

# Arypiprazol, olanzapina i kwetiapina w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej

## Aripiprazole, olanzapine and quetiapine in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder

**Marcin Siwek<sup>1</sup>, Anna Julia Krupa<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Zakład Zaburzeń Afektywnych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

<sup>2</sup>Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

### STRESZCZENIE

Podstawę leczenia schizofrenii (SZ) i choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), tak w okresie zaostrzeń choroby podstawowej, jak i w długoterminowej terapii zapobiegającej nawrotom, stanowi farmakoterapia. Regularne, zgodne z zaleceniami, przyjmowanie leków obniża ryzyko kolejnych zaostrzeń SZ i ChAD oraz wiążących się z nimi pobytów w szpitalu, rozwoju opornych na leczenie objawów resztkowych i ograniczenia funkcjonowania. Do głównych przyczyn niestosowania się do zaleceń lekarskich należy brak skuteczności lub tolerancji terapii. Dlatego w momencie wyboru leku przeciwpsychotycznego (LPP) kluczowe jest dążenie do indywidualizacji leczenia, tak aby maksymalizować jego efektywność i minimalizować ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych, których chory nie jest w stanie zaakceptować. Konieczne jest też uwzględnienie profilu bezpieczeństwa danego LPP, zwłaszcza wśród chorych obciążonych współchorobowością. Cel pracy stanowi zwięzłe omówienie i porównanie danych dotyczących skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania aripiprazolu, olanzapiny i kwetiapiny w leczeniu pacjentów z SZ i ChAD.

**Słowa kluczowe:** aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, farmakoterapia, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa

#### NAJWAŻNIEJSZE

**Skuteczne leczenie schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej wymaga spersonalizowanej farmakoterapii, w możliwie jak najwyższym stopniu dostosowanej do potrzeb i oczekiwań chorych. Wybierając lek przeciwpsychotyczny, zawsze należy rozważyć jego skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo w terapii wybranego pacjenta.**

#### HIGHLIGHTS

**Efficacious treatment of schizophrenia and bipolar disorder requires a personalized pharmacotherapy which addresses patients needs and expectations in the highest degree possible. The process of selecting an antipsychotic medication must always include the assessment of the efficacy, tolerance and safety in the case of a particular patient.**



**Marcin Siwek**

Kierownik Zakładu Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM, Kierownik Zakładu Zaburzeń Afektywnych oraz Zastępca Kierownika Oddziału Klinicznego Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Współtwórca czasopisma: „Medycyna Praktyczna. Psychiatria”. Autor i współautor ponad 170 artykułów, publikowanych w czasopismach zagranicznych i krajowych, a także wielu książek.

## ABSTRACT

Pharmacotherapy is the cornerstone of schizophrenia (SZ) and bipolar disorder (BD) treatment both in the acute phases of the illness and in the long-term therapy which reduces the risk of relapses. Pharmacotherapy, if administered consistently and in adherence to recommendations, reduces the risk of recurrent episodes of SZ and BD and resulting hospitalizations, emergence of treatment-resistant residual symptoms and functional deterioration. Therefore, when choosing an anti-psychotic drug (AP), it is of crucial importance to individualize the treatment in a way that maximalizes its' efficacy and minimalizes these adverse effects which the patient is not able to tolerate. Furthermore, it's vital to consider the safety profile of given AP, especially in patients burdened with concomitant diseases. The aim of this work is to briefly discuss and compare the efficacy, tolerance and safety of aripiprazole, olanzapine and quetiapine in the treatment of SZ and BD.

**Key words:** aripiprazole, olanzapine, quetiapine, pharmacotherapy, schizophrenia, bipolar disorder

## WSTĘP

Schizofrenia (SZ) i choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) są ciężkimi schorzeniami psychicznymi, w których leczeniu podstawową rolę odgrywa farmakoterapia stosowana zarówno w okresie zaostrzeń choroby podstawowej, jak i w terapii podtrzymującej [1, 2]. Dostępne dane wskazują, że przy prowadzeniu leczenia ryzyko nawrotu SZ sięga 18–32%, natomiast po jego zaprzestaniu wzrasta do 60–80% [3]. W przypadku ChAD chorzy przyjmujący przepisane leki ok. trzykrotnie rzadziej doświadczają nawrotu niż osoby rezygnujące z farmakoterapii [4]. Kolejne epizody SZ i ChAD zwiększają ryzyko powtórnych hospitalizacji, rozwoju objawów rezydualnych i deterioracji funkcjonalnej pacjentów [5, 6]. Warunek efektywnego leczenia SZ i ChAD stanowi więc adekwatna terapia farmakologiczna przyjmowana przez pacjenta zgodnie z zaleceniami lekarza. Konieczne jest zatem dążenie do personalizacji leczenia przeciwpsychotycznego, tak aby w możliwie najwyższym stopniu odpowiadało ono potrzebom i oczekiwaniom chorych oraz było przez nich dobrze tolerowane, co pozwoli na osiągnięcie możliwie najwyższego poziomu stosowania się chorych do zaleceń lekarskich. W momencie wyboru leku przeciwpsychotycznego (LPP) należy rozważyć sku-

teczność wybranego preparatu wobec najbardziej problematycznych dla pacjenta objawów, ale też przeanalizować profil działań niepożądanych z uwzględnieniem tych, które chory jest skłonny zaakceptować, i tych, których obecności nie będzie tolerował, co może się przyczynić do ograniczenia współpracy z lekarzem. W przypadku każdego pacjenta niezbędnym krokiem w chwili doboru farmakoterapii jest także ocena jej bezpieczeństwa biorąca pod uwagę inne zdiagnozowane u niego schorzenia [1]. Celem tej pracy jest przedstawienie i porównanie efektywności, tolerancji i bezpieczeństwa doustnych postaci trzech atypowych LPP: aripiprazolu (ARI), olanzapiny (OLA) i kwetiapiny (KWE) w leczeniu SZ i ChAD.

Zarówno skuteczność, jak i działania niepożądane (AE, *adverse effects*) oraz bezpieczeństwo wynikają z unikatowego dla każdego z leków profilu farmakodynamicznego. W tabeli 1 podsumowano mechanizmy odpowiadające za zależności pomiędzy oddziaływaniem receptorowym a obserwowanymi klinicznie efektami terapii. Dane te mogą być pomocne w zrozumieniu oraz przewidywaniu efektów niepożądanych ARI, OLA, KWE oraz innych LPP.

**Tabela 1.** Związek pomiędzy wpływem na poszczególne receptory z obserwowanymi efektami leczenia (na podstawie [7]).

Receptor	Mechanizm	Efekt kliniczny
Blokada D <sub>2</sub>	↓ przekąźnictwa DA w układzie limbicznym	↓ nasilenia objawów pozytywnych psychozy
	↓ przekąźnictwa DA w szlaku guzkowo-lejkowym	ryzyko hPRL
	↓ transmisji DA w szlakach nigrostriatalnych	ryzyko EPS
Blokada 5HT <sub>2A</sub>	↑ przekąźnictwa DA i NA w PFC	↓ nasilenia depresji i objawów negatywnych psychozy
		↑ funkcjonowania poznawczego
	↑ przekąźnictwa DA w szlaku guzkowo-lejkowym	↓ ryzyka hPRL
	↑ przekąźnictwa DA w szlakach nigrostriatalnych	↓ ryzyka EPS
Agonizm/częściowy agonizm 5HT <sub>1A</sub> i blokada 5HT <sub>2</sub>	↑ przekąźnictwa 5HT	↓ nasilenia depresji, efekt przeciwłukowy
	↑ przekąźnictwa DA i NA w PFC	↓ nasilenia depresji i objawów negatywnych psychozy, poprawa funkcji poznawczych
Blokada α <sub>1</sub>	↓ regulacji napięcia naczyń krwionośnych	ryzyko hipotonii ortostatycznej
Blokada H <sub>1</sub>	↓ przekąźnictwa histaminowego w centralnym systemie nerwowym	ryzyko senności, ↑ masy ciała

Blokada M <sub>1</sub>	↓ wrażliwości na insulinę	ryzyko ↑ masy ciała i rozwoju cech zespołu metabolicznego
Blokada 5HT <sub>2c</sub>	↓ proanorektycznego działania serotoniny, podaż pokarmu pomimo sytości	ryzyko ↑ masy ciała i rozwoju cech zespołu metabolicznego
Blokada M <sub>2</sub>	↓ przekąźnictwa cholinergicznego	ryzyko tachykardii, ↑ ciśnienia śródgałkowego, zaburzeń akomodacji, suchości w jamie ustnej, zaparc, trudności w oddawaniu/zatrzymaniu moczu, ↓ poziomu funkcji poznawczych

↑ – wzrost, ↓ – spadek, 5HT – serotonina, DA – dopamina, EPS – objawy pozapiramidowe, hPRL – hiperprolaktynemia, NA – noradrenalina.

## ARYPIPRAZOL

### Właściwości farmakodynamiczne i wynikające z nich cechy kliniczne

Arypiprazol jest częściowym agonistą receptorów D<sub>2</sub>, do których wykazuje silne powinowactwo [8]. Dzięki wywieraniu częściowo stymulującego działania na receptory D<sub>2</sub> ogranicza przekąźnictwo dopaminergiczne w obszarach jego wzmożenia (układ limbiczny) i promuje je w okolicach, gdzie jego poziom jest obniżony (kora przedczołowa [PFC, *prefrontal cortex*]), co wiąże się z dodatkowymi korzyściami w zakresie działania przeciwnegatywnego, prokognitywnego i przeciwdepresyjnego. ARI jest także częściowym agonistą receptorów 5HT<sub>A</sub> i antagonistą 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>7</sub>, co warunkuje jego skuteczność w obniżaniu nasilenia depresji, lęku i zaburzeń funkcji poznawczych. ARI w bardzo niewielkim stopniu blokuje receptory α<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> i M<sub>3</sub>, dzięki czemu terapia nim wiąże się ze znikomym ryzykiem AE wynikających z hamowania transmisji adrenergicznej, histaminowej czy cholinergiczej (tab. 1) [1, 9, 10].

### Leczenie schizofrenii

Przeprowadzono liczne przeglądy systematyczne i metaanalizy obejmujące wielotysięczne grupy pacjentów, w których oceniono skuteczność ARI w porównaniu z placebo i innymi LPP w leczeniu ostrych objawów SZ. Efekty terapii oceniano w nich Skalą pozytywnych i negatywnych objawów psychozy (PANSS, *Positive and Negative Symptoms Scale*), Krótką skalą oceny psychiatrycznej (BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*) i Skalą depresji Montgomery-Asberg (MADRS, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*). Zauważono przewagę ARI nad placebo w obniżaniu nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych SZ oraz podnoszeniu jakości życia chorych. Dodatkowo obserwowano większą skuteczność ARI niż rysperydonu (RIS) w redukowaniu nasilenia objawów negatywnych [11, 12]. W metaanalizie Huhna i wsp. (2019) odnotowano, że ARI znalazł się wśród pięciu LPP, których stosowanie wiązało się z największym obniżeniem nasilenia objawów depresyjnych. Z tego względu jest on jednym z LPP, które warto rozważyć przy rozpoczynaniu leczenia u chorych z diagnozą SZ i objawami/epizodami depresji [34].

Dostępne są także doniesienia wskazujące, że terapia ARI wiąże się z poprawą funkcjonowania poznawczego chorych ze SZ [14]. W badaniu długoterminowym obserwowano, iż zmiana leczenia (ze względu na niezadowolającą skuteczność, złą tolerancję lub adherencję) OLA, RIS lub amisulprydem (AMI) na ARI łączyła się nie tylko ze znaczącym obniżeniem nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych, lecz także ze wzrostem poziomu uczenia się werbalnego, uwagi i funkcji wykonawczych oraz z poprawą funkcjonalną i bardziej pozytywnym nastawieniem do farmakoterapii [15].

Choć dane w tym obszarze są nieliczne, odnotowano ponadto, że wśród chorych ze SZ z współwystępującą fobią społeczną lub zaburzeniem obsesyjno-kompulsywnym zmiana innego LPP na ARI pozwalała osiągnąć redukcję zarówno objawów psychotycznych, jak i lękowych [16, 17].

Przeprowadzano także badania weryfikujące przydatność arypiprazolu w terapii chorych ze SZ z nasilonymi objawami agitacji. Przeanalizowano w tym celu *post hoc* wyniki czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT, *randomized controlled trial*), co pozwoliło zaobserwować wśród osób z wysokim i niskim wyjściowym poziomem agitacji spadek pobudzenia, ogólnego nasilenia objawów psychotycznych mierzonych sumarycznym wynikiem PANSS i poprawę stanu ogólnego ocenianą Skalą ogólnego wrażenia klinicznego (CGI, *Clinical Global Impression Scale*). Wyniki te były istotnie większe wśród pacjentów przyjmujących ARI w porównaniu z placebo.

Dostępne są także wyniki badań oceniających potencjalne korzyści płynące z augmentacji innych LPP poprzez dodanie ARI w wybranych grupach chorych. Gallig i wsp. (2017) przeprowadzili metaanalizę 31 RCT oceniających skuteczność różnych strategii dołączania drugiego LPP do monoterapii SZ. Odnotowano, że dodanie ARI do monoterapii RIS, OLA, kłozapiną (KLO) lub KWE pozwala na znaczącą redukcję nasilenia objawów negatywnych. Warto podkreślić, iż augmentacja innych LPP poprzez dodanie ARI jest jedyną strategią łączenia LPP o potwierdzonej skuteczności w redukowaniu objawów negatywnych [19].

W metaanalizie Zhenga i wsp. (2016) zauważono, że dołączenie ARI do OLA, RIS, KWE lub KLO pozwalało osiągnąć większą redukcję nasilenia objawów negatywnych i ogólnej psychopatologii oraz masy ciała niż kontynuacja monoterapii [20]. W kolejnej metaanalizie Zhenga i wsp. (2019) oceniającej następstwa dołączenia ARI do leczenia OLA, RIS, AMI lub sulpirydu (SUL) (pięć RCT; średni czas trwania 11 tygodni) odnotowano, że terapia łączona w porównaniu z monoterapią wiązała się z większym obniżeniem nasilenia objawów negatywnych oraz niższym poziomem prolaktyny (PRL) w surowicy [21]. W jednym RCT chorzy z SZ z nadwagą z cechami zespołu metabolicznego/otyłością otrzymywali OLA i dodatkowo ARI lub placebo. Po 4 tygodniach grupy zamieniano, tak aby wcześniej stosujący ARI zażywali placebo i odwrotnie. Terapia ARI w porównaniu z podawaniem placebo wiązała się ze znamionym spadkiem masy ciała oraz BMI, a także stężenia w surowicy lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very-low-density lipoprotein*) [22]. Z powyższych danych wynika, że dołączenie ARI do innych LPP pozwala nie tylko na wzmocnienie efektu terapeutycznego i poszerzenie profilu klinicznego leczenia, lecz także na poprawę jego tolerancji w postaci redukcji zaburzeń metabolicznych i hormonalnych istniejących przed włączeniem ARI.

Oceniano także skuteczność ARI jako augmentacji leczenia KLO wśród chorych ze SZ lekooporną. Liczba danych w tym obszarze jest niewielka, jednak dotychczas uzyskane wyniki wskazują, że to strategia o najlepiej udowodnionej skuteczności w obniżaniu ogólnego nasilenia objawów psychotycznych oraz poprawie niektórych parametrów metabolicznych (np. wagi ciała i stężenia lipoprotein niskiej gęstości [LDL, *low-density lipoprotein*]) [23].

## Leczenie ChAD

Dostępnych jest 11 badań, w tym RCT i obserwacji otwartych przeprowadzonych wśród chorych z ChAD typu I doświadczających epizodu manii lub mieszanego, w których obserwowano większą skuteczność ARI niż placebo w obniżaniu nasilenia objawów ocenianych Skalą manii Younga (YMRS, *Young Mania Rating Scale*) [24, 25]. W bezpośrednich porównaniach odnotowano podobną skuteczność ARI, haloperydolu (HAL) i litu pod względem redukcji objawów maniakałnych [26]. Oceniano także efekty dołączenia ARI, HAL lub placebo do terapii normotymicznej (TN) litem lub kwasem walproinowym w przypadku braku jej skuteczności. ARI i HAL wykazały przewagę nad placebo w obniżaniu wyniku YMRS [27]. Augmentacja TN ARI miała taką samą lub wyższą skuteczność w porównaniu z terapią łączoną TN i HAL w redukcji nasilenia objawów mierzonych YMRS, wiązała się jednak z mniejszym ryzykiem objawów pozapiramidowych (EPS, *extrapyramidal symptoms*) i większą częstotliwością przyrostu wagi lub występowania sedacji [28–30].

Przeprowadzono także dziewięć prób długoterminowych wśród osób z ChAD typu I, u których choroba rozpoczęła się od epizodu manii lub mieszanego, a ich wyniki wskazały na przewagę ARI nad placebo w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakałnych i mieszanych (ale nie depresyjnych). W jednym z RCT odnotowano porównywalną skuteczność ARI i litu w zmniejszaniu ryzyka nawrotu epizodu manii/mieszanego, przy czym pacjenci otrzymujący ARI rzadziej niż leczeni litem doświadczali AE [31]. Do innej próby rekrutowano chorych w epizodzie mieszanym/manii nieosiągających odpowiedzi terapeutycznej (YMRS  $\geq 16$ , redukcja punktacji  $\leq 35\%$ ) po 2 tygodniach od początku TN. Dołączenie do leczenia ARI pozwalało znamionnie bardziej obniżyć ryzyko nawrotu choroby niż stosowanie TN i placebo [32]. Obecnie brakuje danych wskazujących na efekt przeciwdepresyjny terapii ARI w przebiegu ChAD, pomimo iż wykazywano jego skuteczność w augmentacji leków przeciwdepresyjnych w depresji jednobiegunowej.

## OLANZAPINA

Olanzapina silnie blokuje receptory  $D_1$  i  $D_2$ , dzięki czemu obniża transmisję dopaminy (DA) w układzie limbicznym i nasilenie objawów pozytywnych psychozy. Jest też silnym antagonistą  $5HT_{2A}$ , co warunkuje wzrost przekąźnictwa DA w PFC i redukcję nasilenia objawów negatywnych psychozy, zaburzeń poznawczych oraz depresji. Przejawiany przez OLA antagonizm wobec licznych innych receptorów wiąże się z ryzykiem wzrostu apetytu i masy ciała (blokada  $H_1$ ,  $5HT_{2C}$ ) oraz rozwoju insulinooporności (M3), z następowym wzrostem ryzyka zespołu metabolicznego. OLA blokuje ponadto w sposób istotny receptory muskarynowe  $M_2$  (tab. 1) [7, 33].

## Leczenie schizofrenii

We wcześniej wspomnianej metaanalizie Huhna i wsp. (2019) odnotowano, że OLA należy do pięciu LPP najsilniej obniżających nasilenie objawów pozytywnych i negatywnych psychozy oraz symptomów depresji i pozwalających osiągnąć największą poprawę funkcjonowania społecznego [13].

W badaniu CATIE oceniano z kolei długoterminową skuteczność OLA, KWE, RIS, AMI i typowych LPP (doustnych i w długo działających iniekcjach [LAI, *long-acting injections*]) w zapobieganiu nawrotom SZ i hospitalizacjom pacjentów. Po 3-letniej obserwacji stwierdzono, że pacjenci przyjmujący OLA znamionnie częściej niż otrzymujący pozostałe LPP osiągnęli remisję objawową trwającą przynajmniej 6 miesięcy [34]. Ryzyko przerwania leczenia było istotnie mniejsze wśród leczonych OLA niż pozostałymi LPP, przy czym stosujący OLA rzadziej rezygnowali z terapii z powodu braku jej skuteczności niż pozostali badani. Naj-

niższe ryzyko przyjęcia do szpitala z powodu nawrotu SZ cechowało otrzymujących OLA i RIS [35].

W innych badaniach obserwowano, że stosowanie OLA wiąże się ze znamieną poprawą poziomu funkcji wykonawczych, a korzyści są wyższe wśród chorych doświadczających większych deficytów funkcjonowania wykonawczego przed rozpoczęciem leczenia [36]. Badanie prowadzone wśród pacjentów leczonych OLA i innymi atypowymi LPP (RIS, KWE, zyprazydonem [ZIP]) wskazało, że redukcja sumarycznego wyniku PANSS była podobna w obydwu grupach, jednak stosujący OLA osiągnęli większy wgląd w chorobę niż przyjmujący inne LPP [37]. Dodatkowo dostępne są dane wskazujące, że terapia OLA pozwala uzyskać poprawę funkcjonowania poznawczego także w grupie chorych z zaznaczonymi w obrazie klinicznym objawami negatywnymi SZ [38].

W próbach oceniających efektywność terapii LPP wśród chorych z pierwszym epizodem SZ obserwowano, że przyjmujący OLA rzadziej przerywali leczenie niż otrzymujący HAL, KWE, ZIP lub AMI [39, 40].

Oceniano także skuteczność OLA w terapii SZ nieodpowiadającej na 3-miesięczne leczenie atypowym LPP. Odnotowano podobne rozmiary redukcji wyniku PANSS i odsetki kontynuujących leczenie wśród osób leczonych OLA i KLO, oraz porównywalne obniżenie punktacji PANSS w grupach stosujących OLA i RIS lub HAL [41]. Sieciowa metaanaliza z 2016 r. wskazała na przewagę OLA nad KWE, HAL i sertindolem (SER) w terapii SZ odpornej na leczenie [42].

Weryfikowano także przydatność OLA w terapii SZ ze współwystępującym rozpoznaniem uzależnienia od substancji psychoaktywnych (SUD, *substance use disorder*). Choć dane dotyczące tej grupy chorych są skąpe, wskazują, że KLO, OLA i RIS pozwalają osiągnąć większą redukcję objawów SZ niż inne LPP (HAL, ZIP, ARI, KWE, PER). W długoterminowym badaniu obejmującym chorych ze SZ i z SUD (niezwiązanymi z przyjmowaniem marihuany) obserwowano, że czas do nawrotu SZ był dłuższy wśród przyjmujących OLA niż leczonych PER, KWE, RIS czy ZIP [43].

## Leczenie ChAD

Wyniki metaanalizy, w której oceniano skuteczność OLA w porównaniu z placebo w leczeniu epizodu manii, wskazały na istotną przewagę OLA w obniżaniu nasilenia objawów ocenianych YMRS, przy czym rozmiar tego efektu był tym większy, im wyższy był wyjściowy poziom objawów [44].

Dostępna jest też analiza *post hoc* prób weryfikujących efekty leczenia OLA wśród chorych w epizodzie depresji z cecha-

mi mieszanymi. Odnotowano w niej, że otrzymujący OLA istotnie częściej osiągnęli odpowiedź na leczenie i remisję objawów afektywnych niż przyjmujący placebo [45].

Przeprowadzono dwie próby kliniczne kontrolowane placebo weryfikujące przydatność OLA w monoterapii lub w połączeniu z fluoksetyną (FLUO) w leczeniu depresji w przebiegu ChAD typu I. W jednym z badań stwierdzono porównywalną skuteczność OLA i OLA w połączeniu z FLUO w obniżaniu nasilenia depresji; w obydwu tych grupach była ona wyższa niż wśród stosujących placebo. W drugiej próbie, obejmującej znacznie większą próbę kilkuset chorych, obserwowano, że terapia łączona OLA i FLUO pozwalała osiągnąć odpowiedź terapeutyczną i remisję istotnie większym odsetkom chorych niż leczenie OLA, przy czym obydwie formy terapii aktywnej cechowała wyższa skuteczność niż stosowanie placebo. Opisano także badanie, w którym odnotowano większą skuteczność OLA niż placebo w obniżaniu nasilenia depresji [46]. Zgodnie z zaleceniami Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) i International Society for Bipolar Disorders (ISBD) z 2018 r. terapia łączona OLA + FLUO jest jedną z możliwości leczenia drugiego rzutu depresji w ChAD [47].

Opisano kilka badań oceniających skuteczność OLA w porównaniu z litem lub placebo, a także terapii łączonej OLA i TN względem monoterapii TN w leczeniu podtrzymującym ChAD. Wyniki wskazały na przewagę OLA nad placebo w obniżaniu ryzyka rozwoju epizodu depresyjnego, mieszanego lub maniakałnego bądź przerwania leczenia oraz na większą skuteczność OLA niż litu w zapobieganiu kolejnym epizodom manii lub depresji (ale nie mieszanym), a także hospitalizacji. Nie obserwowano istotnych różnic w zapobieganiu kolejnym epizodom ChAD, częstości rezygnacji z leczenia czy przyjęcia do szpitala pomiędzy stosującymi TN i OLA lub TN i placebo [48].

## KWETIAPINA

Kwetiapina charakteryzuje się unikatowym profilem farmakodynamicznym. Posiada aktywny metabolit norkwetiapinę (NKWE), który w istotnej części odpowiada za działanie receptorowe leku. KWE i NKWE wykazują umiarkowane powinowactwo do receptorów  $D_2$ , których blokada w układzie limbicznym prowadzi do obniżenia nasilenia objawów pozytywnych psychozy. KWE podlega szybkiej dysocjacji od receptorów  $D_2$ , co prowadzi do ich następczej upregulacji. Przekłada się to na znikome ryzyko EPS oraz hiperprolaktynemi, ale aby osiągnąć efekt przeciwpsychotyczny, konieczne jest zastosowanie wysokich dawek leku. KWE i NKWE są antagonistami receptorów  $5HT_{2A}$  i  $5HT_{2C}$ .

dzięki czemu promują transmisję DA w PFC i redukcję nasilenia objawów negatywnych, depresyjnych i zaburzeń funkcji poznawczych. NKWE hamuje aktywność transportera noradrenaliny i dopaminy (NET), wykazując aktywność przeciwdepresyjną. Częściowy agonizm receptorów 5HT<sub>1A</sub> i równoczesne hamowanie receptorów 5HT<sub>7</sub>, 5HT<sub>2A</sub> i 5HT<sub>2C</sub> skutkują wzmożeniem transmisji w szlakach serotonergicznym, co warunkuje dodatkowo skuteczność KWE w redukowaniu symptomów depresji oraz lęku. KWE i NKWE silnie blokują receptory H<sub>1</sub>, a w połączeniu z hamowaniem 5HT<sub>2C</sub> stwarza to istotne ryzyko takich AE jak senność i wzrost masy ciała. W istotnym stopniu blokują też receptory α<sub>1</sub> i M<sub>2</sub> i mają stosunkowo wysokie w porównaniu z innymi LPP ryzyko AE wynikających z ograniczenia przewodnictwa adrenergicznego i cholinergicznego (tab. 1).

## Leczenie schizofrenii

We wspomnianej powyżej metaanalizie Huhna i wsp. (2019) obserwowano znamienne większą w stosunku do placebo i umiarkowaną w odniesieniu do innych LPP skuteczność KWE w obniżaniu nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych psychozy oraz symptomów depresji. Odnotowano też, że KWE znalazła się wśród czterech LPP zapewniających największą poprawę funkcjonowania społecznego. W pracy tej nie oddzielono jednak wyników badań, w których stosowano KWE IR i XR [13].

Dostępne są próby kliniczne potwierdzające przewagę KWE XR nad placebo w obniżaniu nasilenia objawów psychotycznych w zaostrzeniu SZ, a także większą skuteczność KWE XR niż placebo w zapobieganiu nawrotom SZ [49]. W próbie otwartej obserwowano, że u chorych z SZ nieosiągających remisji w toku terapii innymi LPP zmiana na KWE XR pozwoliła uzyskać ją u 36% pacjentów, a ponadto wiązała się ze znacznym obniżeniem nasilenia objawów depresji [50]. W badaniu otwartym obejmującym chorych ze SZ i z objawami depresji odnotowano istotnie większą skuteczność KWE XR niż RIS w redukowaniu nasilenia depresji [51]. Przeprowadzono także próby, których wyniki wskazały, że KWE XR i lurasidon (LUR) cechowała przewaga nad placebo w osiągnięciu poprawy funkcjonowania poznawczego chorych ze SZ oraz uzyskiwania przez nich wglądu. Po 6-miesięcznej obserwacji odnotowano znamienne przewagę LUR nad KWE XR w obydwu tych obszarach [52, 53].

Wyniki metaanalizy oceniającej skuteczność KWE IR w porównaniu z placebo w redukowaniu nasilenia ostrych objawów SZ mierzonych PANSS wskazały na przewagę KWE IR nad placebo w obniżaniu wyniku PANSS, jednak rozmiar tego efektu był niewielki – liczba osób, które powinny przyjmować KWE IR, aby wykazać przewagę terapii aktyw-

nej na placebo w uzyskiwaniu odpowiedzi na leczenie, wyniosła 21. Wyłączenie z analizy prac, w których stosowano dawki KWE poniżej 400 mg/24 h, nie wpływało znamienne na jej wyniki [54]. W metaanalizie porównującej skuteczność atypowych LPP, w tym KWE IR, z typowymi LPP (HAL, chlorpromazyna, PER, flufenazyna) odnotowano, że terapia KWE miała mniejszą skuteczność niż leczenie typowymi LPP w redukowaniu ogólnego nasilenia objawów psychotycznych oraz pozytywnych symptomów psychozy, ale w większym stopniu obniżała nasilenie objawów depresyjnych niż terapia typowymi LPP. Efektywność przyjmowania KWE IR w zapobieganiu nawrotom SZ była porównywalna do otrzymywania HAL [55]. W próbach obejmujących pacjentów ze SZ z objawami depresji odnotowano przewagę KWE IR nad placebo w obniżaniu nasilenia depresji [56]. Inne prace wykazały ponadto, że kontynuacja leczenia KWE IR pozwala długoterminowo podtrzymać efekt obniżenia nasilenia lęku i depresji [57]. Wyniki jednej próby, obejmującej niewielką grupę chorych ze SZ, świadczą o tym, że krótkoterminowa terapia KWE IR pozwala uzyskać poprawę funkcjonowania poznawczego i wykonawczego pacjentów [58].

Z uwagi na udokumentowaną skuteczność w tym wskazaniu Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSB, World Federation of Societies of Biological Psychiatry) zaleca stosowanie KWE w grupie chorych z objawami depresji towarzyszącymi SZ [59].

Badania farmakokinetyczne wskazują, że w porównaniu z zażywaniem KWE IR dwa razy dziennie przyjmowanie takiej samej dawki KWE XR raz dziennie wiąże się z wolniejszym wzrostem poziomu i niższym szczytowym stężeniem KWE w surowicy oraz mniejszymi wahaniami ekspozycji na lek. Ponadto lek w postaci XR pozwala obniżyć wartość maksymalną wysycenia receptorów D<sub>2</sub> i większy stopień związania receptorów D<sub>2</sub> na dłuższy czas. W efekcie leczenie KWE XR cechuje się większą skutecznością i tolerancją niż terapia KWE IR [60].

## Leczenie ChAD

Przeprowadzono badania, których wyniki wskazują na wyższą skuteczność KWE niż placebo w redukowaniu nasilenia objawów manii w zaostrzeniu ChAD. Obserwowano też, że terapia chorych w manii KWE nie ustępowała efektywnością leczeniu litem.

Dostępne są wyniki prób wskazujące na przewagę skuteczności KWE nad placebo w obniżaniu nasilenia depresji wśród chorych w epizodzie depresyjnym w przebiegu ChAD typu I lub II, także w podgrupie pacjentów z szybką zmianą faz. Odnotowano również zbliżone lub większe efekty leczenia KWE w porównaniu z litem.

W próbie otwartej obserwowano wyższą skuteczność KWE niż litu w obniżaniu ryzyka nawrotu depresji i podobną efektywność obydwu leków pod względem zapobiegania rozwojowi manii. Z kolei w RCT odnotowano podobną skuteczność KWE i litu w redukcji ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu manii lub depresji.

W dwóch RCT obejmujących pacjentów z depresją w przebiegu ChAD typu I i II (w tym z szybką zmianą faz) odnotowano znamienne przewagę KWE nad placebo w obniżaniu nasilenia depresji i osiągnięciu odpowiedzi na leczenie, redukowaniu lęku (niezależnie od nasilenia depresji), a ponadto w podnoszeniu poziomu funkcjonowania i jakości życia chorych [61, 62]. W innej pracy opisano, że terapia KWE wiązała się z poprawą jakości snu, wydłużeniem czasu jego trwania i skracaniem czasu do zaśnięcia [63].

W powyżej omówionych badaniach chorzy przyjmowali obydwie formy KWE (IR lub XR), a zalecenia CANMAT dopuszczają stosowanie obydwu formułek leku [47, 64].

## PORÓWNANIE ARYPIPRAZOLU, OLANZAPINY I KWETIAPINY

W tabeli 2 podsumowano informacje o wskazaniach (związanych z SZ lub ChAD), w których zarejestrowano w Polsce omawiane LPP, oraz ich dawkowaniu w SZ i ChAD.

W tabeli 3 zestawiono dane dotyczące częstości wybranych AE wśród stosujących ARI, OLA i KWE.

W tabeli 4 podsumowano dane dotyczące ryzyka związanego z terapią ARI, OLA i KWE w wybranych grupach pacjentów, a w tabeli 5 zebrano sytuacje kliniczne, w których leki te są najbardziej przydatne, oraz wybrane korzyści ich stosowania.

**Tabela 2.** Wskazania, w których zarejestrowano ARI, OLA i KWE w Polsce, i zalecane dawkowanie.

Rejestracja w Polsce w leczeniu	ARI	OLA	KWE
Ostre objawy SZ	tak	tak	tak
Terapia podtrzymująca SZ		tak	tak
Ostre objawy ChAD	mania	mania o umiarkowanym i ciężkim nasileniu	epizody manii o średnim i ciężkim nasileniu, epizody ciężkiej depresji
Terapia podtrzymująca ChAD	u pacjentów, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy przejawiali odpowiedź na leczenie ARI w epizodzie maniakalnym ChAD	u uzyskujących odpowiedź na OLA w początkowej fazie terapii	u chorych, u których w przeszłości wystąpiły epizody maniakalne lub depresyjne i pojawiła się odpowiedź terapeutyczna na terapię KWE
Dawkowanie w SZ mg/24 h	10–30*	5–20	150–750
Dawkowanie w ChAD mg/24 h			300–800

\* U dzieci > 13. r.ż. zalecana dawka dobową to 10 mg.

ARI – aripiprazol, ChAD – choroba afektywnej dwubiegunowej, KWE – kwetiapina, OLA – olanzapina, SZ – schizofrenia.

**Tabela 3.** Porównanie profilu działań niepożądanych ARI, OLA i KWE (na podstawie [7, 65, 66]).

Działania niepożądane	ARI	OLA	KWE
Sedacja	-/+	+++	+++
Wzrost masy ciała	-/+	++++	++
Rozwój zespołu metabolicznego	+/-	+++	++
EPS	+	+/-	-
Akatyzja	++	+	-/+
Hipotonia ortostatyczna	+/-	++	+++
Hiperprolaktynemia	-	+ /+++	-
Zapalenie płuc/ostra niewydolność oddechowa	-	+	+/-
Nudności, wymioty	++	+	-

Zaparcia	-/+	++	++
Suchość w jamie ustnej	-	++	++
Neutropenia/agranulocytoza	+/-	++	++
Hepatotoksyczność	+/-	+++	++

- - brak ryzyka AE, +/- - brak/bardzo niskie ryzyko AE, + - niskie ryzyko AE, ++ - umiarkowane ryzyko AE, +++ - wysokie ryzyko AE, AE - działanie niepożądane, ARI - arypiprazol, EPS - objawy pozapiramidowe, KWE - kwetiapina, OLA - olanzapina.

**Tabela 4.** Ryzyko związane ze stosowaniem ARI, OLA, KWE w wybranych populacjach (na podstawie [65, 66]).

	ARI	OLA	KWE
Cukrzyca	N	W	U
Padaczka	N	U	U
Jaskra	N	W	N
Niewydolność wątroby	N	U*	U*
Niewydolność nerek	N	U*	U*
Wiek podeszły	U	U*	U*
Choroba Parkinsona	U	W	U

\* Należy rozpocząć leczenie od niskiej dawki (5 mg/24 h OLA, 25-50 mg/24 h KWE).

ARI - arypiprazol, KWE - kwetiapina, OLA - olanzapina, N - niskie, U - umiarkowane, W - wysokie.

**Tabela 5.** Sytuacje kliniczne, w których zastosowanie ARI, KWE, OLA może przynieść szczególne korzyści.

Sytuacje kliniczne, w których lek wydaje się najbardziej przydatny, i wybrane zalety leku		
ARI	KWE	OLA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie epizodu lub podtrzymujące SZ z objawami depresyjnymi, negatywnymi, wrogością, nasilonymi zaburzeniami funkcji poznawczych, fobią społeczną lub OCD</li> <li>SZ lekooporna (dołączenie do KLO)</li> <li>Epizod hipo/manii/mieszany w ChAD</li> <li>Leczenie podtrzymujące ChAD z przewagą hipo/manii (monoterapia ARI lub dołączenie do TN)</li> <li>Wzrost masy ciała/zaburzenia tolerancji glukozy/dyslipidemia/zespół metaboliczny - obecne przed leczeniem lub indukowane przez wcześniejsze LPP (zamiana na ARI/dołączenie ARI)</li> <li>hPRL/zaburzenia seksualne - obecne przed leczeniem lub indukowane przez wcześniejsze LPP (zamiana na ARI/dołączenie ARI)</li> <li>Zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym obecne przed leczeniem lub indukowane przez wcześniejsze LPP (zamiana na ARI)</li> <li>Uszkodzenie wątroby obecne przed leczeniem lub indukowane przez wcześniejsze LPP (zamiana na ARI)</li> <li>Zaburzenia hematologiczne obecne przed leczeniem lub indukowane przez wcześniejsze LPP (zamiana na ARI)</li> <li>Senność/męczliwość/sedacja/zaburzenia poznawcze indukowane przez wcześniejszy LPP (zamiana na ARI)</li> <li>Możliwość kontynuacji leczenia w formie LAI u pacjenta z uporczywym brakiem współpracy</li> <li>Możliwość przejścia na formę i.m. u pacjenta z pobudzeniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie epizodu lub podtrzymujące SZ z objawami/epizodami depresji, lękiem</li> <li>Epizod hipo/manii ChAD</li> <li>Epizod depresji ChAD, w tym z: lękiem, bezsennością, objawami mieszanymi (monoterapia lub dołączenie do TN)</li> <li>Leczenie podtrzymujące ChAD o dowolnym obrazie i przebiegu</li> <li>Bezsenna/niepokój w przebiegu ChAD/SZ</li> <li>hPRL obecna przed leczeniem lub indukowana przez wcześniejsze LPP (zamiana na KWE)</li> <li>Objawy pozapiramidowe indukowane przez wcześniejsze LPP (zamiana na KWE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie epizodu lub podtrzymujące SZ - każdy obraz, ale szczególnie z objawami depresyjnymi, negatywnymi, ze współistniejącym uzależnieniem od substancji psychoaktywnych</li> <li>Schizofrenia lekooporna</li> <li>Epizod hipo/manii/mieszany w ChAD</li> <li>Epizod depresji w ChAD w połączeniu z fluoksetyną</li> <li>Leczenie podtrzymujące ChAD o dowolnym obrazie i przebiegu</li> <li>Możliwość bardzo szybkiej eskalacji dawki</li> <li>Możliwość kontynuacji leczenia w formie LAI u pacjenta z uporczywym brakiem współpracy</li> <li>Możliwość przejścia na formę i.m. u pacjenta z pobudzeniem</li> </ul>

ARI - arypiprazol, ChAD - choroba afektywna dwubiegunowa, hPRL - hiperprolaktynemia, i.m. - iniekcja domięśniowa, KLO - klozapina, KWE - kwetiapina, LAI - iniekcje o przedłużonym uwalnianiu, LPP - lek przeciwpsychotyczny, OCD - zaburzenie obsesyjno-kompulsywne, OLA - olanzapina, TN - terapia normotymiczna (lit/kwas walproinowy), SZ - schizofrenia.



## PIŚMIENICTWO

- Gorostowicz A, Siwek M. The role of aripiprazole in the treatment of schizophrenia and mood disorders. *Psychiatr i Psychol Klin.* 2018; 18: 296-305.
- Siwek M, Krupa A. Atypowe leki przeciwpsychotyczne w formie iniekcji o przedłużonym uwalnianiu (LAI). Nowe leki przeciwpsychotyczne. *Medical Education, Warszawa* 2020: 263-99.
- Patel KR, Cherian J, Gohil K et al. Schizophrenia: Overview and treatment options. *PT.* 2014; 39: 638-45.
- Najafi-Vosough R, Ghaleiha A, Faradmal J et al. Recurrence in patients with bipolar disorder and its risk factors. *Iran J Psychiatry.* 2016; 11: 173-7.
- Weiden PJ, Kozma C, Grogg A et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2004; 55: 886-91.
- Takeuchi H, Siu C, Remington G et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 2018; 44: 1036-42.
- Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I et al. Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13: 757-77.
- Mamo D, Graff A, Mizrahi R et al. Differential effects of aripiprazole on D2, 5-HT2, and 5-HT1A receptor occupancy in patients with schizophrenia: A triple tracer PET study. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1411-7.
- Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, A Drug that Displays Partial Agonism and Functional Selectivity. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15: 1192-1207.
- Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists – Aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: The 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract.* 2015; 69: 1211-20.
- Leucht S, Leucht C, Huhn M et al. 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: 927-42.
- Ribeiro ELA, de Mendonça Lima T, Vieira MEB et al. Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74: 1215-33.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. 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: 939-51.
- Shin S, Kim S, Seo S et al. The relationship between dopamine receptor blockade and cognitive performance in schizophrenia: A [<sup>11</sup>C]-raclopride PET study with aripiprazole. *Transl Psychiatry.* 2018; 8(1): 87.
- Kim SW, Shin IS, Kim JM et al. Effectiveness of switching to aripiprazole from atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 2009; 32: 243-9.
- Stern RG, Petti TA, Bopp K et al. Aripiprazole for the treatment of schizophrenia with co-occurring social anxiety: An open-label cross-taper study. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29: 206-9.
- Glick ID, Poyurovsky M, Ivanova O et al. Aripiprazole in Schizophrenia Patients With Comorbid Obsessive-Compulsive Symptoms: An Open-Label Study of 15 Patients. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69: 1856-59.
- Marder SR, West B, Lau GS et al. Aripiprazole effects in patients with acute schizophrenia experiencing higher or lower agitation: a post hoc analysis of 4 randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68: 662-8.
- Galling B, Roldán A, Hagi K et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry.* 2017; 16: 77-89.
- Zheng W, Zheng YJ, Li XB et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Aripiprazole in Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2016; 36: 628-36.
- Zheng W, Cai DB, Yang XH et al. Adjunctive aripiprazole for antipsychotic-related hyperprolactinaemia in patients with first-episode schizophrenia: A meta-analysis. *Gen Psychiatry.* 2019; 32: 1-8.
- Henderson DC, Fan X, Copeland PM et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29: 165-9.
- Siskind DJ, Lee M, Ravindran A et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Aust NZ J Psychiatry.* 2018; 52: 751-67.
- Muneer A. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. *Cureus.* 2016; 8(4): e562.
- Kanba S, Kawasaki H, Ishigooka J et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of acute manic or mixed episodes in Asian patients with bipolar I disorder (the AMAZE study). *World J Biol Psychiatry.* 2014; 15: 113-21.
- Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: A randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord.* 2009; 112: 36-49.
- Vieta E, Tjoen C, McQuade RD et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: A placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2008; 165: 1316-25.
- Young AH, Oren DA, Lowy A et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-Week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry.* 2009; 194: 40-8.
- Vieta E, Bourin M, Sanchez R et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: Double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry.* 2005 187: 235-42.
- Jeong HG, Lee MS, Ko YH et al. Combination treatment with aripiprazole and valproic acid for acute mania: An 8-week, single-blind, randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35: 97-102.
- El-Mallakh RS, Marcus R, Baudelet C et al. A 40-week double-blind aripiprazole versus lithium follow-up of a 12-week acute phase study (total 52 weeks) in bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2012; 136: 258-66.
- Marcus R, Khan A, Rollin L et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: A multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord.* 2011; 13: 133-44.
- Siwek M, Krupa A, Wasik A. Lurazydon – właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, potencjał kliniczny i ryzyko interakcji. *Farmakoter Psychiatr Neurol.* 2020. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Levine SZ, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H et al. H. Extent of attaining and maintaining symptom remission by antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia: Evidence from the CATIE study. *Schizophr Res.* 2011; 133: 42-6.
- Haro JM, Suarez D, Novick D et al. Three-year antipsychotic effectiveness in the outpatient care of schizophrenia: Observational versus randomized studies results. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17: 235-44.
- Mehta ND, Won MJ, Babin SL et al. Differential benefits of olanzapine on executive function in schizophrenia patients: Preliminary findings. *Hum Psychopharmacol.* 2020; 35(1): e2718.
- He H, Zhou Y, Yang M et al. Comparison of Olanzapine versus Other Second-Generation Antipsychotics in the Improvement of

- Insight and Medication Discontinuation Rate in Schizophrenia. Shanghai Arch Psychiatry. 2018; 30: 178-87.*
38. Gurpegui M, Álvarez E, Bousño M et al. Effect of olanzapine or risperidone treatment on some cognitive functions in a one-year follow-up of schizophrenia outpatients with prominent negative symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol. 2007; 17: 725-34.*
  39. Green AI, Lieberman JA, Hamer RM et al. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: Two-year data. *Schizophr Res. 2006; 86: 234-43.*
  40. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet. 2008; 371: 1085-97.*
  41. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry. 2006; 163: 600-10.*
  42. Samara MT, Dold M, Gianatsi M et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry. 2016; 73: 199-210.*
  43. Pathak S, Jiang Y, DiPetrillo L et al. Course of psychosis in schizophrenia with alcohol use disorder: A post hoc analysis of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness in schizophrenia phase 1 study. *J Clin Psychiatry. 2020; 81(2): 19m12731.*
  44. Samara MT, Goldberg Y, Levine SZ et al. Initial symptom severity of bipolar I disorder and the efficacy of olanzapine: a meta-analysis of individual participant data from five placebo-controlled studies. *Lancet Psychiatry. 2017; 4: 859-67.*
  45. Tohen M, Kanba S, McIntyre RS et al. Efficacy of olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression with mixed features. *J Affect Disord. 2014; 164: 57-62.*
  46. Wang M, Tong JH, Huang DS et al. Efficacy of olanzapine monotherapy for treatment of bipolar I depression: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl). 2014; 231: 2811-8.*
  47. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord. 2018; 20: 97-170.*
  48. Tohen M, Sniadecki J, Hayes VS et al. Number needed to treat or harm analyses of olanzapine for maintenance treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol. 2009; 29: 520-8.*
  49. El-Khalili N. Update on extended release quetiapine fumarate in schizophrenia and bipolar disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat. 2012; 8: 523-36.*
  50. Chou YH, Chiu NM, Yang TT et al. An early improvement in depressive symptoms predicts symptomatic remission of schizophrenia treated with quetiapine: A multicenter, 4-week case-control study. *Int Clin Psychopharmacol. 2013; 28: 255-60.*
  51. Larmo I, Nayer A, Windhager E et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia who switched from haloperidol, olanzapine or risperidone. *Hum Psychopharmacol. 2005; 20: 573-81.*
  52. Harvey PD, Siu CO, Loebe AD. Insight and treatment outcomes in schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind study comparing lurasidone and quetiapine XR. *Innov Clin Neurosci. 2017; 14: 23-9.*
  53. Harvey PD, Siu CO, Hsu J et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *Eur Neuropsychopharmacol. 2013; 23: 1373-82.*
  54. Hutton P, Taylor PJ, Mulligan L et al. Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: Systematic review, meta-analysis and reappraisal. *Br J Psychiatry. 2015; 206: 360-70.*
  55. Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet. 2009; 373: 31-41.*
  56. Lee KU, Jeon YW, Lee HK et al. Efficacy and safety of quetiapine for depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry. 2003; 55: 391-3.*
  57. Kasper S. Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. *Depress Anxiety. 2004; 20: 44-7.*
  58. Kivircik Akdede BB, Alptekin K, Kitiş A et al. Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2005; 29: 233-8.*
  59. Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. 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: 142-70.*
  60. Bui K, Earley W, Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): Clinical implications *Curr Med Res Opin. 2013; 29(7): 813-25.* <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.794774>.
  61. Young AH, Calabrese JR, Gustafsson U et al. Quetiapine monotherapy in bipolar II depression: Combined data from four large, randomized studies. *Int J Bipolar Disord. 2013; 1: 10.*
  62. Gustafsson U, Fajutrao L. Effect of quetiapine on functioning and quality of life in bipolar depression. *Eur Psychiatry. 2011; 26: 1935.*
  63. Calabrese JR, Keck Jr PE, Macfadden W et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry. 2005; 162: 1351-60.*
  64. Ketter TA, Miller S, Dell'Osso B et al. Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding quetiapine and lithium. *J Affect Disord. 2016; 191: 256-73.*
  65. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2018.*
  66. Siwek M. Najważniejsze nieprawidłowości związane z leczeniem psychotropowym oraz ich potencjalne konsekwencje. In: Tymiński R, Woron J (ed). *Niekorzystne interakcje leków. Aspekty kliniczne i prawne. Medical Tribune, Warszawa 2020.*

**Adres do korespondencji:**

dr hab. n. med. Marcin Siwek

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

31-501 Kraków, ul. Mikołaja Kopernika 21A