków, biorąc pod uwagę fakt, że powolne odstawianie jednego leku i miareczkowanie drugiego może się okazać procesem skomplikowanym i stresującym dla chorego. W edukacji warto również uwzględnić kwestię równoważników dawek. Pacjent, który do tej pory otrzymywał LPP w dawce kilku lub kilkunastu miligramów, widząc, że gramatura tabletek z kwetiapiną jest nawet 10-krotnie większa, może odnieść mylne wrażenie, iż jego stan psychiczny oceniany jest przez lekarza jako znacznie cięższy, lub bać się że proponowane leczenie jest o wiele silniejsze i potencjalnie bardziej toksyczne.

Częstymi zjawiskami pojawiającymi się w trakcie włączania kwetiapiny (zwłaszcza jeżeli odstawiany LPP miał znacznie mniejsze działanie sedatywne) są senność i sedacja; istotnie rzadziej zdarzają się hipotensja czy skłonność do hipotonii ortostatycznej. Z reguły mają one łagodne nasilenie i tendencję do ustępowania (mimo zwiększania dawki

leku) po 2–3 tygodniach. Należy o ryzyku ich wystąpienia oraz przeciętnym czasie trwania poinformować pacjenta.

Stopniowe odstawianie LPP i wprowadzanie kwetiapiny zajmują najczęściej ok. 7 dni (w warunkach szpitalnych proces może przebiegać nawet szybciej). W uzasadnionych przypadkach (działania niepożądane, ryzyko interakcji, objawy z dobicia lub niestabilność stanu psychicznego) proces ten można spowolnić i wydłużyć – nawet do 4 tygodni.

W razie konieczności zastosowania procedury odwrotnej, tj. zamiany kwetiapiny na inny LPP, zasady postępowania są takie same. Należy unikać gwałtownego przerwania podawania kwetiapiny, jeżeli była stosowana w dużych dawkach, ze względu na ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych, takich jak: bóle głowy, nudności, bezsenność, drażliwość, biegunka, zaburzenia ruchowe.

Każda zamiana w obrębie leczenia przeciwpsychotycznego, z wyjątkiem sytuacji pilnych (np. nasilone działania niepożądane / powikłania) oraz hospitalizacji, powinna być planowana w okresie dłużej trwającej stabilizacji stanu psychicznego i braku ekspozycji pacjenta na nagłe lub znaczące zmiany życiowe i stresujące wydarzenia.

Piotr Wierzbiński

Objawy neurobehawioralne w otępieniu – przyczyny i leczenie

Zaburzenia zachowania i objawy psychologiczne są immanentną częścią procesu otępiennego w chorobie Alzheimera. Zalicza się do nich zaburzenia emocji, zaburzenia snu, psychozy, agresję i pobudzenie. Etiologia zaburzeń neurobehawioralnych w przebiegu otępienia jest złożona i nie zależy od jednego czynnika. Przed wszystkim u podstaw tych objawów leżą zmiany neurochemiczne w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie w zakresie układu cholinergicznego, ale również noradrenergicznego, serotoninergicznego i glutamatergicznego. Obecnie nikt nie kwestionuje neurodegeneracji w obrębie układu cholinergicznego czy ekscytotoksyczności glutamatergicznej, która w dłuższej perspektywie trwania choroby powoduje niszczenie komórek nerwowych. Na te mechanizmy nakładają się jednocześnie osłabione funkcje poznawcze, zaburzenia afektywne i zmienione zachowanie, które istotnie negatywnie wpływają na zdolności adaptacyjne danego pacjenta. Odporność na pojawiające się czynniki stresowe jest znacznie obniżona. Ponadto nie należy zapominać o istotnej współchorobowości somatycznej, która potęguje istniejące zaburzenia albo jest początkiem procesu dekompensacji psychotycznej.

Obraz psychopatologiczny zaburzeń zachowania w zespole otępiennym jest złożony i zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby oraz od tego, które struktury w ośrodkowym układzie nerwowym objęte są głównie procesem neurodegeneracyjnym. Należy podkreślić, że zaburzenia behawioralne często są przyczyną zgłoszenia się chorego i jego rodziny do lekarza. To one zwykle niepokoją opiekunów, w przeciwieństwie do zaburzeń poznawczych, które mogą przez dłuższy czas pozostawać niezauważone.

W tabeli 13 przedstawiono najczęściej występujące objawy neurobehawioralne w otępieniu.

TABELA 13

Najczęściej występujące objawy neurobehawioralne w otępieniu

Zaburzenia afektywne i rytmów okołodobowych	Objawy psychotyczne	Zaburzenia zachowania
Obniżenie nastroju	Urojenia – często prześladowcze, przekonanie, że umarli krewni żyją	Pobudzenie psychoruchowe
Drażliwość, dysforia	Mylne rozpoznawanie osób – zespół Capgrasa	Agresja werbalna i fizyczna
Labilność emocjonalna	Halucynacje wzrokowe, słuchowe	Skłonność do gniewnych napięć, niepokój
Lęk, nieuzasadnione obawy i strach		Negatywizm, apatia
Niemożność zaśnięcia, podsypianie w dzień, nocne wędrowanie		Wycofanie, izolacja społeczna
		Odhamowanie, niewłaściwe zachowania społeczne i seksualne

Szczególnie istotnym problemem w przebiegu postępującego procesu otępiennego jest pobudzenie, które zagraża nie tylko samemu pacjentowi, lecz także jego opiekunom czy rodzinie. Przyczyną pobudzenia mogą być choroby somatyczne, czynniki środowiskowe (hałas, nadmierna liczba bodźców) oraz czynniki związane bezpośrednio z towarzyszącymi zaburzeniami psychicznymi, np. bezsenność czy psychoza.

Najistotniejsze czynniki ryzyka pobudzenia to:

- podeszły wiek;
- przewlekły ból;
- niedożywienie;
- współistnienie wielu chorób somatycznych;
- politerapia;
- zaburzenia elektrolitowe;

- infekcje;
- stosowane leki, np. przeciwbólowe, nasenne i uspokajające, przeciwhistaminowe, oddziałujące na przewód pokarmowy (omeprazol, metoklopramid).

Pobudzenie u pacjentów z otępieniem występuje często, uważa się, że nawet w 75% przypadków (Cummings i Masterman 1998; Mintzer i Brawman-Mintzer 1996). Agresja u tych chorych przybiera głównie postać agresji słownej, jakkolwiek agresja fizyczna również nie jest wykluczona. Taki rodzaj agresji pojawia się nawet u 25% pacjentów z otępieniem i częściej jest objawem występującym u mężczyzn. Pojawia się również u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami poznawczymi oraz objawami psychotycznymi (Devanand i wsp. 1997).

Leczenie zaburzeń zachowania w przebiegu zespołów otępiennych w pierwszej kolejności powinno być ukierunkowane na ustalenie jego przyczyn. Zanim dokona się próby włączeniu leków, warto się przyjrzeć współistniejącym chorobom somatycznym i neurologicznym, dolegliwościom bólowym, czynnikom środowiskowym oraz stosowanym do tej pory lekom. Część leków wykazuje bowiem działania niepożądane. Poza tym leki mogą wchodzić w interakcje. Warto się zastanowić nad lekami, które są stosowane bez konkretnych, bezwzględnych wskazań. Pacjent w podeszłym wieku bowiem w wyniku zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice następujących wraz z wiekiem narażony jest na więcej działań niepożądanych. Szacuje się, że u chorych po 70. roku życia działania niepożądane mogą wystąpić dwukrotnie częściej niż u tych, którzy nie ukończyli 50 lat (Bazire 2018).

Leczenie pobudzenia w przebiegu zaburzeń otępiennych polega przede wszystkim na stosowaniu metod niefarmakologicznych. Należy dążyć do usunięcia jego przyczyn. Edukacja opiekunów również powinna być immanentną częścią procesu terapeutycznego pacjenta z zespołem otępiennym. Oni bowiem są w stanie zapobiec wielu czynnikom, które mogą się znaleźć u podłoża zaburzeń zachowania.

Leczenie farmakologiczne zaburzeń zachowania w przypadku choroby Alzheimera obejmuje przede wszystkim włączenie inhibitorów acetylocholinesterazy – donepezylu i rywastygminy, niekiedy galantaminy oraz antagonisty dla receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginowych) – memantyny. Leki prokognitywne nie zaczną niestety działać od razu, raczej będą zapobiegały rozwojowi zaburzeń zachowania, niż działały bezpośrednio na objawy, które aktualnie prezentuje pacjent. Wiele badań klinicznych pokazuje, że stosując inhibitory cholinesterazy od wczesnych postaci otępień, opóźnia się czas wystąpienia objawów neurobehawioralnych (Trinh i wsp. 2003).

Inhibitory cholinesteraz są powszechnie przepisywanymi lekami w otępieniu, istnieje bowiem wiele dobrze wykonanych pod względem metodologicznym publikacji oceniających ich efektywność i skuteczność (Hansen i wsp. 2008). Należy podkreślić, że nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie inhibitorami cholinesteraz. Szacuje się, że po zastosowaniu tej grupy leków poprawi się stan 25–50% chorych na Alzheimera (Giacobini 2000).

Wszystkie inhibitory acetylocholinesterazy są podobnie skuteczne, donepezyl jednak wydaje się lepiej tolerowany niż rywastygmina albo galantamina, chociaż rywastygmina w postaci plastrów stosowanych na skórę ma lepszy profil tolerancji. Donepezyl stosowany co najmniej przez rok może hamować progresję choroby, jednak stosowany przez 3 lata poźniej nie daje już tak wyraźnych efektów. Wpływa również na codzienne funkcjonowanie w zakresie funkcji poznawczych oraz może utrzymywać je na określonym poziomie przez jakiś czas, jakkolwiek zwykle jest on osobniczo zmienny i zależy również od innych, często somatycznych przyczyn pogarszania się stanu pacjenta w przebiegu otępienia. W porównaniu z rywastygminą donepezyl lepiej się sprawdzi u pacjentów, którzy w obrazie klinicznym otępienia prezentują objawy depresyjne, lękowe oraz są apatyczni (Bazire 2014).

Na rywastygminę w przeciwieństwie do donepezylu zareagują lepiej pacjenci z szybko postępującym otępieniem, zaburzeniami snu, pobudzeniem oraz objawami parkinsonowskimi i psychotycznymi. Rywastygmina jest również zarejestrowana do leczenia otępienia w przebiegu choroby Parkinsona (Farlow i wsp. 2010).

Z uwagi na opóźnione działanie inhibitorów cholinesteraz, w praktyce pacjenci wymagają zastosowania leczenia, które będzie cechowało się szybszym początkiem działania. Z tej przyczyny zachodzi konieczność włączenia leków przeciwpsychotycznych, które swoim szybkim początkiem działania wpłyną korzystnie na aktualny stan chorych. Warto podkreślić, że w zaburzeniach zachowania w przebiegu otępień stosuje się również leki z grup selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), a także trazodon. Wydaje się, że chorzy z otępieniem czołowo-skroniowym mogą odnieść korzyść z zastosowania SSRI (citalopram, escitalopram) lub trazodonu. Leki przeciwpsychotyczne są też często stosowane u pacjentów z zaburzeniami zachowania. Należy podkreślić, że leczenie farmakologiczne rozpoczyna się od małych dawek, które powoli się zwiększa. Im pacjent jest starszy i bardziej obciążony somatycznie, tym eskalacja dawek powinna być bardziej wyważona, a obserwacja działań niepożądanych – bardziej wnikliwa.

Stosowanie LPP u osób starszych wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi. Przede wszystkim pojawia się ryzyko wywołania incydentów sercowo–mózgowych, które jest najwyższe w pierwszych 4 tygodniach przyjmowania leków. Informacja o ryzyku wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u osób w podeszłym wieku jest dodana do charakterystyk produktów leczniczych leków I i II generacji, podobnie jak informacja o zwiększonym ryzyku zgonu u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne. Ryzyko to nie jest takie samo w odniesieniu do wszystkich leków. Leki neuroleptyczne nie powinny być stosowane bezterminowo. Po uzyskaniu poprawy należałoby zmniejszyć dawki lub rozważyć odstawienie leku. Poza tym pacjenci w podeszłym wieku są grupą obarczoną licznymi chorobami somatycznymi oraz zwykle stosują wiele leków z tego powodu. Ryzyko interakcji między lekami zatem wzrasta.

Nie ulega wątpliwości, że leki przeciwpsychotyczne stosuje się u specyficznej grupy pacjentów w podeszłym wieku – zwykle podaje się je osobom ciężej chorym, u których rozwinęły się objawy zaburzeń zachowania oraz u których ryzyko pojawienia się powikłań jest dużo bardziej prawdopodobne.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) nakazała umieszczenie ostrzeżeń o zwiększonym ryzyku zgonu u osób w podeszłym wieku na opakowaniach leków zarówno I, jak i II generacji. Wydaje się jednak, że częstość ich stosowania nie uległa zmniejszeniu, ponieważ wciąż brakuje skutecznych metod leczenia innych niż za pomocą LPP, prowadzących do szybkiego opanowania objawów behawioralnych. Ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych wydaje się największe w 1. miesiącu stosowania leków, natomiast po mniej więcej 12 tygodniach zmniejsza się ono istotnie. W badaniach wykazano, że śmiertelność wzrasta w przypadku przyjmowania wysokich dawek haloperydolu, olanzapiny czy rysperydonu. Nie dzieje się tak jednak w przypadku kwetiapiny (Rossom i wsp. 2010).

W badaniu przeprowadzonym w domu opieki na grupie starszych pacjentów, u których stosowano haloperydol, olanzapinę, rysperydon i kwetiapinę, wykazano, że największe ryzyko zgonu w pierwszych 6 miesiącach przyjmowania tych leków pojawiło się w przypadku haloperydolu w porównaniu z rysperydonu, natomiast najmniejsze – w przypadku kwetiapiny i było ono niższe niż w czasie stosowania rysperydonu. Z wyjątkiem kwetiapiny ryzyko zależało od dawki stosowanego leku (Huybrechts i wsp. 2012). Baza danych Cochrane wskazuje na to, że olanzapina i rysperydon istotnie wpływają na stan pacjenta z objawami behawioralnymi, redukując agresję, rozdrażnienie czy niepokój, nie podwyższają jednak globalnego poziomu funkcjono-

wania, tak żeby niwelować potrzebę opieki nad nimi lub poprawiać jakość ich życia (Layton i wsp. 2006).

Schmedt i wsp. (2016) porównali 14 leków przeciwpsychotycznych stosowanych w grupie pacjentów w podeszłym wieku. Największe ryzyko zgonu w porównaniu z rysperydonem wiązało się ze stosowaniem haloperydolu, lewomepromazyny i zuklopentyksolu, natomiast było mniejsze w przypadku melperonu. Mniejsze ryzyko zgonu wiązało się ze stosowaniem kwetiapiny, olanzapiny, klozapiny i flupentyksolu.

Z kolei Maust i wsp. (2015) oceniali ryzyko zgonu i działania niepożądane LPP stosowanych u chorych z otępieniem w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi leków. Zwiększone ryzyko zgonu występowało u wszystkich pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne, choć nie prezentowało się na takim samym poziomie. U pacjentów otrzymujących haloperydol ryzyko zgonu wynosiło 3,8% (NNH [*number needed to harm* – liczba osób, które trzeba leczyć, aby wystąpił pożądany efekt u jednej] 26), rysperydon – 3,7% (NNH 27), olanzapinę – 2,5% (NNH 40), kwetiapinę – 2,0% (NNH 50).

Interesujących wyników dostarcza włoskie badanie opublikowane w 2019 r. Bargagli i wsp. (2019) starali się określić predyktory przepisywania LPP osobom z otępieniem po 65. roku życia. Do badania włączono 35 525 pacjentów, spośród których 24 782 nie miało przepisywanych żadnych leków przeciwpsychotycznych w ostatnich 24 miesiącach. 51,4% pacjentów stosowało leki przeciwdepresyjne, a 62,3% – leki prokognitywne. 82,2% otrzymało olanzapinę i kwetiapinę. Średni czas trwania leczenia wynosił 73 dni. 40% pacjentów leczonych powyżej 3 miesięcy kontynuowało leczenie LPP dłużej niż przez 24 miesiące. 86% pacjentów przerwało leczenie i ponownie je rozpoczęło. Chorzy w wieku powyżej 84 lat oraz stosujący leki przeciwdepresyjne i prokognitywne byli w grupie częściej otrzymujących LPP (OR = 1,67; 95% CI: 1,51–1,85). Co ciekawe, sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka i współchorobowość nie zwiększały prawdopodobieństwa otrzymania LPP.

Warto podkreślić, że ryzyko zgonu po lekach przeciwpsychotycznych może wynikać z wielu czynników. Z pewnością rolę odgrywa tu mechanizm receptorowy leków, powodując hipotensję ortostatyczną z następczą możliwą hipoperfuzją OUN. Wtórna tachykardia też wydaje się mieć znaczenie. Należy również wskazać możliwe zaburzenia elektrolitowe oraz problemy z mobilnością, szczególnie jeśli po LPP pojawiają się objawy pozapiramidowe. Właściwe nawodnienie oraz zapewnienie pacjentom rehabilitacji ruchowej w okresie stosowania LPP może istotnie wpłynąć na redukcję potencjalnych działań niepożądanych (Ballard i Corbett 2010). Mając na uwadze te ostatnie,

podawanie LPP osobom z objawami behawioralnymi otępienia należy zaczynać od małych dawek. W opinii Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, jeśli nie występuje u pacjentów majaczenie, nie należy stosować haloperydolu, który powinien być zarezerwowany do epizodów majaczeniowych. Mniejsze ryzyko działań niepożądanych wiąże się z atypowymi LPP. W czasie stosowania leków należy kontrolować stan kliniczny pacjenta. Leków przeciwpsychotycznych w tej grupie wiekowej nie powinno się stosować bezterminowo. Teoretyczne zalecenia mówią o 12-tygodniowym ich przyjmowaniu i potem próbie odstawienia. W praktyce istnieją jednak sytuacje kliniczne, które zmuszają do dłuższego stosowania leków. Wtedy należy dążyć do ustalenia dawkowania na możliwie najniższym skutecznym poziomie, mając na uwadze efektywność i tolerancję określonego leku.

W tabeli 14 przedstawiono najczęściej stosowane LPP w przypadku pobudzenia pacjenta.

TABELA 14

Najczęściej stosowane leki przeciwpsychotyczne w przypadku pobudzenia pacjenta

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie [mg/dobę]	Objawy, w przypadku których zastosowanie leku jest korzystne
Rysperydon	Atypowy lek przeciwpsychotyczny: antagonista receptorów dopaminergicznych D2 oraz serotoninergicznych 5HT2A i alfa-1. Istnieje ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych	0,25–2	Psychoza, pobudzenie, agresja
Arypiprazol	Atypowy lek przeciwpsychotyczny, częściowy agonista receptora dopaminergicznego, działa również na receptory serotoninergiczne	5–15	Psychoza z pobudzeniem Agresja

CD. TABELI 14

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie [mg/dobę]	Objawy, w przypadku których zastosowanie leku jest korzystne
Olanzapina	Atypowy lek przeciwpsychotyczny: antagonista receptorów dopaminergicznych D2 oraz serotoninergicznych 5HT2A, silne wiązanie również do receptorów H1, działa też na receptory muskarynowe M1 i M3	2,5–7,5	Psychoza z pobudzeniem Agresja
Tiapryd	Wybiórczy antagonista receptorów dopaminowych D2 i D3 z minimalnym, pomijalnym wpływem na receptory w obrębie układu nigrostratialnego. Nie wpływa na inne receptory, co istotnie różni go od atypowych leków przeciwpsychotycznych, szczególnie w zakresie wywoływania sedacji czy objawów pozapiramidowych. Tiapryd praktycznie nie wywołuje objawów pozapiramidowych	50–300 (2 × na dobę)	Stany pobudzenia i agresji u osób w wieku podeszłym Pobudzenie i zaburzenia zachowania podczas odstawiania alkoholu
Kwetiapina	Atypowy lek przeciwpsychotyczny. Wysoce metabolizowany do norkwetiapiny, która ma inny profil działania od kwetiapiny. Mechanizm działania zależny od dawki. Ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych praktycznie nie istnieje	25–150	Psychoza w otępieniu Pobudzenie i agresja Zaburzenia snu i zaburzenia zachowania

Podsumowanie

Jak fascynująca potrafi być neuropsychofarmakologia, pokazuje przykład atypowych leków przeciwpsychotycznych i ich mechanizmu działania. Kwetiapina jest tego najlepszym przykładem. Rozbudowane portfolio receptorowe zarówno proleku, jakim jest kwetiapina, jak i metabolitu norkwetiapiny pokazują, jak dużo zastosowań we współczesnej neurospychofarmakologii może mieć jeden lek. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych powinno być poprzedzone analizą potencjalnych interakcji oraz możliwością pojawienia się potencjalnych działań niepożądanych. Istotne z perspektywy klinicznej interakcje kwetiapiny mogą być wynikiem stosowania leków będących inhibitorami lub induktorami enzymów cytochromu P450. Ważne jest, by zwrócić uwagę na preparaty ziołowe oraz substancje stosowane bez recepty. W praktyce klinicznej często nie doceniamy możliwości wywoływania działań niepożądanych przez te związki. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, może zmniejszać swoją efektywność w skojarzeniu z substancjami bez recepty.

Profil receptorowy kwetiapiny pokazuje również, jak ważne w psychiatrii jest prawidłowe dawkowanie leków. Niedodawkowywanie leku powoduje, że nie wysyca on właściwych receptorów, stąd uzyskanie pożądanego efektu staje się niemożliwe i jest przyczyną politerapii albo zmiany przedwczesnej leku bez weryfikacji jego efektywności przy minimalnie skutecznych dawkach. Złożoność mechanizmu działania, wpływ kwetiapiny w zależności od dawki na receptory histaminowe, serotoninergiczne czy dopaminergiczne powoduje, że dawka decyduje często o wyborze konkretnego wskazania terapeutycznego. U starszych wiekiem pacjentów z zaburzeniami zachowania zwykle preferuje się niższe dawki, zupełnie odwrotnie niż w przypadku pacjentów chorujących na schizofrenię, kiedy to potrzeba wyższych dawek wynika z chęci blokady u nich receptorów dopaminowych. Niniejsza książka pokazuje najważniejsze z punktu widzenia praktyki klinicznej zagadnienia dotyczące farmakoterapii kwetiapiną, ale również podkreśla i pokazuje, jak ciekawym działem medycyny jest psychiatria i jak bardzo ona ewoluowała na przestrzeni lat, mając do dyspozycji nowoczesne leki o lepszej tolerancji i efektywności.

PIŚMIENNICTWO

1. Adityanjee, Romine A., Brown E. i wsp.: *Quetiapine in patients with borderline personality disorder: An open-label trial*. Ann. Clin. Psychiatry 2008; 20(4): 219–226.
2. Adityanjee, Romine A.N.N., Brown E., Thuras P. i wsp.: *Quetiapine in patients with borderline personality disorder : An open-label trial*. Ann. Clin. Psych. 2008; 20(4): 219–226.
3. Agrawal N., Mula M. (2019). *Treatment of psychoses in patients with epilepsy: An update*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2019; 9: 1–10.
4. Aichhorn W., Marksteiner J., Walch T. i wsp.: *Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2005; 21(2): 81–85.
5. Alper K., Schwartz K.A., Kolts R.L., Khan A.: *Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials : An analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports*. Biol. Psych. 2007; 62(4): 345–354.
6. Andersson M.L., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D.: *Possible drug–drug interaction between quetiapine and lamotrigine – evidence from a Swedish TDM database*. Br. J. Clin. Pharmacol. Poss. 2011; 72(1): 153–156.
7. Arici A., Altun H., Acipayam C.: *Quetiapine induced autoimmune hemolytic anemia in a child patient: A case report*. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2018; 16(4): 501–504.
8. Atkin T., Comai S., Gobbi G.: *Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery*. Pharmacol. Rev. 2018; 70(2): 197–245.
9. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., Gecici O.: *Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: A single-blind, placebo-controlled study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2002; 17(3): 115–119.
10. Bai Z., Wang G., Cai S. i wsp.: *Efficacy, acceptability and tolerability of 8 atypical antipsychotics in Chinese patients with acute schizophrenia: A network meta-analysis*. Schizophr. Res. 2017; 185: 73–79.
11. Ballard C., Corbett A.: Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. CNS Drugs 2010; 24(9): 729–739.
12. Bandelow B., Chouinard G., Bobes J. i wsp.: *Extended-release quetiapine fumarate (Quetiapine XR): A once daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010; 13(3): 305–320.
13. Bargagli A.M., Cascini S., Agabiti N. i wsp.: *Determinants of antipsychotic drugs prescription among community-living older adults with dementia: A population-based study using health information systems in the Lazio Region, Italy*. Clin. Interv. Aging 2019; 14: 2071–2083.
14. Bavle A.D., Vishwaraj S.: *Warfarin–quetiapine interaction causing hemorrhage Divalproex sodium leading to sustained significant improvement in tardive dyskinesia in a patient with bipolar disorder*. Ind. J. Psychiatr. 2016; 58(1): 3–4.

15. Bazire S.: *Przewodnik leków psychotropowych 2014. Tom 1*. Viamedica, Gdańsk 2014.
16. Bazire S.: *Psychotropic Drug Directory 2018*. Lloyd-Reinhold Publications, London 2018.
17. Bellino S., Paradiso E., Bogetto F.: *Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder*. CNS Drugs 2008; 22(8): 671–692.
18. Bergendal A., Schioler H., Wettermark B. i wsp.: *Concomitant use two or more antipsychotic drugs is common in Sweden*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2015; 5(4): 224–231.
19. Black D.W., Zanarini M.C., Romine A. i wsp.: *Comparison of low and moderate dosages of extended-release quetiapine in borderline personality disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Am. J. Psychiatry 2014; 171(11): 1174–1182.
20. Bortnick B., El-Khalili N., Banov M. i wsp.: *Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (Quetiapine XR) mono therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled study*. J. Affect. Disord. 2011; 128(1–2): 83–94.
21. Bowden C., Grunze H., Mullen J. i wsp.: *A randomized double blind placebo controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as mono therapy for mania in bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66(1): 111–121.
22. Brett J., Daniels B., Karaganes E.A.: *Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: A descriptive cohort study*. Br. J. Clin. Pharmacie 2017; 83(11): 2581–2588.
23. Brody R.S., Liss C.L., Wray H. i wsp.: *Results from a drug utilization study of extended release quetiapine fumarate prescribed by psychiatrists as treatment for major depressive disorder in selected countries in the European Union*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2018; 30(2): 59–65.
24. Broekema W.J., de Groot I.W., van Harten P.N.: *Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics – a European study*. Pharm. World Sci. 2007; 29(3): 126–130.
25. Brown E.S., Davila S.D., Nakamura A.: *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2014; 38(7): 2113–2118.
26. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr, Macfadden W. i wsp.: *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression*. Am. J. Psychiatry 2005; 162(7): 1351–1360.
27. Carey P.D., Vythilingum B., Seedat S. i wsp.: *Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: A double-blind, randomised, placebo-controlled study [ISRCTN83050762]*. BMC Psychiatry 2005; 5: 5.
28. Carr C.N., Lopchuk S., Beckman M.E., Baugh T.B.: *Evaluation of the use of low--dose quetiapine and the risk of metabolic consequences: A retrospective review*. Mental Health Clin. 2016; 6(6): 308–313.
29. Chatziralli I.P., Peponis V., Parikakis E., Maniatea A.: *Continuing medical education: Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome – a prospective study*. Eye 2016; *30*(8): 1039–1044.

30. Chen E.Y.H., Hui C.L.M., Lam M.L. i wsp.: *Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: Randomized controlled trial*. BMJ 2010; 341: c4024.
31. Chen X., Liang C., Cui L. i wsp.: *A rapid LC-MS / MS method for simultaneous determination of quetiapine and duloxetine in rat plasma and its application to pharmacokinetic interaction study*. J. Food Drug Anal. 2018; 27(1): 323–331.
32. Chew J., Cheong S., Tay L.: *Quetiapine-induced cutaneous vasculitis: Diagnostic challenges and therapeutic implications*. J. Am. Geriatr. Soc. 2016; 64(5): 1137–1138.
33. Chou P., Chu C., Lin C. i wsp.: *Use of atypical antipsychotics and risks of cataract development in patients with schizophrenia: A population-based, nested case-control study*. Schizophr. Res. 2016; 174(1–3): 137–143.
34. Christodoulou C., Margaritis D., Makris G. i wsp.: *Quetiapine and clarithromycin – induced neuroleptic*. Clin. Neuropharm. 2015; 38(1): 36–37.
35. Citrome L.: *Cariprazine: Chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability*. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2013; 9(2): 193–206.
36. Clayton A.H., Locklear J.C., Svedsa H., Mcintyre R.S.: Sexual *functioning in patients with major depressive disorder in randomized placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate*. CNS Spectr. 2014; 19(2): 182–196.
37. Cohen L.S., Góez-Mogollón L., Sc M. i wsp.: *Risk of major malformations in infants following first-trimester exposure to quetiapine*. AJP Adv. 2018; 175(12): 1225–1231.
38. Conley B.R.R., Kelly D.L.: *Drug–drug interactions associated with second-generation antipsychotics: Considerations for clinicians and patients*. Psychopharmacol. Bull. 2007; 40(1): 77–97.
39. Correll C.U., Rummel-Kluge C., Corves C. i wsp.: *Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Schizophr. Bull. 2009; 35(2): 443–457.
40. Crépeau-Gendron G., Heureux S.L.: *Brief Report Quetiapine XR-induced neutropenia: Is a clozapine trial still possible for treatment-resistant schizophrenia? A case report*. Early Interv. Psychiatry 2015; 9(2): 151–155.
41. Croarkin P., Mc L.T., Rayner T., Mc L.: *Acute neutropenia in a patient treated with quetiapine*. Psychosomatics 2001; 42(4): 368.
42. Cross A.J., Widzowski D., Maciag C. i wsp.: *Quetiapine and its metabolite norquetiapine: Translation from in vitro pharmacology to in vivo efficacy in rodent models*. Br. J. Pharmacol. 2016; 173(1): 155–166.
43. Cummings J.L., Masterman D.L.: *Assessment of treatment-associated changes in behavior and cholinergic therapy of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease*. J. Clin. Psychiatry 1998; 59(supl. 13): 23–30.
44. Cuttler A.J., Montgomery S.A., Feidel D. i wsp.: *Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: A placebo- and duloxetine-controlled study*. J. Clin. Psychiatry 2009; 70(4): 526–539.

45. Darwish M., Bond M., Hellriegel E.T. i wsp.: *Investigation of a possible interaction between quetiapine and armodafinil in patients with schizophrenia*. J. Clin. Pharmacol. 2012; 52(9): 1399–1409.
46. De Dios C., Fudio S., Lorenzo A.: *Reversible parkinsonism and cognitive decline due to a possible interaction of valproic acid and quetiapine*. J. Clin. Pharm. Ther. 2011; 36(3): 430–432.
47. Delassus-Guenault N., Jegouzo A., Odou P. i wsp.: *Clozapine–olanzapine: A potentially dangerous switch. A report of two cases*. J. Clin. Pharm. Ther. 1999; 24(3): 191–195.
48. Denys D., de Geus F., van Megen H.J., Westenberg H.G.: *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors.* J. Clin. Psychiatry 2004; 65(8): 1040–1048.
49. Depping A.M., Komossa K., Kissling W., Leucht S.: *Second-generation antipsychotics for anxiety disorders*. Cochrane Database Syst. Rev. 2010; (12): CD008120.
50. Devanand D.P., Jacobs D.M., Tang M.-X. i wsp.: *The course of psycho-pathologic features in mild to moderate Alzheimer disease*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54(3): 257–261.
51. DeVane C.L., Nemeroff C.B.: *Clinical pharmacokinetics of quetiapine: An atypical antipsychotic*. Clin. Pharmacokinet. 2001; 40(7): 509–522.
52. Di Fiorino M., Montagnani G., Trespi G., Kasper S.: *Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) versus risperidone in the treatment of depressive symptoms in patients with schizoaffective disorder or schizophrenia: A randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2007; 29(3): 166–176.
53. Dube K.M., Degrado J., Hohlfelder B., Szumita P.M.: *Evaluation of the effects of quetiapine on QTc prolongation in critically ill patients*. J. Pharm. Pract. 2018; 31(3): 292–297.
54. Duncan D., Cooke L., Symonds C. i wsp.: *Quetiapine use in adults in the community: A population-based study in Alberta, Canada*. BMJ Open 2016; 6(3): e010861.
55. Earley W., Pathak S.: *Cataractogenic potential of quetiapine versus risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized, open-label, ophthalmologist-masked, flexible-dose, non-inferiority trial*. J. Psychopharmacol. 2015; 29(1): 69–79.
56. Ennis Z.N., Damkier P.: *Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review*. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2015; 116(4): 315–320, doi 10.1111/bcpt.12372.
57. Estabrook K.R., Pheister M.: *A case of quetiapine XR and divalproex-associated neutropenia followed by successful use of ziprasidone*. J. Clin. Psychopharmacol. 2012; 32(3): 417–418.
58. Fan K., Chen W., Huang M.: *Quetiapine-associated leucopenia and thrombocytopenia: A case report*. BMC Psychiatry 2015; 15(1): 110.

59. Farlow M.R., Alva G., Meng X., Olin J.T.: *A 25-week, open-label trial investigating rivastigmine transdermal patches with concomitant memantine in mild-to-moderate Alzheimer's disease: A post hoc analysis*. Curr. Med. Res. Opin. 2010; 26(2): 263–269.
60. Fasipe O.J.: *The emergence of new antidepressants for clinical use: Agomelatine paradox versus other novel agents*. IBRO Reports 2019; 6: 95–110.
61. Fineberg N.A., Sivakumaran T., Roberts A., Gale T.: *Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled treatment study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2005; 20(4): 223–226.
62. Fleischhacker W.W., Heikkinen T., Olie J.P. i wsp.: *Weight change on aripiprazole–clozapine combination in schizophrenic patients with weight gain and suboptimal response on clozapine: 16-week double-blind study*. Eur. Psychiatry 2008; 2(supl. 23): s114–s115.
63. Freudenmann R.W., Süssmuth S.D., Wolf R.C. i wsp.: *Respiratory dysfunction in sleep apnea associated with quetiapine*. Pharmacopsychiatry 2008; 41(3): 119–121.
64. Furst B.A., Champion K.M., Pierre J.M. i wsp.: *Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin*. Biol. Psychiatry 2002; 51(3): 264–265.
65. Galbally M., Frayne J., Watson S.J.: *Psychopharmacological prescribing practices in pregnancy for women with severe mental illness: A multicentre study.* Our Neuropsychopharmacol. 2019; 29(1): 57–65, doi:10.1016/j.euroeuro.2018.11.1103
66. Gardner D.M., Baldessarini R.J., Benzo J. i wsp.: *Switching between clozapine and risperidone treatment*. Can. J. Psychiatr. 1997; 42(4): 430–431.
67. Gefvert O., Lundberg T., Wieselgren I.M. i wsp.: *D(2) and 5HT(2A) receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: A PET study*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2001; 11(2): 105–110.
68. Genc Y., Taner E., Candansayar S.: *Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine- quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study*. Adv. Ther. 2007; 24(1): 1–13.
69. Geraci M.J., Mccoy S.L., Crum P.M., Patel R.A.: *Antipsychotic-induced priapism in an HIV patient: A cytochrome P450-mediated drug interaction*. Int. J. Emerg. Med. 2010; 3(2): 81–84.
70. Giacobini E.: *Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease*. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2000; 14(supl. 1): 3–10.
71. Gilbert P.L., Harris M.J., McAdams L.A., Jeste D.V.: *Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature*. Arch. Gen. Psychiatr. 1995; 52(3): 173–188.
72. Gjerden P., Brammess J.G., Tvete I.F. i wsp.: *The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: Dispensed prescriptions in Norway 2004–2015*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2017; 73(9): 1173–1179.

73. Glocker C., Grohmann R., Schulz H.: *Fatal agranulocytosis associated with quetiapine in monotherapy*. J. Clin. Psychopharmacol. 2017; 37(5): 1–2.
74. Grande I., Bernardo M., Bobes J. i wsp.: *Antipsychotic switching in bipolar disorders: A systematic review*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014; 17(3): 497–507.
75. Gray J.A., Roth B.L.: *The pipeline and future of drug development in schizophrenia*. Mol. Psychiatry 2007; 12: 904–922.
76. Grimm S.W., Richtand N.M., Winter H.R. i wsp.: *Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics*. Br. J. Clin. Pharmacol. 2005; 61(1): 58–69.
77. Grootens K.P., Verkens R.J.: *Emerging evidence for the use of atypical antipsychotics in borderline personality disorder*. Pharmacopsychiatry 2005; 38(1): 20–23.
78. Guardia J., Roncero C., Galan J.: *A double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study comparing quetiapine with placebo, associated to naltrexone in the treatment of alcohol-dependent patients*. Addict. Behav. 2011; 36(3): 265–269.
79. Hancox J.C., Mcpate M.J., El Harchi A.E., Zhang Y.: *The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes*. Pharmacol. Ther. 2008; 119(2): 118–132.
80. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P. i wsp.: *Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis*. Clin. Interv. Aging 2008; 3(2): 211–225.
81. Hantson P., Fazio V. Di, Wallemacq P.: *Toxicokinetic interaction between quetiapine and antiretroviral therapy following quetiapine overdose*. Drug Metab. Lett. 2010; 4(1): 7–8.
82. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. i wsp.: *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation*. World J. Biol. Psychiatry 2015; 16(3): 142–170.
83. Hasselstrøm J., Linnet K.: *Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: The influence of comedication*. Ther. Drug Monit. 2004; 26(5): 486–491.
84. Hoge R.H.L., Pharmd M.E.L.A., Radstake S.D.W.S., Pharmd I.R.F.V.: *Subtherapeutic serum quetiapine concentrations after absorption inhibition by binding resins: A case report*. J. Clin. Pharm. Ther. 2015; 40(3): 355–357.
85. https://www.nice.org.uk/guidance/GID-CGWAVE0725/documents/draft-guideline
86. Huang C., Wei I.: *Unexpected interaction between quetiapine and valproate in patients with bipolar disorder*. Gen. Hosp. Psychiatr. 2010; 32(4): 446.e1–446.e2.
87. Huang X., Zhang S., Ma Y. i wsp.: *Bioequivalence of two quetiapine extended release tablets in Chinese healthy volunteers under fasting and fed conditions and effects of food on pharmacokinetic profiles*. Drug Des. Devel. Ther. 2019; 13: 255–264.

88. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. i wsp.: *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network – meta-analysis*. Lancet 2019; 394(10202): 939–951.
89. Hughes R.L.: *Fatal combination of mitragynine and quetiapine – a case report with discussion of a potential herb-drug interaction*. Forensic Sci. Med. Pathol. 2019; 15(1): 110–113.
90. Hung W.C., Hsieh M.H.: *Neutropenia associated with the comedication of quetiapine and valproate in 2 elderly patients*. J. Clin. Psychopharmacol. 2012; 32(3): 416–417.
91. Husnain M., Gondal F., Raina A.I., Anwer F.: *Quetiapine associated thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report and literature review*. Am. J. Ther. 2017; 24(5): e615–e616.
92. Hutchison K.E., Ray L., Sandman E. i wsp.: *The effects of olanzapine on craving and alcohol consumption*. Neuropsychopharmacology 2006; 31: 1310–1317.
93. Hutchison K.E., Swift R., Rohsenow D.J. i wsp.: *Olanzapine reduces urge to drink after drinking cues and a priming dose of alcohol*. Psychopharmacology (Berl.) 2001; 155(1): 27–34.
94. Hutton P., Taylor P.J., Mulligan L. i wsp.: *Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: Aystematic review, meta-analysis and reappraisal*. Br. J. Psychiatry 2015; 206(5): 360–370.
95. Huybrechts K.F., Gerhard T., Crystal S. i wsp.: Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. BMJ 2012; 344: e977.
96. Imperato A., Di Chiara G.: *Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1986; 239(1): 219–228.
97. Isbister G.K., Duffull S.B.: *Quetiapine overdose: Predicting intubation, duration of ventilation, cardiac monitoring and the effect of activated charcoal*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2009; 24(4), 174–180.
98. Jaeschke R., Sowa-Kućma M., Datka W. i wsp.: *Lurasidone: The 2016 update on the pharmacology, efficacy and safety profile*. Pharmacol. Rep. 2016; 68(4): 748–755.
99. Jaracz J., Tetera-Rudnicka E., Kujath D. i wsp.: *The prevalence of antipsychotic polypharmacy in schizophrenic patients discharged from psychiatric units in Poland*. Pharmacol. Rep. 2014; 66(4): 613–617.
100. Jensen N.H., Rodriguiz R.M., Caron M.G. i wsp.: N -*Desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT 1A agonist, as a putative mediator of quetiapine' s antidepressant activity*. Neuropsychopharmacology 2008; 33(10): 2303–2312.
101. Johnson B.A., Roache J.D., Javors M.A. i wsp.: *Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial*. JAMA 2000; 284(8): 963–971.

102. Joon H., Choi J., Hee B., June S.: *Effects of norquetiapine, the active metabolite of quetiapine, on cloned hERG potassium channels*. Neurosci. Lett. 2018; 664: 66–73.
103. Kampman K.M., Pettinati H.M., Lynch K.G i wsp.: *A double-blind, placebo controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of type A and type B alcoholism*. J. Clin. Psychopharmacol. 2007; 27(4): 344–351.
104. Kanba S., Murasaki M., Koyama T. i wsp.: *Long-term mood / antidepressant effects of quetiapine extended-release formulation: An open-label, non-controlled extension study in Japanese patients with bipolar depression*. BMC Psychiatry 2019; 19(198): 1–10.
105. Kane J.M., Correll C.U., Goff D.C. i wsp.: *A multicenter, randomized, double--blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy*. J. Clin. Psychiatry 2009; 70(10): 1348–1357.
106. Ketter T.A., Citroen L., Wang P.W., i wsp.: *Treatments for bipolar disorder: Can number needed to treat/harm help inform clinical decision?* Acta Psychiatr. Scand. 2011; 123(3): 175–189.
107. Khan A., Joyce M., Atkinson S. i wsp.: *A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder*. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31(4): 418–428
108. Khazaie H., Sharafkhaneh A., Khazaie S.: *A weight-independent association between atypical antipsychotic medications and obstructive sleep apnea*. Sleep Breath 2018; 22: 109–114.
109. Kim E., Bijlani M.: *A pilot study of quetiapine treatment of aggression due to traumatic brain injury*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2006; 18(4): 547–549.
110. Kishi T., Ikuta T., Sakuma K. i wsp.: *Comparison of quetiapine immediate- and extended-release formulations for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials*. J. Psychiatr. Res. 2019; 115: 121–128.
111. Komossa K., Depping A.M., Gaudchau A. i wsp.: *Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2010; (12): CD008121.
112. Kordon A., Wahl K., Koch N., i wsp.: *Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitors in patients with severe obsessive-compulsive disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2008; 28(5): 550–554.
113. Kotagale N.R., Mendhi S.M., Aglawe M.M. i wsp.: *Evidences for the involvement of sigma receptors in antidepressant like effect of quetiapine in mice*. Eur. J. Pharmacol. 2013; 702(1–3): 180–186.

114. Kroeze W.K., Hufeisen S.J., Popadak B.A. i wsp.: *H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs*. Neuropsychopharmacology 2003; 28(12): 519–526.
115. Lambert B.L., Cunningham F.E., Miller D.R. i wsp.: *Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia*. Am. J. Epidemiol. 2006; 164(7): 672–681.
116. Lambert M., Reimitz P., Naber D.: *Effectiveness, tolerability and subjective well--being in patients receiving quetiapine: Findings of a post-marketing surveillance study in schizophrenia*. Int. J. Psychiatry Clin. Prac. 2006; 10(3): 204–212.
117. Lander M., Bastiampillai T.: *Neutropenia associated with quetiapine, olanzapine, and aripiprazole*. Austr. New Zea. J. Psychiatry 2011; 45(1): 89.
118. Langstrom B., Wiesel F., Lindstrom L.: *D2 and 5HT 2A receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: A PET study*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2001; 11(2): 105–110.
119. Lasi D., Ivaniševi R., Ugleši B. i wsp.: *Acute generalized exanthematous pustulosis as a side effect of quetiapine*. *Psychiatria Danub.* 2013; 25(1): 84–85.
120. Lee J., Pilgrim J., Gerostamoulos D., Wong A.: *Increasing rates of quetiapine overdose, misuse, and mortality in Victoria, Australia*. Drug Alcohol Depend. 2018; 187: 95–99.
121. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. i wsp.: *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis*. Lancet 2013; 382(9896): 951–962.
122. Leucht S., Leucht C., Huhn M. i wsp.: *Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: Systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors*. Am. J. Psychiatry 2017; 174(10): 927–942.
123. Li K., Li X., Cheng Z. i wsp.: *Multiple dose pharmacokinetics of quetiapine and some of its metabolites in Chinese suffering from schizophrenia*. Acta Pharmacol. Sin. 2004; 25(3): 390–394.
124. Lin G.L., Chiu C.H., Lin S.K.: *Antipsychotic treatment discontinuation among individuals with schizophrenia and co-occurring substance use urinary obstruction with citalopram and aripiprazole combination in an elderly patient*. J. Clin. Psychopharmacol. 2006; 26(6): 666–691.
125. Lin S.K.: *Antipsychotic polypharmacy: A dirty little secret or a fashion?* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2019; pii: pyz068, doi: 10.1093/ijnp/pyz.
126. López-Muñoz F., Álamo C.: *Active metabolites as antidepressant drugs: The role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders*. Front. Psychiatry 2013; 4: 1–8.
127. Luchins D.J., Klass D., Hanrahan P. i wsp.: *Alteration in the recommended dosing schedule for risperidone*. Am. J. Psychiatry 1998; 155(3): 365–366.
128. Maeda K., Sugino H., Akazawa H. i wsp.: *Brexpiprazole I: In vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulators*. J. Phramacol. Exp. Ther. 2014; 350(3): 589–604.

129. Maneeton N., Maneeton B., Woottiluk P. i wsp.: *Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Drug Des. Devel. Ther. 2016; 10: 259–276.
130. Mangan K.C., Mckinzie B.P., Deloney L.P. i wsp.: *Evaluating the risk profile of quetiapine in treating delirium in the intensive care adult population: A retrospective review*. J. Crit. Care 2018; 47: 169–172.
131. Martinotti G., Andreili S., Di Nicola M. i wsp.: *Quetiapine decreases alcohol consumption, craving and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics*. Hum. Psychopharmacol. 2008; 23(5): 417–424.
132. Maura C., Albornoz C. De, López-Delgado D., Gutiérrez-Rojas L. : *Morgellons disease treatment with quetiapine*. Med. Clin. 2018; 152(3): 118–119.
133. Maust D.T., Kim H.M., Seyfried L.S. i wsp.: *Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: Number needed to harm*. JAMA Psychiatry 2015; 72(5): 438–445.
134. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. i wsp.; EMOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators (2010): *A double blind-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetineas monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II)*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71(2): 163–174.
135. McIntyre R.S., Brecher M., Paulson B. i wsp.: *Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12 week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo controlled trial*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2005; 15(5): 573–585.
136. Meng Z., Gwag T., Sui Y. i wsp.: *The atypical antipsychotic quetiapine induces hyperlipidemia by activating intestinal PXR signaling*. JCI Insight 2019; 4(3): 1–18.
137. Mereu G., Fadda F., Gessa G.L.: *Ethanol stimulates the firing rate of nigral dopaminergic neurons in unanesthetized rats*. Brain Res. 1984; 292(1): 63–69.
138. Miller D.S., Yatham L.N., Lam R.: *Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62(12): 975–980.
139. Mintzer J.E., Brawman-Mintzer O.: *Agitation as possible expression of generalized anxiety disorder in demented elderly patients: Toward a treatment approach*. J. Clin. Psychiatry 1996; 57(supl. 7): 55–63.
140. Modell J.G., Mountz J.M., Glaser F.B. i wsp.: *Effect of haloperidol on measures of craving and impaired control in alcoholic subjects*. Alcohol Clin. Exp. Res. 1993; 17(2): 234–240.
141. Montastruc F., Palmaro A.: *Role of serotonin 5-HT 2C and histamine H 1 receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigiBase*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2015; 25(10): 1556–1565.
142. Morlán-Coarasa M.J., Arias-Loste M.T., Foz V.O. De i wsp.: *Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia*

and related psychotic disorders: A 3-year prospective randomized interventional study. Psychopharmacology 2016; 233(23–24): 3947–3952.
143. Murasaki M., Koyama T., Kanba S. i wsp.: *Multi-center, randomized, double--blind, placebo-controlled study of quetiapine extended-release formulation in Japanese patients with bipolar depression*. Psychopharmacology 2018; 235(10): 2859–2869.
144. Nasrallah H.A., Tandon R.: *Efficacy, safety and tolerability of Quetiapine in patients with schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63(suppl13): 12–20.
145. Nelson J.C., Papakostas G.I.: *Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials*. Am. J. Psychiatry 2009; 166(9): 980–991.
146. Nelson J.C., Spyker D.A., Rico P.: *Morbidity and mortality associated with medications used in the treatment of depression: An analysis of cases reported to U. S. Poison Control Centers*. AJP Adv. 2014; 174(5): 1–13.
147. Ngo A., Ciranni M., Olson K.R.: *Acute quetiapine overdose in adults: A 5-year retrospective case series*. Ann. Emerg. Med. 2006; 52(5): 541–547.
148. Nickl-Jockschat T., Paulzen M., Schneider F., Grozinger M.: *Drug interaction can lead to undetectable serum concentrations of quetiapine in the presence of carbamazepine*. Clin. Neuropharmacol. 2009; 32(1): 55–57.
149. Noble E.P.: *Alcoholism and the dopaminergic system*. Addict. Biol. 1996; 1(4): 333–348.
150. Oh G.H., Yu J.C., Choi K.S. i wsp.: *Simultaneous comparison of efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in schizophrenia: Mixes-treatment comparison analysis based on based on head-to-head trial data*. Psychiatry Inv. 2015; 12(1): 46–54.
151. Ortiz-Orendain J., Castiello-de Obeso S., Colunga-Lozano L.E. i wsp.: *Antipsychotic combinations for schizophrenia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; (6): CD009005.
152. Osborn D.P.J., Marston L., Nazareth I. i wsp.: *Relative risks of cardiovascular disease in people prescribed olanzapine, risperidone and quetiapine*. Schizophr. Res. 2017; 183: 116–123.
153. Pacchiarotti I., León-Caballero J., Murru A. i wsp.: *Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2016; 26(10): 1562–1578.
154. Park Y., Hernandez-Diaz S., Bateman B.T. i wsp.: *Continuation of atypical antipsychotic medication during early pregnancy and the risk of gestational diabetes*. Am. J. Psychiatry 2019; 175(6): 564–574.
155. Patel P., Leeder J.S., Piquette-Miller M., Dupuis L.L.: *Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: A systematic review*. Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2148–2162.
156. Paulzen M., Schoretsanitis G., Hiemke C. i wsp.: *Reduced clearance of venlafaxine in a combined treatment with quetiapine*. Progress Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr. 2018; 13(85): 116–121.

157. Perrella C., Carrus D., Costa E. i wsp.: *Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open label study*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2007; 31(1): 158–163.
158. Perrella C., Carrus D., Costa E., Schifano F.: *Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2007; 31(1): 158–163.
159. Pilgrim J.L., Drummer O.H.: *The toxicology and comorbidities of fatal cases involving quetiapine*. Forensic Sci. Med. Pathol. 2013; 9(2): 170–176.
160. Pinheiro E., Wisner K.L., Clark C.T.: *Quetiapine dose adjustments in pregnant and postpartum women with bipolar disorder*. J. Clin. Psychopharmacol. 2018; 38(1): 89–91.
161. Pollack T.M., Mccoy C., Pharm D., Stead W.: *Clinically significant adverse events from a drug interaction between quetiapine and atazanavir-ritonavir in two patients*. Pharmacotherapy 2009; 29(11): 1386–1391.
162. Potkin S.G., Preskorn S., Hochfeld Þ.M., Meng X.: *A thorough QTc study of 3 doses of iloperidone including metabolic inhibition via CYP2D6 and / or CYP3A4 and a comparison to quetiapine and ziprasidone.* J. Clin. Psychopharmacol. 2013; 33(1): 3–10.
163. Potkin S.G., Thyrum P.T., Alva G. i wsp.: *Effect of fluoxetine and imipramine on the pharmacokinetics and tolerability of the antipsychotic*. J. Clin. Psychopharmacol. 2002; 22(2): 174–182.
164. Potkin S.G., Thyrum P.T., Alva G. i wsp.: *The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone, or thioridazine*. J. Clin. Psychopharmacol. 2002; 22(2): 121–130.
165. Prieto E., Meana J.J., Majadas S.: *Neurobiological bases of quetiapine antidepresant effect in the bipolar disorder*. Actas Esp. Psiquiatr. 2010; 38(1): 22–32.
166. Raggi M.A., Mandrioli R., Sabbioni C.: *Atypical antipsychotics: Pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions*. Curr. Med. Chem. 2004; 11(3): 279–296.
167. Rahman A., Mican L.M., Fischer C., Campbell A.: *Evaluating the incidence of leukopenia and neutropenia with valproate, quetiapine, or the combination in children and adolescents*. Ann. Pharmacother. 2009; 43(5): 822–830.
168. Riedel M., Schmitz M., Kåre P. i wsp.: *Comparison of the effects of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release on cognitive performance, sedation and patient satisfaction in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, crossover study (eXtRa)*. Schizophr. Res. 2015; 162(1–3): 162–168.
169. Robson A., Wain E.M., Unit S.T., Road W.B.: *Interstitial granulomatous drug reaction induced by quetiapine*. Clin. Exp. Dermatol. 2016; 41(2): 210–217.
170. Rossom R.C., Rector T.S., Lederle F.A., Dysken M.W.: *Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia?* Am. J. Geriatr. Soc. 2010; 58(6): 1027–1034.

171. Roth B.L., Xia Z.: *Molecular and cellular mechanisms for the polarized sorting of serotonin receptors: relevance for Genesis and treatment of psychosis*. Crit. Rev. Neurobiol. 2004; 16(4): 229–236.
172. Ruhé H.G., Becker H.E., Jessurun P. i wsp.: *Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine*. Acta Psychiatr. Scand. 2001; 104(4): 311–314.
173. Rybakowski J., Cubała W.J., Gałecki P. i wsp.: *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych u kobiet w wieku rozrodczym. Część II: Choroba afektywna dwubiegunowa the treatment of affective disorders in women of childbearing age*. Psychiatria Pol. 2019; 53(2): 263–276.
174. Sachs G., Chengappa K., Suppes T. i wsp.: *Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Bipolar Disord. 2004; 6(3): 213–223.
175. Salvo F., Pariente A., Shakir S. i wsp.: *Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies*. Clin. Pharmacol. Ther. 2016; 99(3): 306–314.
176. Schmedt N., Kollhorst B., Enders D. i wsp.: *Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: A population-based cohort study*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2016; 26(9): 1390–1400.
177. Schulz-Du Bois C., Schulz-Du Bois A.C., Bewig B.: *Major increase of quetiapine steady-state plasma concentration following co-administration of clarithromycin: Confirmation of the pharmacokinetic interaction potential of quetiapine no influence of dialysis on mirtazapine – a case report*. Pharmacopsychiatry 2008; 41(6): 258–259.
178. Shankar B.R.: *Quetiapine-induced leucopenia and thrombocytopenia*. Psychosomatics 2007; 48(6): 530–531.
179. Siwek M., Woroń J.: *Interakcje leków normotymicznych*. W: D. Dudek, M. Siwek, J. Rybakowski (red.), *Choroba afektywna dwubiegunowa: wyzwania terapeutyczne*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013.
180. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P. i wsp.: *Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet 2019; 393(10173): 768–777.
181. Solmi M., Murru A., Pacchiarotii I. i wsp.: *Safety, tolerability and risks associated with first- and second -generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review*. There. Clin. Risk. Manag. 2017; 13: 757–777, doi10.2147/TCRM.S117321.
182. Somani A., Sharma M., Singh S.M.: *Neutropenia associated with quetiapine and sertraline: A case report and review of literature*. Asian J. Psychiatr. 2017; 26: 129–130.
183. Spielmans G.I., Berman M.I., Linardatos E., i wsp.: *Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: A meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes*. PLoS Med. 2013; 10(3): e1001403.
184. Spina E., Hiemke C., Leon J. De: *Assessing drug–drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics*. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2016; 12(4): 407–422.

185. Spina E., Leon J. De: *Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics*. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2014; 10(5): 721–746.
186. Spina E., Leon J. De: *Metabolic drug interactions with newer antipsychotics : A comparative review*. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2007; 100: 4–22.
187. Sultzer D.L., Davis S.M., Tariot P.N. i wsp.: *Clinical Symptom Responses to Atypical Medications in Alzheimer's Disease: Phase 1 Outcomes from the CATIE-AD Effectiveness Trial*. Am. J. Psychiatry 2008; 165(7): 844–854, doi:10.1176/appi.aip.2008.07111779.
188. Taner M.E., Yap H., Alt A.E.: *Does switching to another antipsychotic in patients with clozapine-associated granulocytopenia solve the problem? Case series of 18 patients.* J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31(2): 169–173.
189. Tang H., Chung K.: *Quetiapine-induced neutropenia in a bipolar patient with hepatocellular carcinoma*. Int. J. Psychiatr. Med. 2014; 47(3): 255–261.
190. Tassniyom K., Paholpak S., Tassniyom S., Kiewyoo J.: *Quetiapine for primary insomnia: A double blind, randomized controlled trial*. J. Med. Assoc. Thai. 2010; 93: 729–734.
191. Taylor D.M., Thomas R.E., Barner R., Young A.H.: *The Maudlsey Prescribing Guideline in Psychiatry* (wyd. 13). Wiley Blackwell, Chichester 2018.
192. Taylor L., Graudins A.: *Extended-release quetiapine overdose is associated with delayed onset of toxicity compared to immediate-release quetiapine overdose*. Emerg. Med. Australasia 2018; 31(4): 562–568.
193. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. i wsp.: *Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II disorder: A double blind, placebo-controlled study (The BLODER II study)*. J. Clin. Psychopharmacol. 2006; 26(6): 600–609.
194. Thase M.E., Montgomery S., Papakostas G.I. i wsp.: *Quetiapine XR monotherapy in major depressive disorder: A pooled analysis to assess the influence of baseline severity on efficacy*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2013; 28(3): 113–120.
195. Thomas M., Dipaula B.A., Grimm B.: *Important drug interaction involving phenytoin and quetiapine*. Mental Health Clin. 2018; 8(4): 195–197.
196. Tisdale J.E.: *Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management*. Can. Pharm. J. 2016; 149(3): 139–152.
197. Trinh N.H., Hoblyn J., Mohanty S., Yaffe K.: *Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease*. JAMA 2003; 289(2): 210–216.
198. Tsai A.C.: *A case of recurrent priapism in the context of quetiapine use, discontinuation, and rechallenge*. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31(2): 235–262.
199. Tuman B.A., Sereflican B., Yildirim O.: *Quetiapine associated with angioedema*. J. Clin. Psychopharmacol. 2016; 36(3): 36–37.
200. Turner P., Kantaria R., Young A.H.: *A systematic review and meta-analysis of the evidence base for add-on treatment for patients with major depressive disorder*

who have not responded to antidepressant treatment: A European perspective. J. Psychopharmacol. 2014; 28(2): 85–98.
201. Uehlinger C., Chassot P., Brocard M. i wsp.: *Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1*. J. Clin. Psychopharmacol. 2007; 27(3): 273–278.
202. Urichuk L., Prior T.I., Dursun S., Baker G.: *Metabolism of Atypical antipsychotics: Involvement of cytochrome P450 enzymes and relevance for drug–drug interactions*. Curr. Drug Metab. 2008; 9(5): 410–418.
203. Vázquez-Bourgon J., Pérez-Iglesias R., Foz V.O. De: *Long-term metabolic effects of aripiprazole, ziprasidone and quetiapine: A pragmatic clinical trial in drug-naïve patients with a first-episode of non-affective psychosis*. Psychopharmacology 2018; 235(1): 245–255.
204. Verghese C., DeLeon J., Nair C., Simpson G.M.: *Clozapine withdrawal effects and receptor profiles of typical and atypical neuroleptics*. Biol. Psychiatry 1996; 39(2): 135–138.
205. Vieta E., Mullen J., Brecher M. i wsp.: *Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: Combined analysis of two international, double blind randomized, placebo-controlled studies*. Curr. Med. Res. Opin. 2005; 21(6): 923–934.
206. Villarreal G., Hamner M.B., Cañive J.M. i wsp.: *Efficacy of quetiapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: A randomized, placebo-controlled trial*. Am. J. Psychiatr. 2016; 173(12): 1205–1212.
207. Villeneuve E., Lemelin S.: *Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for the treatment of borderline personality disorder: Impulsivity as main target*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66(10): 1298–1303.
208. Vulink N.C., Denys D., Fluitman S.B. i wsp.: *Quetiapine augments the effect of citalopram in non-refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized, double--blind, placebo-controlled study of 76 patients*. J. Clin. Psychiatry 2009; 70(7): 1001–1008.
209. Waleekhachonloet O., Limwattananon C., Rattanachotphanit T.: *Coprescription of QT interval-prolonging antipsychotics with potentially interacting medications in Thailand*. Ther. Adv. Drug Safety Orig. 2019; 10: 1–16.
210. Weiden P.J.: *Switching antipsychotics: An updated review with a focus on quetiapine*. J. Psychopharmacol. 2006; 20(1): 104–118.
211. Weiden P.J., Aquila R., Dalheim L., Standard J.M.: *Switching antipsychotic medications*. J. Clin. Psychiatry 1997; 58(supl. 10): 63–72.
212. Weisler R., Joyce M., McGil L. i wsp.; Moonstone Study Group: *Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. CNS Spectr. 2009; 14(6): 299–313.
213. Weisler R., Mcintyre R.S.: *The role of extended-release quetiapine fumarate monotherapy in the treatment of patients with major depressive disorder*. Expert Rev. Neurother. 2013; 13(11): 1161–1182.

214. Wen X.J., Wang L.M., Liu Z.L. i wsp.: *Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder*. Braz. J. Med. Biol. Res. 2014; 47(7): 605–616.
215. Westin A.A., Brekke M., Molden E. i wsp.: *Treatment with antipsychotics in pregnancy: Changes in drug disposition*. Clin. Pharmacol. Ther. 2018; 103(3): 477–484.
216. Wiesback G.A., Weijers H.G., Chick J. i wsp.: *Ritanserin in relapse prevention in abstinent alcoholics: Results from a placebo-controlled double-blind international multicenter trial*. Alcohol Clin. Exp. Res. 1999; 23(2): 230–235.
217. Wilby K.J., Johnson E.G., Johnson H.E., Ensom M.H.H.: *Evidence-based review of pharmacotherapy used for Parkinson's disease psychosis*. Ann. Pharmacother. 2017; 51(8): 682–695.
218. Winter H.R., Devane C.L., Figueroa C. i wsp.: *Open-label steady-state pharmacokinetic drug interaction study on co-administered quetiapine fumarate and divalproex sodium in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder*. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2007; 22(7): 469–476.
219. Wong J.Y.W., Yeh C., Thyrum P.T.: *The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine*. J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21(1): 89–93.
220. Woroń J., Siwek M.: *O interakcjach i powikłaniach farmakoterapii*. W: J. Rymaszewska, D. Dudek (red.), *Psychiatria w medycynie*, t. 3: *Dialogi interdyscyplinarne*. Medical Education, Warszawa 2018.
221. Xu Q., Wu X., Li M. i wsp.: *Association studies of genomic variants with treatment response to risperidone, clozapine, quetiapine and chlorpromazine in the Chinese Han population*. Pharmacogenomics J. 2016; 16(4): 357–365.
222. Yang F., Liang C.: *Multiple intracerebral hemorrhages in an elderly patient after adding quetiapine to a stable warfarin regimen*. Gen. Hosp. Psychiatr. 2011; 33(3): 302.e1–302.e2.
223. Yatham L.N., Paulsonn B., Mullen J. i wsp.: *Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania*. J. Clin. Psychopharmacol. 2004; 24(6): 599–606.
224. Young A.H., McElroy S.L., Bauer M. i wsp.: *A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71(2): 150–162.
225. Young A.H., McElroy S.L., Olausson B. i wsp.: *A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder*. World J. Biol. Psychiatry 2014; 15(2): 96–112.
226. Zhang S., Lan G.: *Prospective 8-week trial on the effect of olanzapine, quetiapine, and aripiprazole on blood glucose and lipids among individuals with first-onset schizophrenia*. Shanghai Arch. Psychiatr. 2015; 26(6): 339–346.
227. Zhornitsky S., Moteshafi H., Dubreucq S. i wsp.: *Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: A systematic*

review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. Int. Clin. Psychopharmacol. 2009; 26(4): 183–192.
228. Zhou D., Bui K.H., Li J., Al-Huniti N.: *Population pharmacokinetic modeling of quetiapine after administration of seroquel and seroquel XR formulations to Western and Chinese patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder*. J. Clin. Pharmacol. 2015; 55(11): 1248–1255.
229. Zhou D.-D., Zhou X., Li Y., Zhang K.: *Augmentation agents to serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr. 2018; 2(90): 277–287.
230. Zhou D.-D., Zhou X., Lv Z., i wsp.: *Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis*. J. Psychiatr. Res. 2019; 111: 51–58.
231. Zhou X., Keitner G.I., Qin B. i wsp.: *Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2015; 18(11): 1–10.
232. Zhou X., Ravindran A.V., Qin B. i wsp.: *Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: Systematic review and net- work meta-analysis*. J. Clin. Psychiatry 2015; 76(4): e487–e498.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I POSTAĆ FARMACEUTYCZNA: KETREL 25 mg, tabletki powlekane, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o barwie pomarańczowej, **KETREL 100 mg**, tabletki powlekane, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o barwie żółtej, **KETREL 200 mg**, tabletki powlekane, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o barwie białej. **SKŁAD:** 25 mg tabletka: każda tabletka zawiera 25 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu. Substancja pomocnicza: każda tabletka zawiera 7,5 mg laktozy jednowodnej. 100 mg tabletka: każda tabletka zawiera 100 mg kwetiapiny (Quetiapinum) w postaci kwetiapiny fumaranu. Substancja pomocnicza: każda tabletka zawiera 30 mg laktozy jednowodnej. 200 mg tabletka: każda tabletka zawiera 200 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu. Substancja pomocnicza: każda tabletka zawiera 60 mg laktozy jednowodnej. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA: Leczenie schizofrenii**. Leczenie epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej. Leczenie epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Zapobieganie nawrotom choroby dwubiegunowej (epizodom mieszanym, manii lub depresji) u pacjentów, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Ketrel można przyjmować z pokarmem lub bez. **Dorośli: W leczeniu schizofrenii:** Ketrel należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobowa przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg – dzień 1., 100 mg – dzień 2., 200 mg – dzień 3. i 300 mg dzień 4. Od 4. dnia dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. **W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej:** Ketrel należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobowa przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg – dzień 1., 200 mg – dzień 2., 300 mg – dzień 3., 400 mg – dzień 4. Następnie dawka może być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w szóstym dniu leczenia. Zależnie od reakcji pacjenta i tolerancji dawka dobowa w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę. **W leczeniu objawów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej:** Ketrel należy podawać raz na dobę, wieczorem, ponieważ może to zmniejszyć prawdopodobieństwo uspokojenia podczas dnia. Całkowita dawka dobowa przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg – dzień 1., 100 mg – dzień 2., 200 mg – dzień 3., 300 mg – dzień 4. Zalecana dawka dobowa wynosi 300 mg. Zależnie od odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę produktu Ketrel można zwiększyć do 600 mg na dobę. Skuteczność przeciwdepresyjna została wykazana dla dawek 300 mg i 600 mg na dobę, jednak w grupie przyjmującej 600 mg nie zaobserwowano dodatkowych korzyści podczas krótkotrwałego leczenia. Leczenie epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby dwubiegunowej. **Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej.** Pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, u których wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie kwetiapiną epizodu manii, epizodu mieszanego bądź depresyjnego, powinni kontynuować leczenie w takich samych dawkach. Dawkę należy ustalić indywidualnie w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia, w przedziale od 300 do 800 mg na dobę (dwa razy na dobę). W terapii podtrzymującej powinna być stosowana najniższa dawka efektywna. **Osoby w podeszłym wieku** Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, produkt Ketrel należy stosować ostrożnie u pacjentów z tej grupy wiekowej, szczególnie w początkowym okresie podawania. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i podawanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu do wartości u młodszych pacjentów. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. **Dzieci i młodzież** Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. **Zaburzenia czynności nerek** Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. **Zaburzenia czynności wątroby** Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg na dobę. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg aż do osiągnięcia dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. **PRZECIWWSKAZANIA:** Nadwrażliwość na kwetiapinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteaz stosowane w leczeniu HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA: Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego** Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej. W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych dorosłych pacjentów, poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,0% vs 0% odpowiednio). **Senność** Stosowanie kwetiapiny jest związane z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie. W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu poprawy objawów; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia. **Choroby układu sercowo-naczyniowego** Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w innych stanach predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego należy rozważyć podawanie mniejszej dawki lub wolniejsze jej zwiększanie. **Napady padaczki** W badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie. **Objawy pozapiramidowe** W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. **Dyskinezy późne** W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia kwetiapiną. **Złośliwy zespół neuroleptyczny** Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również lekiem zawierającym kwetiapinę. Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie. **Ciężka neutropenia** Niezbyt często w badaniach klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów <0,5 x 10^9/l). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność od dawki. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi <1,0 x 10^9/l. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować ilość neutrofilów (aż ich liczba zwiększy się ponad 1,5 x 10^9/l). **Interakcje** Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych takimi jak karbamazepina lub fenytoina znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia lekiem zawierającym kwetiapinę. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przeważają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i jeśli jest to konieczne zastąpić go lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu). **Hiperglikemia** Podczas leczenia kwetiapiną dochodziło do hiperglikemii lub zaostrzenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego u pacjentów z cukrzycą i zagrożonych wystąpieniem cukrzycy. **Lipidy** W przeprowadzonych badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu. W razie zwiększenia stężenia lipidów należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną. **Wydłużenie odstępu QT** Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z przetrwałym wydłużeniem odstępu QT. Jednak, po przedawkowaniu obserwowano wydłużenie odstępu QT. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QTc, lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią. **Ostre objawy odstawienia** Po nagłym zaprzestaniu podawania dużych dawek leków przeciwpsychotycznych opisywano ostre objawy odstawienia, w tym bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni. **Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych** Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych. W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru. Metaanaliza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu niż w grupie otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5% i 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy zgonami pacjentów, a stosowaniem kwetiapiny. **Laktoza** Ketrel zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Dodatkowe informacje** Dane dotyczące stosowanych jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii u umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone, jednak terapia łączna była dobrze tolerowana. Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, łagodne osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i objawy niestrawności. Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, w trakcie leczenia kwetiapiną może wystąpić zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia, obrzęki obwodowe. Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995. Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000). *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* Często: leukopenia[1] Niezbyt często: eozynofilia, małopłytkowość Nieznana: neutropenia[1] *Zaburzenia układu immunologicznego* Niezbyt często: nadwrażliwość Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna[6] *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* Bardzo rzadko: cukrzyca[1,5,6] *Zaburzenia psychiczne:* Często: przykre sny i koszmary senne *Zaburzenia układu nerwowego* Bardzo często: zawroty głowy[4], senność[2], bóle głowy Często: omdlenia[4], objawy pozapiramidowe[1,13] Niezbyt często: napady padaczki[1], zespół niespokojnych nóg, dyzartria Bardzo rzadko: późne dyskinezy[6] *Zaburzenia serca* Często: tachykardia[4] Zaburzenia oka Często: niewyraźne widzenie *Zaburzenia naczyniowe* Często: niedociśnienie ortostatyczne[4] *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Często: zapalenie błony śluzowej nosa *Zaburzenia żołądka i jelit* Bardzo często: suchość w jamie ustnej Często: zaparcia, niestrawność Niezbyt często: dysfagia[8] *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* Rzadko: żółtaczka[6] Bardzo rzadko: zapalenie wątroby[6] *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy[6], zespół Stevensa-Johnsona[6] *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* Rzadko: priapizm *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Bardzo często: objawy odstawienia[1,10] Często: łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe Rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny[1] *Badania diagnostyczne* Bardzo często: zwiększenie stężenia trójglicerydów[11], zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL)[12]. Często: zwiększenie masy ciała[9], zwiększenie aktywności aminotrasferaz (AlAT, AspAT)[3], zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do hiperglikemii[7] Niezbyt często: zwiększenie aktywności GGTP[3], zmniejszenie liczby płytek krwi[14] Rzadko: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej[15].

1. Patrz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. 2. Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia zażywania leku i zazwyczaj ustępuje w trakcie długotrwałego stosowania kwetiapiny. 3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie leczenia kwetiapiną. 4. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α1, często powoduje niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki. 5. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy. 6. Dane dotyczące częstości działań niepożądanych pochodzą z zastosowania klinicznego kwetiapiny w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. 7. Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu. 8. Zwiększenie częstości utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. 9. Występuje zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia. 10. Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia. 11. Stężenie trójglicerydów >200 mg/ml (≥2,258 mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu. 12. Stężenie cholesterolu >240 mg/ml (≥6,2064 mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu. 13. Patrz tekst poniżej. 14. Liczba płytek ≤100 x 10^9/l przynajmniej w jednym badaniu. 15. Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej odnotowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QTc, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i placebo, u pacjentów ze schizofrenią lub epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość objawów pozapiramidowych była zbliżona do placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzji, zespołu pozapiramidowego, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, samowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) była ogólnie nieduża i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup. W długotrwałych badaniach klinicznych nad schizofrenią i chorobą dwubiegunową, łączna częstość zależnych od leczenia objawów pozapiramidowych była zbliżona w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo. Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, szczególnie T_4 i fT_4 (całkowitej i wolnej tyroksyny). Zmniejszenie to było najsilniejsze w pierwszych 2-4 tygodniach leczenia kwetiapiną, nie odnotowano dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną powodowało powrót stężenia całkowitego i wolnego T_4 do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy T_3 i rT_3 (całkowitej i odwróconej trijodotyroniny) obserwowano tylko po stosowaniu dużych dawek kwetiapiny. Nie obserwowano zmian stężenia TBG ani zwiększenia stężenia TSH. Nie obserwowano również objawów klinicznych niedoczynności tarczycy. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Celon Pharma S.A. ul. Ogrodowa 2A, Kiełpin 05-092 Łomianki Tel.: (22) 751 59 33 Fax.: (22) 751 44 58 e-mail: info@celonpharma.com. **NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Ketrel 25 mg, pozwolenie MZ nr: 11979; Ketrel 100 mg, pozwolenie MZ nr: 11980; Ketrel 200 mg, Pozwolenie MZ nr: 11981. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Produkt leczniczy wydawany na receptę. Cena urzędowa detaliczna dla dawki: 25 mg/30 tabl. 8,00 PLN; 100 mg/60 tabl. 51,00 PLN; 200 mg/60 tabl. 98,00 PLN. Maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta przy zakupie produktu leczniczego z refundacją dla dawek wynosi: 25 mg/30 tabl. 5,69 PLN, 100 mg/60 tabl. 8,90 PLN, 200 mg/60 tabl. 10,15 PLN. Sprostowanie do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

CELON PHARMA

KETREL 3/09/03/2020