

Dwie doustne postacie kwetiapiny: tabletki o przedłużonym (XR) i natychmiastowym uwalnianiu (IR)

Two oral formulations of quetiapine: extended-release (XR) and immediate-release (IR) tablets

Bartosz Łoza^{1,2}

¹ Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza



Bartosz Łoza

Kierownik Kliniki

Psychiatrii

Warszawskiego

Uniwersytetu

Medycznego.

Zainteresowania: fMRI.

Hobby: inwestycje.

STRESZCZENIE

Kwetiapina jest stosowana w dwóch doustnych postaciach: starszej – tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (IR) i nowszej – tabletek o przedłużonym uwalnianiu (XR). Obie postacie mają różne profile farmakokinetyczne i kliniczne. Kwetiapina XR jest stosowana raz na dobę, IR zaś – dwa razy. Postać XR charakteryzuje się większą skutecznością przeciwpsychotyczną, ponieważ jest częściej używana w adekwatnych dawkach (> 400 mg/d). Zaprzestanie leczenia z powodu braku współpracy jest rzadsze wśród pacjentów stosujących XR. Postać IR charakteryzuje się wyższym poziomem sedacji i jest powszechnie stosowana raczej jako dodatek do innych terapii. Polipragmazja jest typowa dla przyjmujących IR. W wielu krajach kwetiapina w postaci XR jest częściej stosowana w porównaniu z IR w zaburzeniach jednobiegunowych, dwubiegunowych i psychotycznych.

Słowa kluczowe: kwetiapina XR, kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu

NAJWAŻNIEJSZE

Postacie kwetiapiny o przedłużonym (XR) i natychmiastowym (IR) uwalnianiu mają różne profile farmakologiczne i kliniczne.

HIGHLIGHTS

Quetiapine extended release (XR) and immediate release (IR) formulations have different pharmacological and clinical profiles.

ABSTRACT

Quetiapine has two oral formulations: older – immediate release tablets (IR) and newer – extended release tablets (XR). Both formulations have different pharmacokinetic and clinical profiles. Quetiapine XR is taken once daily and IR twice daily. XR is associated with higher antipsychotic efficacy because is more often used in adequate dosage (> 400 mg/d). Treatment cessation due to nonadherence is less common in patients on XR. IR formulation is related to higher intensity of sedation and is commonly used as add-on therapy. The polypharmacy is typical among IR users. In many countries, quetiapine XR is administered more frequently than IR in unipolar, bipolar and psychotic disorders.

Key words: quetiapine XR, extended release quetiapine

OD KWETIAPINY IR DO XR

Kwetiapina, formalnie zarejestrowana jako neuroleptyk, jest współcześnie częściej stosowana w zaburzeniach afektywnych – zarówno dwubiegunowych, jak i jedno-biegunowych, niż w pierwotnym wskazaniu – schizofrenii [1]. Ponadto lek jest stosowany w dużym spektrum heterogennych zaburzeń, a zwłaszcza w stanach reaktywnych, zespole stresu pourazowego (PTSD), zaburzeniach lękowych, zaburzeniach psychoorganicznych, zaburzeniach psychosomatycznych, uzależnieniach i zaburzeniach snu [2, 3].

Kwetiapina odniosła bezprecedensowy sukces, rozszerzając swoje wskazania do stosowania praktycznie na większość podstawowych kategorii zaburzeń psychicznych. Rozwój tych wskazań był tak szybki, iż jedynie część z nich została formalnie zarejestrowana. W rezultacie współcześnie kwetiapina jest lekiem o w ogóle największej częstości zastosowań pozarejestacyjnych.

Zastosowanie kwetiapiny komplikuje fakt, iż mamy do dyspozycji dwie postacie doustne leku. Kwetiapina została pierwotnie zarejestrowana w roku **1997**, jako neuroleptyk, w formie klasycznych tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (IR, *immediate release*). Natomiast w roku **2007** wprowadzono kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu (XR, *extended release*). Umożliwiło to stosowanie środka tylko raz na dobę, a nie dwukrotnie (czy nawet trzykrotnie). Ta, wydawałoby się, prosta zmiana okazała się bardzo istotna klinicznie.

W kraju pierwotnej rejestracji, w USA, obie postacie mają podobny zakres wskazań, chociaż nie jest on tożsamy. Nie nastąpiło automatyczne „przepisanie” rejestracji z IR na XR. Co więcej, wiele z rejestracji już pierwotnie dotyczyło postaci XR. W rezultacie zakres rejestracji XR jest

współcześnie większy niż postaci IR (tab. 1). Jak widać, kwetiapina XR posiada dwie odrębne, unikalne rejestracje:

- w przewlekłym leczeniu schizofrenii, w którym celem jest podtrzymanie remisji
- w lekoopornych zaburzeniach depresyjnych (jednobiegunowych), w przypadku których podaje się kwetiapinę łącznie z lekiem przeciwdepresyjnym.

Można przypuszczać, że również zastosowanie tradycyjnej postaci IR przyniosłoby korzyści w tych stanach, jednak można także założyć, że to cechy farmakologiczne XR predysponują bardziej do koncepcji przewlekłej farmakoterapii, zarówno w schizofrenii, jak i w zaburzeniach depresyjnych.

Ważnym faktem, różnicującym postacie XR i IR, pozostaje, iż od ok. roku **2007** w najważniejszych badaniach klinicznych praktycznie stosowana była wyłącznie kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu. Dotyczyło to przede wszystkim przełomowych badań nad leczeniem kwetiapiną zaburzeń emocji, a w szczególności:

- leczenia lęku uogólnionego [4]
- leczenia epizodów depresji (choroba afektywna jednobiegunowa) w warunkach monoterapii kwetiapiną [5, 6]
- leczenia epizodów depresji (choroba afektywna jednobiegunowa) w warunkach politerapii, z udziałem kwetiapiny [7].

W badaniach tych kwetiapina XR jednoznacznie potwierdziła swoją skuteczność. Jednocześnie w tych wskazaniach (i zbliżonych) nie znajdziemy metodologicznie ekwiwalentnych badań kwetiapiny IR, co prowadzi do różnorodnych wątpliwości klinicznych, administracyjnych i prawnych u stosujących tę postać leku.

Tabela 1. Daty i zakres pierwszych rejestracji (w USA) obu doustnych postaci kwetiapiny: IR i XR

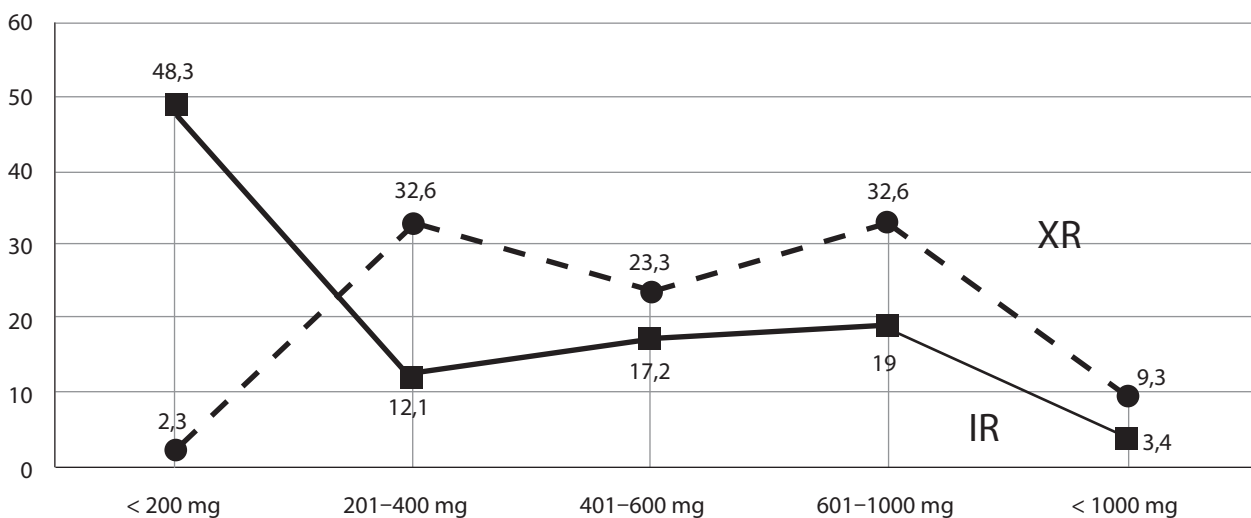
Wskazania kliniczne	Kwetiapina IR	Kwetiapina XR
Schizofrenia u dorosłych	1997	2008
Schizofrenia: wiek 13–17 lat	2009	2013
Schizofrenia: leczenie podtrzymujące	-	2009
Mania u dorosłych	2004	2008
Mania: wiek 10–17 lat	2009	2013
Depresja w zaburzeniu dwubiegunowym	2006	2008
Podtrzymujące leczenie w zaburzeniu dwubiegunowym (łącznie z lekiem stabilizującym nastrój)	2008	2008
Depresja lekooporna w zaburzeniu jednobiegunowym (w połączeniu z antydepresantem)	-	2009

BADANIA PORÓWNAWCZE POSTACI XR I IR

Różnice w profilu klinicznych zastosowań

W fińskim badaniu retrospektywnym [8], obejmującym pacjentów chorych na schizofrenię (N102) oraz dwubiegunowe zaburzenia afektywne (N54), ujawniono istotne zróżnicowanie preferencji klinicznych podczas wykorzystywania obu postaci kwetiapiny (wykres 1). Jak wynika z wykresu, postacie kwetiapiny XR i IR są stosowane odmiennie pod względem dawek, co – ze względu na charakterystykę leku – jest równoznaczne z innym profilem wskazań klinicznych [1]. Kwetiapina IR jest wykorzystywana głównie jako lek dodatkowy, pomocniczy, w blisko połowie – w przedziale najmniejszych dawek (< 200 mg/d). Z kolei przewaga zastosowań kwetiapiny XR jest widoczna we wszystkich wyższych przedziałach dawek. Pozostaje to zgodne z polskimi danymi, iż większość recept, nawet 3/5, dotyczy tabletek 25-miligramowych [1]. Taką dawką nie leczy się ani stanów psychiatrycznych, ani zaburzeń dwubiegunowych, ani nawet zaburzeń jednobiegunowych, lecz zaburzenia lękowe, snu i zachowania. W cytowanym badaniu fińskim szczególnie zwraca uwagę, iż największa dysproporcja wykorzystania XR i IR dotyczyła przedziału dawek 201–400 mg, a więc związanego specyficznie z leczeniem stanów depresyjnych. Lekarze trzykrotnie częściej preferowali w tym zakresie postać XR.

Wykres 1. Udział (%) pacjentów w zależności od postaci XR i IR kwetiapiny oraz stosowanych dawek (maksymalnych, dobowych).



W cytowanym badaniu fińskim [8] warto podkreślić, że sumarycznie, w momencie wypisu pacjentów, dwukrotnie częściej nie kontynuowano leczenia kwetiapiną IR (41,4%) w porównaniu z leczeniem formą XR (23,3%). W najmniejszych dawkach (< 200 mg) różnica ta zwiększała się nawet 10-krotnie. Biorąc pod uwagę tylko pacjentów ze schizofrenią, leczonych wyłącznie jedną postacią kwetiapiny, XR podawano w dawce średnio 622 mg, IR zaś w dawce dwukrotnie niższej – 328 mg.

Poziom dawkowania kwetiapiny a skuteczność w stanach psychotycznych

Jak oceniono w kolejnym badaniu retrospektywnym, na podstawie dokumentacji szpitalnej z 14 szwedzkich ośrodków (N178) [9], kwetiapina XR była stosowana przez lekarzy w dawce średnio 494 mg/d w porównaniu z 345 mg/d podczas leczenia postacią IR. Oznacza to, że kwetiapina IR była podawana poniżej progu gwarantującego efekt przeciwpsychotyczny, tj. 400 mg/d. Taki poziom skutecznej dawki kwetiapiny został ustalony w badaniach przy wykorzystaniu PET [10]. W następstwie tego dochodzi do ujawnienia się szeregu różnic w parametrach skuteczności leczenia na korzyść kwetiapiny XR:

- **Brak współpracy** zdarza się 3 razy rzadziej w przypadku XR w porównaniu z leczeniem postacią IR (brak współpracy: XR – 3,4%, IR – 12%).

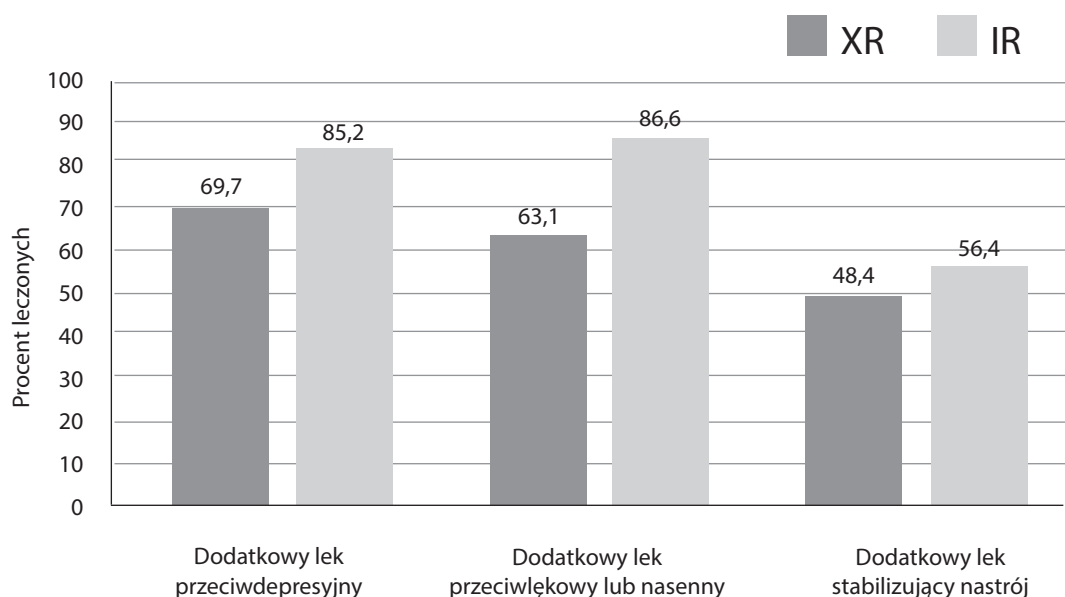
- Leczenie postacią XR wiąże się z rzadszym – w porównaniu z IR – stosowaniem **dodatkowych leków** przeciwdepresyjnych, przeciwłękowych, nasennych i leków stabilizujących nastrój (wykres 2); średnia liczba leków dodatkowych podczas terapii postacią XR wynosiła 3,11, a postacią IR – 4,24.
- Postacią XR leczeni są istotnie częściej pacjenci o złożonym obrazie klinicznym – ze **współzależnieniem** od alkoholu i substancji psychoaktywnych oraz z dodatkowymi **chorobami somatycznymi**; w przypadku współistnienia uzależnienia od alkoholu stosowanie postaci XR jest 7-krotnie częstsze niż IR.
- Ponad 2-krotnie częściej dokonuje się **zamiany** kwetiapiny z postaci IR na XR niż z XR na IR.

Należy podkreślić, że żadne parametry epidemiologiczne i demograficzne nie miały wpływu na powstanie opisanych różnic. Ponadto nie występowało typowe dla badań randomizowanych sztuczne wyselekcjonowanie grupy.

RÓŻNICE W TOLERANCJI MIĘDZY POSTACIAMI KWETIAPINY XR I IR

Wytłumaczenia dla różnic w efektywności obu postaci kwetiapiny poszukuje się w ich odmiennych właściwoś-

Wykres 2. Częstość (%) stosowania dodatkowych leków psychiatrycznych w zależności od terapii postaciami kwetiapiny XR i IR u osób hospitalizowanych ponad 7 dni.



ciach farmakologicznych, w tym – w zakresie tolerancji. Kwetiapina XR, z jej bardziej stabilnym poziomem w surowicy, umożliwia skrócenie czasu potrzebnego do osiągnięcia dawki optymalnej klinicznie [9].

Z pomocą techniki PET stwierdzono (Nord), że w przypadku podania kwetiapiny XR maksymalne zajęcie receptorów D₂ w prążkowiu OUN jest osiągane po blisko **5 godzinach**. Tymczasem dla postaci IR maksymalny poziom zajęcia receptorów jest osiągany już po **1 godzinie** i jest o 50% większy niż w przypadku XR. Dopiero po 5 godzinach obie charakterystyki (XR i IR) zbliżają się do siebie.

Bardzo dobrze korelują z tym obserwacje kliniczne. W ciągu pierwszych 3 godzin od przyjęcia kwetiapiny występują istotne różnice na niekorzyść postaci szybko rozpuszczalnej (IR) w zakresie **sedacji** (wykazano je u pacjentów z fazą depresyjną zaburzenia dwubiegunowego) [12]. Ponadto w przypadku leczenia kwetiapią IR występują częściej **ortostatyczne zawroty głowy** [9].

PODSUMOWANIE

Ostateczny wybór określonej postaci leku zależy przede wszystkim od indywidualnych wskazań u danego pacjenta. Niemniej należy podkreślić, że nie jest to jedyny czynnik wpływający na taką decyzję. Na przykład w badaniu fińskim [8] głównym czynnikiem determinującym podawanie kwetiapiny IR był fakt, iż postać ta była już wcześniej stosowana. Było to więc wynikiem swoistego konserwatyzmu czy może raczej – bezwładności decyzyjnej. Innym przykładem tego typu bezwładności jest fakt częstego stosowania obu postaci razem – u 10–35% pacjentów [8, 9].

Podstawowa różnica w stosowaniu XR i IR sprowadza się do traktowania przez psychiatrów postaci IR jako formy raczej **niesamodzielnej**, niewystarczającej do monoterapii (i z tego powodu uzupełnianej m.in. neuroleptykami aż u 8 z 10 pacjentów), zaś postaci XR jako formy właśnie **samodzielnej**, samowystarczającej terapeutycznie (w tym przypadku tylko u 4 z 10 pacjentów odnotowuje się dodatkowy neuroleptyk) [8].

WNIOSKI

1. Wprowadzenie kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu otworzyło nowe możliwości dla wykorzystania tego leku. Ta pozornie niewielka zmiana spowodowała istotną poprawę skuteczności i wzrost toleran-

cji leku. Ma to duże znaczenie, biorąc pod uwagę, że kwetiapina jest obecnie na świecie w ogóle najczęściej zapisywanym neuroleptykiem.

2. Współpraca podczas leczenia (ciągłość przyjmowania leku) jest znacząco wyższa w przypadku postaci XR w porównaniu z postacią IR.
3. Od ok. roku 2007 ogół rejestracji i dużych badań kwetiapiny dotyczył przede wszystkim jej postaci XR. W tej sytuacji należy być ostrożnym w przenoszeniu wiedzy i doświadczenia klinicznego między obiema postaciami doustnymi kwetiapiny. W szczególności nietrafne mogą się okazać oczekiwania uzyskania rezultatów takich jak w przypadku XR podczas leczenia postacią IR.

PIŚMIENICTWO

1. Łoza B. *Vademecum kwetiapiny*. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2013; 5(2): 103-111.
2. Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. *Off-label use of antipsychotic medications in the Department of Veterans Affairs health care system*. *Psychiatric Services* 2009; 60(9): 1175-1181.
3. Rowe DL. *Off-label prescription of Quetiapine in psychiatric disorders*. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(7): 841-852.
4. Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, Olausson B, Liu S, Eriksson H. *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.
5. Montgomery S i in. *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*.
6. Rihmer Z. *Antidepressive efficacy of quetiapine XR in unipolar major depression - the role of early onset of action and sleep-improving effect in decreasing suicide risk*. *Neuropsychopharmacol Hung* 2009; 11(4): 211-215.
7. Bauer M i in. *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*.
8. Hallinen T, Soini EJ, Granstro O, Ovaskainen Y, Leinonen E, Koponen HJ, Hanninen K. *BMJ Open* 2012; 2: e000915.
9. Eriksson L, Hallerbäck T, Jørgensen L, Carlborg A. *Use of quetiapine XR and quetiapine IR in clinical practice for hospitalized patients with schizophrenia: a retrospective study*. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012; 2(6): 217-226.

10. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 553-559.
11. Nord M, Nyberg S, Brogren J, Jucaite A, Halldin C, Farde L. Comparison of D2 dopamine receptor occupancy after oral administration of quetiapine fumarate immediate-release and extended-release formulations in healthy subjects. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011; 14: 1357-1366.
12. Riesenberger RA, Baldytcheva I, Datto C. Self-reported sedation profile of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release during 6-day initial dose escalation in bipolar depression: a multicenter, randomized, double-blind, phase IV study. *Clinical Therapeutics* 2012; 34(11): 2202-2211.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza
Klinika Psychiatrii WUM
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4
e-mail: klinika@tworki.com.pl