

# Pozarejestracyjne zastosowania neuroleptyków

## Off-label indications of antipsychotics

**Bartosz Łoza**

Klinika Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



**Bartosz Łoza**

Kierownik Kliniki  
Psychiatrii WUM.  
Prezes Towarzystwa  
Neuropsychiatrycznego.  
Zainteresowania:  
noworoczne iluzje.

### STRESZCZENIE

Pozarejestracyjne stosowanie neuroleptyków jest legalną praktyką, w ramach której zapisuje się te środki we wskazaniach innych niż zarejestrowane, w innym wieku, w innej formie, z innym sposobem podawania lub z innymi odstępstwami w stosunku do charakterystyki produktu. Neuroleptyki są powszechnie stosowane w pozarejestracyjnych wskazaniach, np. w zespołach depresyjnych (zaburzeniu jednobiegunowym), lęku, bezsenności, agresji, agitacji, zaburzeniach destrukcyjnych, osobowości pogranicznej, uzależnieniu od alkoholu lub innych substancji, w behawioralnych i psychologicznych objawach związanych z otępieniem oraz w wielu innych zaburzeniach. Zastosowania pozarejestracyjne neuroleptyków są częste, dotyczą nawet połowy ogółu terapii.

**Słowa kluczowe:** neuroleptyki, zastosowania pozarejestracyjne, kwetiapina, olanzapina

### ABSTRACT

The off-label antipsychotic administration is the practice of prescribing these pharmaceuticals in a legal way, but for formally unapproved indications, unapproved age, form, route of administration or other aspects of a drug label. Antipsychotics are commonly prescribed off-label for major depression (unipolar), anxiety, insomnia, aggression, agitation, disruptive disorders, borderline personality disorder, alcohol or other substance dependence, behavioral and psychological symptoms of dementia, and broad range of other disorders. The off-label use of antipsychotics is very often in psychiatry, relates up to half of all therapies.

**Key words:** antipsychotics, off-label indications, quetiapine, olanzapine

#### **NAJWAŻNIEJSZE**

**Neuroleptyki są powszechnie stosowane we wskazaniach pozarejestracyjnych.**

#### **HIGHLIGHTS**

**Antipsychotics are widely used off-label.**

## PODSTAWY PRAWNE

*Off-label* to zwrot znaczący dosłownie „spoza ulotki”, czyli jest to zapisywanie leków we wskazaniach, które nie są formalnie zarejestrowane (pozarejestryjnych). Generalna dopuszczalność leczenia w trybie *off-label* wynika z podstawowego obowiązku lekarza, by podejmować wszelkie działania dla dobra pacjenta, jak to wynika z Ustawy o zawodzie lekarza:

Art. 4. *Lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami **aktualnej wiedzy medycznej**, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.*

Art. 4 ustawy należy w ten sposób rozumieć, że jeżeli leczenie danym lekiem jest uzasadnione aktualną wiedzą medyczną, tj. wiedzą potwierdzoną i udokumentowaną, chociaż równocześnie nie ma lub jeszcze nie ma formalnej rejestracji w danym wskazaniu, to lekarz ma **OBOWIĄZEK** zastosować dany lek. Dodatkowo wzmacnia ten przepis art. 30 ustawy, który niejednokrotnie może mieć zastosowanie:

Art. 30. *Lekarz ma obowiązek udzielać pomocy lekarskiej w każdym przypadku, gdy **zwłoka w jej udzieleniu mogłaby spowodować niebezpieczeństwo** utraty życia, ciężkiego uszkodzenia ciała lub ciężkiego rozstroju zdrowia, oraz w innych przypadkach niecierpiących zwłoki.*

To ważny artykuł i – podobnie jak art. 4 – nakładający na lekarza **OBOWIĄZEK** działania skutecznego, a nie formalnego. Legalność formuły *off-label* gwarantują ponadto przepisy unijne (art. 5 dyrektywy 2001/83, zm. dyrektywą 2004/27). Najbardziej dosłowne przyzwolenie na terapię *off-label* daje komunikat Narodowego Funduszu Zdrowia z 7 lutego 2007 r., przy czym lekarze są zachęceni w nim, by w pierwszej kolejności stosowali środki mające już formalną rejestrację.

### **Nie należy utożsamiać terapii *off-label* z leczeniem stwarzającym podwyższone ryzyko dla pacjenta.**

Większość pozarejestryjnych terapii ma charakter rutynowy we współczesnej psychiatrii. Niestety, wielu lekarzy zupełnie nie odróżnia pojęć „leczenie we wskazaniach pozarejestryjnych” i „eksperyment medyczny”. Z niewiedzy tej wynikają bezprawne żądania, by pacjenci podpisywali specjalne zgody na leczenie w każdym zastosowaniu pozarejestryjnym. Jest to zresztą błąd podwójny, ponieważ na tzw. eksperyment medyczny nie wystarczy uzyskanie zgody w formie jakiejś lapidarnej formułki podpisanej przez pacjenta. Bezprawność żądania specjalnej zgody czy sugerowanie niebezpieczeństwa (skoro wymagany jest podpis) także mogą być źródłem konfliktów i przedmiotem spraw cywilnych.

Wyjaśnijmy więc, że o ile terapia *off-label* jest leczeniem zgodnym z **aktualną wiedzą medyczną** (art. 4 cytowanej ustawy), o tyle eksperyment medyczny, a ściślej – eksperyment leczniczy (zgodnie z art. 21) – to wprowadzanie **nowych lub tylko częściowo wypróbowanych** metod leczniczych.

Oczywiście, zresztą podczas każdego leczenia, stosowanie leku *off-label* powinno się odbywać przy spełnieniu dwóch warunków:

1. lekarz powinien uzasadnić w dokumentacji użycie leku w danym wskazaniu
2. oraz uzyskać zgodę pacjenta na leczenie.

## SZCZEGÓLNE UWARUNKOWANIA RYNKU POLSKIEGO

W polskiej psychiatrii przed 2012 r. próbę zharmonizowania rejestracji i refundacji podjęto na większą skalę tylko wobec neuroleptyków atypowych. W istocie były to regulacje wyłącznie ekonomiczne, restrykcyjne. W rezultacie przez całe lata rósł w Polsce wskaźnik nowo rozpoznawanych schizofrenii, a „zanikały” inne psychozy, gdyż tylko schizofrenia pozwalała na skorzystanie z refundacji. Co więcej, regulatorzy rynku „uszczelniali” system kagańcowymi przepisami o „**schizofrenii lekoopornej**”, samego tworząc nowe, pozarejestryjne wskazanie (a raczej pseudowskazanie). Współczesny wariant tych samych restrykcji przyjmuje postać kolejnego pozarejestryjnego wskazania – „**schizofrenii z uporczywym brakiem współpracy**”. W obu tych pseudowskazaniach samo państwo legalizowało nowe zastosowania *off-label*. Brak odniesienia do aktualnej wiedzy medycznej skutkowało wieloma nieporozumieniami oraz akcjami wymierzonymi przeciwko psychiatrom.

Od 2012 r. w Polsce ukształtował się bardzo szczególny model (obwieszczenia ministra zdrowia), z możliwością refundowania dowolnego wskazania, niekoniecznie zarejestrowanego. Generalnie starsze i tańsze neuroleptyki są refundowane we wszystkich zaburzeniach psychicznych, a więc powszechnie w ramach terapii *off-label*. Natomiast nowsze neuroleptyki, choć niekoniecznie droższe, podlegają polityce restrykcji. W rezultacie pojawiają się takie sytuacje, jak w przypadku kwetiapiny, gdzie część (nie wszystkie) z oferowanych przez różnych producentów tabletek w dawce 25 mg ma typowe wskazanie pozarejestryjne pn. „zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem”. To jednak wyjątek, mało kosztowny gest płatnika. W istocie chodzi o oszczędności – w 2012 r. drastycznie spadły (o 130 mln złotych) koszty refundacji neuroleptyków w Polsce.

## JAK WIELE NEUROLEPTYKÓW JEST ZAPISYWANYCH POZA FORMALNĄ REJESTRACJĄ?

Chociaż zjawisko stosowania leków *off-label* nie dotyczy tylko psychiatrii, to jest w jej obrębie najsilniej wyrażone [1]. Brak w tym zakresie polskich badań. Amerykańskie prace wskazują na ponad 50-procentowy udział zastosowań pozarejestryjnych w stosunku do wszystkich terapii lekami przeciwpsychotycznymi [2, 3]. W pomiarze tego zjawiska przeszkadzają liczne zafałszowania, np. w Polsce nadmiarowość rozpoznawania schizofrenii, która wynika z chęci skorzystania z refundacji przez pacjentów cierpiących na nieschizofreniczne psychozy (w przybliżeniu jest ich tyle samo co schizofrenii).

Biorąc pod uwagę amerykański system ubezpieczeniowy [2], po „odliczeniu” zastosowań w schizofrenii i zaburzeniach dwubiegunowych pozostaje aż 57,6% innych zastosowań neuroleptyków. Podobny wskaźnik – 60,2% pozarejestryjnych zastosowań neuroleptyków – stwierdzono także w innym badaniu [3]. Zastosowania *off-label* neuroleptyków są obecne we wszystkich grupach zaburzeń; obejmują w szczególności następujące wskazania:

- stany pobudzenia
- zaburzenia zachowania w otępieniach
- zaburzenia zachowania w autyzmie
- zaburzenia lękowe
- zaburzenia depresyjne
- zaburzenia osobowości
- zespół stresu pourazowego (PTSD, *posttraumatic stress disorder*)
- leczenie uzależnień.

Należy pamiętać, że część neuroleptyków posiada w USA rejestracje nawiązujące do tej listy: olanzapina, kwetiapina i aripiprazol w leczeniu lekoopornych stanów depresyjnych (w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi) oraz risperidon i aripiprazol w leczeniu zaburzeń zachowania w autyzmie. W Polsce kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu (XR, *extended release*) jest zarejestrowana formalnie w ciężkich depresjach (jednobiegunowych) jako terapia wspomagająca.

Największym „udziałowcem” zastosowań *off-label* wśród leków przeciwpsychotycznych jest **kwetiapina** [4]. To głównie ona sprawia, że współcześnie neuroleptyki są stosowane częściej w leczeniu zaburzeń nastroju (39% zastosowań neuroleptyków) niż w leczeniu stanów psychotycznych (34,5%) [5].

Biorąc pod uwagę tylko kryterium wieku, względnie największym obszarem zastosowań *off-label* pozostaje **psychiatria wieku rozwojowego**. Wynika to z deficytu odpowiednich badań rejestracyjnych. Z konieczności dokonuje się więc ekstrapolacji wyników prac z obszaru psychiatrii dorosłych. Jakkolwiek amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) przedłużyła prawa patentowe leków – o ile zostanie przeprowadzone badanie wśród dzieci i młodzieży – skuteczność tego mechanizmu zachęt pozostaje ograniczona. Z kolei poszerzającym się obszarem wskazań *off-label* staje się **psychogeriatrya**. To wiek powyżej 65 lat okazuje się najsilniejszym predyktorem stosowania *off-label* leków przeciwpsychotycznych [6]. Otępienia przebiegające z zaburzeniami zachowania, tzw. behawioralne i psychologiczne zaburzenia w przebiegu otępienia, są syndromologicznym rozpoznaniem, w którym stosuje się neuroleptyki atypowe. Zastosowanie to jest przedmiotem sporów i kontrowersji; wszystkie neuroleptyki posiadają ostrzeżenie, że w tym wskazaniu ich zastosowanie może spowodować powikłania krążeniowe, niemniej są i tak stosowane, ponieważ stanowią właśnie najbezpieczniejszą (!) alternatywę w porównaniu z benzodiazepinami, neuroleptykami typowymi i lekami przeciwdepresyjnymi [7]. Coraz więcej leków ma określoną górną granicę wieku rejestracji, czego wcześniej nie praktykowano, a co prowadzi do poszerzania grupy pacjentów psychogeriatrycznych leczonych *off-label*.

Historia neuroleptyków atypowych pokazuje, że wyznaczanie ścisłych zakresów wskazań dla tej klasy leków jest bardzo trudne, o ile w ogóle możliwe. Psychiatryczne jednostki nozologiczne zawarte w wielkich klasyfikacjach (ICD, *International Classification of Diseases*; DSM, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) nie są ściśle rozgraniczone, nie jest więc możliwe odzwierciedlenie tego stanu w systemie rejestracji. Ponadto neuroleptyki są skuteczne raczej w zespołach klinicznych (syndromach) niż jednostkach chorobowych wymienionych w klasyfikacjach. I jest to zgodne z wiedzą kliniczną; wszyscy zdają sobie sprawę z prawdziwości zespołów klinicznych w psychiatrii i z równoczesnej słabości (umowności) jednostek chorobowych.

Należy wreszcie stwierdzić, że do terapii *off-label* neuroleptykami powinna być zaliczona **politerapia** z udziałem tych leków, co jest praktyką powszechną. Tylko nieliczne połączenia neuroleptyków mają formalną rejestrację. Tym samym najbardziej radykalnym wnioskiem pozostaje to, że terapie w formule pozarejestryjnej są po prostu nieuniknione i powszechne.

## W JAKICH OBSZARACH PSYCHIATRII STOSOWANE SĄ NEUROLEPTYKI POZA REJESTRACJĄ?

- **Zaburzenia dwubiegunowe:** ze względu na skomplikowaną klasyfikację zaburzenia te są jednym z głównych „udziałowców” pozarejestrowanych zastosowań leków; przykład stanowią neuroleptyki atypowe, z których jedynie olanzapina i kwetiapina wykazały zdolność do skutecznego oddziaływania terapeutycznego we wszystkich fazach zaburzeń; o ile rejestracje w fazach maniакаlnych są udziałem praktycznie wszystkich neuroleptyków, o tyle inne rejestracje są już rzadkie (np. lurasidon w fazach depresyjnych).
- **Zaburzenia lękowe:** w ciągu dekady podwoiło się zastosowanie leków przeciwpsychotycznych w farmakoterapii zaburzeń lękowych: z 10,6% do 21,3% wizyt [8]. Z kilku powodów zastosowanie to może być racjonalne:
  - dla opanowania zespołu dezorganizacji, napadów lęku
  - z chęci uniknięcia stosowania uzależniających benzodiazepin
  - niektóre neuroleptyki aspirują wprost do skuteczności w zaburzeniach lękowych (kwetiapina XR – w GAD, *generalized anxiety disorder*).

Sytuacja ta nieco przypomina pierwsze zastosowania SSRI i SNRI w zaburzeniach lękowych w latach 90., kiedy także podnosiły się głosy, że jest to nietrafne, przypadkowe, *off-label* itp.

- **Bezsennaść:** szczególnie leczenie przewlekłej bezsenności wiąże się z potrzebą stosowania alternatywnych leków, niezależniących, np. neuroleptyków atypowych.
- **Psychogeriatrya:** pomimo formalnych ostrzeżeń stosowanie *off-label* jest powszechne w celu opanowywania zaburzeń zachowania, myślenia, snu i emocji.
- **Zaburzenia osobowości:** brak jakiegokolwiek zarejestrowanego leku w zaburzeniach osobowości powoduje szereg trendów *off-label*; niewątpliwie najbliższej rejestracji była olanzapina, z wykorzystaniem której przeprowadzono duże, przedrejestracyjne próby lekowe; problemy metodologiczne spowodowały niejednoznaczność tych wyników w grupie pacjentów z osobowością pograniczną [9].

## POZYCJA KWETIAPINY

Wiele opracowań dokumentuje, że kwetiapina jest lekiem stosowanym we wskazaniach pozarejestrowanych, czyli *off-label*, **najczęściej spośród wszystkich leków**

[10, 11]. W tym trybie realizowanych jest nawet **75% wszystkich terapii kwetiapiną**.

W ostatnich latach podjęto próbę rejestracji kwetiapiny w dwóch wskazaniach związanych z zaburzeniami emocji [12–15]:

- w epizodach „dużej depresji” – w **zaburzeniu jednobiegunowym** (jako antydepresant, niezależnie od ciężkości epizodu, w formie monoterapii)
- oraz w **lęku uogólnionym** (jako anksjolityk, w formie monoterapii).

FDA w zasadzie zaakceptowała wyniki skuteczności tych dwóch kierunków badań, ale oczekiwała dalszych prac nad wyjaśnieniem kwestii tolerancji metabolicznej. Praktycznie, wraz z wygaśnięciem patentu na lek, prace wstrzymano. Jednocześnie i nieco paradoksalnie FDA zmieniła ulotkę kwetiapiny na taką, jaka obowiązuje w przypadku leków przeciwdepresyjnych, tj. wprowadzając ostrzeżenie o potencjalnym ryzyku zachowań samobójczych. To element „polityki poprawności”, ponieważ badania dotyczące kwetiapiny w ogóle nie wskazują na wzrost tego typu ryzyka.

Jakie są zalety terapii **zaburzeń lękowych** za pomocą kwetiapiny? Prowadząc leczenie GAD przez rok [15], w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg, stwierdzono nawrót zaburzeń lękowych u zaledwie 10,2% pacjentów (N = 216), natomiast u tych, którzy przyjmowali placebo, nawrót wystąpił u 38,9% (N = 216).

Stosowanie kwetiapiny w przygodnej i krótkotrwałej **bezsennaści** może być spowodowane obawą przed uzależnieniem od leków nasennych, a w przewlekłej bezsenności – wynikać z utraty skuteczności przez typowe leki nasenne. W istocie, o ile nie liczyć behawioralnych technik radzenia sobie z bezsennością, jest niewiele alternatywnych dla kwetiapiny metod leczenia przewlekłej bezsenności [16]. Sukces kwetiapiny nie polega tylko na „usypianiu”, lecz także na znacznie szerszym, wszechstronnym oddziaływaniu, w tym wyrównującym nastrój, efekcie przeciwlękowym, ograniczaniu dezorganizacji poznawczej i redukcji napięcia. Jednak ogółem, do roku 2012, przeprowadzono (i opublikowano) tylko cztery niewielkie i stosunkowo krótko trwające badania dotyczące kwetiapiny w leczeniu bezsenności [17]: dwa prospektywne i dwa retrospektywne. Opublikowano też pewną liczbę prac kazuistycznych. Zaburzenia snu były także pośrednio oceniane przy okazji innych badań [15]. Stosowano dawki od 25 mg/24 h do 300 mg/24 h, przy czym większe dawki związane były z wyraźnym wzrostem liczby objawów niepożądanych. Wydaje się więc nieuzasadnione stosowanie dawek większych niż 25–50 mg/24 h w terapii zaburzeń snu. Kwetiapina

w ciągu 2–4 dni poprawia architekturę snu. Zwiększa się ilość snu NREM, a zmniejsza snu REM [18]. Ten szybko występujący efekt może być jednym z głównych mechanizmów przeciwdepresyjnego działania kwetiapiny. Wbrew spekulacjom, skuteczna terapia zaburzeń snu występujących w przebiegu lekoopornych zaburzeń nastroju nie wiąże się ze wzrostem niepożądanego senności, przeciwnie – poziom dziennej senności maleje w trakcie terapii [19].

Kwetiapina posiada formalne rejestracje u dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii i zaburzenia dwubiegowego. To „ośmiela” lekarzy do stosowania środka u najmłodszych pacjentów. Struktura najczęstszych zastosowań neuroleptyków atypowych u dzieci i młodzieży w USA, gdzie kwetiapina obejmuje 33% recept, wygląda następująco [10]:

- 67% – destrukcyjne zaburzenia zachowania (zaburzenie zachowania, zaburzenie opozycyjno-buntownicze, inne destrukcyjne zaburzenia zachowania bliżej nieokreślone)
- 65% – zaburzenia nastroju
- 43% – zaburzenia lękowe.

Wykorzystywano ją ponadto w leczeniu **zespołu Tourette’a**, znacznie zmniejszając ryzyko powikłań typowych dla leczenia tików haloperidolem [20].

Kwetiapina wielokrotnie była badana w terapii **osobowości pogranicznej** [21–24], ale też szerzej – w grupie zaburzeń B osobowości według klasyfikacji DSM-IV [25]. O ile uzyskano potwierdzenie skuteczności kwetiapiny w ściśle zdiagnozowanej osobowości pogranicznej (ograniczając impulsywność zachowań i zmienność emocji oraz usprawniając funkcjonowanie poznawcze), o tyle nie znaleziono potwierdzenia dla szerszych wskazań w terapii innych zaburzeń osobowości.

Zdolność kwetiapiny do łagodzenia **objawów abstynencyjnych** skłoniła do przeprowadzenia serii badań nad możliwą redukcją konsumpcji alkoholu u osób uzależnionych. W grupie pacjentów z zaburzeniem dwubiegowym i równocześnie problemami alkoholowymi (N = 362) terapia kwetiapiną w połączeniu z litem lub walproinianem nie spowodowała redukcji spożycia alkoholu [26]. Podobnie próba powstrzymania od konsumpcji ciężko uzależnionych od alkoholu osób (N = 224) nie przyniosła rezultatów [27]. Jednak u tych pacjentów, którzy zaprzestali wcześniej picia, zauważono poprawę w terapii w zakresie innych aspektów, takich jak sen czy nastrój. Podobnie w przypadku uzależnienia od marihuany, kwetiapina nie redukowała samego spożycia, natomiast poprawiała sen i apetyt pacjentów [28]. Właściwe użycie kwetia-

piny u uzależnionych od alkoholu powinno więc być poprzedzone wstępną detoksykacją, możliwie także z jej udziałem, co następnie gwarantuje poprawę w ramach terapii podtrzymującej nawet u ciężko uzależnionych [29].

Dostępna w Polsce od 2014 r. generyczna kwetiapina XR zapewne przyczyni się do jeszcze większego spopularyzowania terapii *off-label*. Postać XR, w porównaniu z formą klasyczną, nie powoduje senności w godzinach rannych ani zawrotów głowy, a ponadto XR zabezpiecza stały poziom leku, chroniąc przed niespodziewanym wzrostem niepokoju.

## PODSUMOWANIE

System ściśle określonych zastosowań leków, potwierdzonych w każdym przypadku rejestracją, nie jest możliwy do zrealizowania w psychiatrii. Wynika to z klinicznej potrzeby oddziaływać na poziomie nie tylko nozologicznym, ale przede wszystkim syndromologicznym i symptomatologicznym zaburzeń. W efekcie udział zastosowań pozarejestryjnych leków psychotropowych, a w szczególności neuroleptyków, jest znaczny i przekracza nawet połowę ogółu terapii.

Leczenie *off-label*, wynikające z przepisu o primacie aktualnej wiedzy medycznej, jest nie tylko prawnie dopuszczalne, ale wręcz lekarze są do niego zobowiązani. Znakomicie w ten stan wpisują się neuroleptyki atypowe. Ponieważ dysponują one ogromnym, wielokierunkowym potencjałem klinicznym, są powszechnie stosowane w całym zakresie zaburzeń psychicznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Stafford RS. Regulating off-label drug use – rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358: 1427-1429.
2. Leslie DL, Rosenheck R. Off-label use of antipsychotic medications in medicaid. *Am J Manag Care* 2012; 18: 109-117.
3. Rosenheck R, Leslie D, Sernyak M. From clinical trials to real-world practice: use of atypical antipsychotic medication nationally in the Department of Veterans Affairs. *Med Care* 2001; 39: 302-308.
4. Rowe DL. Off-label prescription of quetiapine in psychiatric disorders. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 841-852.
5. Mark TL. For what diagnoses are psychotropic medications being prescribed?: a nationally representative survey of physicians. *CNS Drugs* 2010; 24: 319-326.
6. Chen H, Reeves JH, Fincham JE et al. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 972-982.

7. Huybrechts KF, Rothman KJ, Silliman RA et al. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes. *CMAJ* 2011; 183(7): 411-419.
8. Comer JS, Mojtabai R, Olfson M. National trends in the anti-psychotic treatment of psychiatric outpatients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1057-1065.
9. Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC et al. A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(10): 1353-1362.
10. Maglione M, Maher AR, Hu J et al. Off-label use of atypical antipsychotics: an update. *Comparative effectiveness reviews*, No. 43. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville (MD) 2011.
11. Walton SM, Schumack GT, Ky-Van L et al. Developing evidence-based research priorities for off-label drug use. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville (MD) 2009.
12. Bauer M, Pretorius H, Earley W et al. Results from a phase III study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as add-on to antidepressants in patients with major depressive disorder (MDD). *International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Budapeszt, Węgry, 5-7 grudnia 2007*.
13. Montgomery S, Cutler A, Lazarus A et al. A randomised, placebo-controlled study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder (MDD). *International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Budapeszt, Węgry, 5-7 grudnia 2007*.
14. Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB et al. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26(1): 11-24.
15. Khan A, Joyce M, Atkinson S et al. 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.
16. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008; 4(5): 487-504.
17. Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann Pharmacother* 2012; 46(5): 718-722.
18. Gedge L, Lazowski L, Murray D et al. Effects of quetiapine on sleep architecture in patients with unipolar or bipolar depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 501-508.
19. Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22(1): 1-9.
20. Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Ch Adol Psychopharm* 2003; 13(3): 295-299.
21. Van den Eynde F, De Saedeleer S, Naudts K et al. Quetiapine treatment and improved cognitive functioning in borderline personality disorder. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24(8): 646-649.
22. Van den Eynde F, Senturk V, Naudts K et al. Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(2): 147-155.
23. Adityanjee, Romine A, Brown E et al. Quetiapine in patients with borderline personality disorder: an open-label trial. *Ann Clin Psychiatry* 2008; 20(4): 219-226.
24. Perrella C, Carrus D, Costa E, Schifano F. Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(1): 158-163.
25. Roepke S, Merkl A, Dams A et al. Preliminary evidence of improvement of depressive symptoms but not impulsivity in cluster B personality disorder patients treated with quetiapine: an open label trial. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41(5): 176-181.
26. Stedman M, Pettinati HM, Brown ES et al. A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar I patients with coexisting alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34(10): 1822-1831.
27. Litten RZ, Fertig JB, Falk DE et al. A double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36(3): 406-416.
28. Cooper ZD, Foltin RW, Hart CL et al. A human laboratory study investigating the effects of quetiapine on marijuana withdrawal and relapse in daily marijuana smokers. *Addict Biol* 2013 Nov; 18(6): 993-1002 [doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00461.x. Epub 2012 Jun 28].
29. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG et al. 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.

**Adres do korespondencji:**

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4

e-mail: klinika@tworki.com.pl