



Bartosz Łoza
Kierownik Kliniki
Psychiatrii
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego, zastępca
dyrektora ds. leczenia
Mazowieckiego
Specjalistycznego
Centrum Zdrowia
im. prof. Jana
Mazurkiewicza,
przewodniczący
Mazowieckiej Rady
Zdrowia Psychicznego.
Hobby: ćwiczenia z
pokory i rozsądku w
miejscach publicznych.

Pozarejestracyjne zastosowania kwetiapiny

Off-label uses of quetiapine

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza

STRESZCZENIE

Kwetiapina, atypowy neuroleptyk, zarejestrowany do stosowania w schizofrenii, zaburzeniu dwubiegunowym i lekoopornej depresji, jest także szeroko wykorzystywany poza tymi oficjalnymi rejestracjami. Kwetiapina jest powszechnie stosowana w zespołach depresyjnych (zaburzeniu jednobiegunowym), lęku, bezsenności, agresji, agitacji, zaburzeniach destrukcyjnych, osobowości pogranicznej, uzależnieniu od alkoholu, a także w behawioralnych i psychologicznych objawach związanych z otępieniem. W artykule dokonano przeglądu zastosowań kwetiapiny w szerokim zakresie zaburzeń psychicznych.

Słowa kluczowe: kwetiapina, zastosowanie pozarejestracyjne

ABSTRACT

The atypical antipsychotic quetiapine, which is approved for schizophrenia, bipolar disorder, and refractory major depression, is extensively being used off-label. Quetiapine is commonly prescribed for major depression (unipolar), anxiety, insomnia, aggression, agitation, disruptive disorders, borderline personality disorder, alcohol dependence, and for behavioural and psychological symptoms of dementia. This article reviews the off-label prescription of quetiapine in the treatment of a broad range of psychiatric disorders.

Key words: quetiapine, off-label use

NAJWAŻNIEJSZE

Kwetiapina jest lekiem powszechnie stosowanym we wskazaniach pozarejestracyjnych u ambulatoryjnych i hospitalizowanych pacjentów psychiatrycznych.

HIGHLIGHTS

Quetiapine is widely used off-label in psychiatric inpatients and outpatients.

WSTĘP

Szereg opracowań dokumentuje, że kwetiapina jest lekiem stosowanym ze wskazań pozarejestrowanych, czyli *off-label* (ang.), **najczęściej spośród wszystkich leków** [1, 2]. W tym trybie realizowanych jest nawet **75% wszystkich terapii kwetiapiną**. Warto zwrócić uwagę, że w systemie amerykańskim w pierwszej dwudziestce leków najczęściej stosowanych ze wskazań *off-label* znalazło się aż 13 leków psychotropowych (1. kwetiapina, 3. klonazepam, 4. escitalopram, 5. gabapentyna, 6. prometazyna, 7. risperidon, 9. lorazepam, 12. trazodon, 13. zolpidem, 14. sertralina, 15. bupropion, 16. tramadol, 19. amitryptylina). Dzieje się tak, gdyż w psychiatrii leczy się przede wszystkim zespoły kliniczne, a nie jednostki nozologiczne. Jednostki nozologiczne w psychiatrii są raczej zjawiskami „umownymi”. Z kolei te same lub zbliżone syndromy występują w wielu, a praktycznie – w niezliczonych wariantach zaburzeń. Stosowanie leków *off-label* w psychiatrii nie jest więc wyjątkiem, lecz regułą. Tymczasem powszechny system badań i rejestracji leków jest nieprzystosowany do standardów farmakoterapii w psychiatrii. W istocie nie ma możliwości „dogonienia” cyklem badań i rejestracji takiego „syndromologicznego” modelu zastosowań. W tej sytuacji kwetiapina, lek o wielokierunkowym potencjale terapeutycznym, dodatkowo „przemnaża” zakres zastosowań *off-label* i ostatecznie czyni to z kwetiapiny numer 1 na liście leków *off-label*.

FORMALNE REJESTRACJE KWETIAPINY

Wszystkie pierwotne rejestracje kwetiapiny miały miejsce w USA:

- Pierwsza rejestracja kwetiapiny dotyczyła leczenia ostrych epizodów **schizofrenii** (1997); w późniejszym okresie rejestracja została rozszerzona na leczenie podtrzymujące (2007).
- Kwetiapina uzyskała szereg rejestracji w **zaburzeniu dwubiegunowym** typu I (mania: monoterapia i politerapia – 2004, depresja – 2006, leczenie podtrzymujące, politerapia – 2008). W systemie europejskim, dodatkowo, kwetiapina ma rejestrację w leczeniu podtrzymującym w zaburzeniu dwubiegunowym w formie monoterapii.
- Kwetiapina ma rejestrację w lekoopornej depresji w przebiegu **zaburzenia jednobiegunowego** (politerapia – 2009).

Ponadto w ostatnich latach podjęto próbę rejestracji kwetiapiny w dwóch innych wskazaniach [3–6]:

- w epizodach „dużej depresji” – w **zaburzeniu jednobiegunowym** (jako antydepresant)
- oraz w **lęku uogólnionym** (jako anksjolityk).

FDA generalnie zaakceptowała wyniki dotyczące skuteczności tych dwóch 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. wprowadziła ostrzeżenie o ryzyku zachowań samobójczych. To element „polityki poprawności”, ponieważ opublikowane badania kwetiapiny nie dokumentują wzrostu tego typu ryzyka.

O zastosowaniach kwetiapiny wiele mówi jej charakterystyczna struktura sprzedaży. Chociaż od ok. 10 lat pozostaje ona w wielu krajach najczęściej zapisywanym lekiem z grupy neuroleptyków (np. w USA), to większość z recept, **nawet 3/5 z nich, dotyczy dawki 25 mg** [7]. Taką dawką nie leczy się ani stanów psychotycznych, ani zaburzeń dwubiegunowych. To obszar zastosowań *off-label*.

W systemach ochrony zdrowia zastosowanie pozarejestrowane leków jest z reguły legalne, chociaż obciąża zwiększoną odpowiedzialnością lekarza. Dodatkowym problemem jest refundacja, która pozostaje w gestii właściwego płatnika. Na przykład w Niemczech Sąd Federalny rozstrzygnął w 2002 r., że system ubezpieczeniowy nie jest zobowiązany do pokrywania wydatków związanych z terapią *off-label*. W Polsce kształtuje się bardzo szczególny model, z wprowadzeniem swoistej „rejestracji *off-label*” poprzez listę refundacyjną. W najnowszym obwieszczeniu ministra zdrowia, obowiązującym od 1 stycznia 2013 r., w kolumnie N załącznika 1 znajduje się zobowiązanie płatnika pn. „Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją”. To rozwiązanie jest korzystne dla pacjenta (refundacja), ale i dla lekarza, ponieważ de facto legalizuje użycie leku *off-label*. W przypadku kwetiapiny część (nie wszystkie) z oferowanych przez różnych producentów tabletek kwetiapiny w dawce 25 mg ma wskazanie pn. „**Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem**”. Nie ma jednak wymienionych innych, popularnych wskazań *off-label* kwetiapiny.

Jakie wskazania pozarejestrowane kwetiapiny są dziś najważniejsze?

ZABURZENIA DEPRESYJNE

Jest to wskazanie częściowo uwzględnione w rejestracjach, a częściowo nieuwzględnione. Kwetiapina ma już

rejestracje w epizodach depresyjnych zaburzenia dwubiegunowego (monoterapia) oraz lekoopornych epizodach depresyjnych zaburzenia jednobiegunowego (politerapia). Wspomniana wcześniej przez FDA „hibernacja” rejestracji kwetiapiny w depresji nawrotowej tworzy sytuację dwuznaczną. Kwetiapina okazała się skuteczna w badaniach randomizowanych z placebo w leczeniu „dużej depresji” **bez lekooporności** w formie monoterapii [4] lub w formie politerapii z dodatkiem leków przeciwdepresyjnych [3]. Ważnym wnioskiem z tych dużych badań jest brak potrzeby „uzupełniania” potencjału przeciwdepresyjnego kwetiapiny dodatkowym antydepresantem.

Oszacowanie, ilu pacjentów korzysta z tego wskazania, jest trudne [1], ponieważ zwykle jest ono ukryte wśród innych, współchorobowych wskazań i innych leków. Według niektórych jest to jednak największa domena *off-label* kwetiapiny [1].

LĘK UOGÓLNIONY

Jak wspomniano, podejmowane były wysiłki w celu rejestracji kwetiapiny w lęku uogólnionym (GAD, *generalized anxiety disorder*). FDA uznało skuteczność kwetiapiny w tym wskazaniu, jednak podniesiono, jako kwestię otwartą, sprawę bezpieczeństwa w długoterminowym leczeniu. Ostatecznie producent nie kontynuował procedury rejestracyjnej.

Jakie są zalety terapii zaburzeń lękowych za pomocą kwetiapiny?

- już w 1. tygodniu u pacjentów z GAD (N = 951) lek w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg doprowadził do istotnej poprawy w porównaniu z placebo [6]
- w ciągu 8 tygodni leczenia GAD uzyskano przy dawce [6]:
 - 50 mg – statystyczną poprawę i wszechstronną odpowiedź kliniczną w skalach psychicznych i somatycznych lęku, objawy zostały zredukowane o > 50%
 - 150 mg – statystyczną poprawę i wszechstronną odpowiedź kliniczną w skalach psychicznych i somatycznych lęku, objawy zostały zredukowane o > 50%, a ponadto zostały zredukowane do poziomu remisji (≤ 7 pkt w skali lęku Hamiltona)
 - 300 mg – numeryczną, ale nie statystyczną poprawę, nie było statystycznych popraw ani w skalach psychicznych, ani somatycznych lęku
- po leczeniu GAD przez rok, 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).

ZŁOŻONE ZABURZENIA EMOCJI

Lęk powszechnie towarzyszy różnorodnym zaburzeniom afektywnym. Pogarsza to z reguły rokowanie leczenia [8]. Wykorzystując dane z badań BOLDER-I i BOLDER-II, tj. leczenia kwetiapiną zespołów depresyjnych w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych typu I i typu II (N = 1051), oceniono podatność na leczenie **objawów lękowych towarzyszących zaburzeniom dwubiegunowym** [9]. Generalnie, dawki 300 mg lub 600 mg kwetiapiny spowodowały poprawę już w pierwszym tygodniu leczenia, utrzymującą się w 8. tygodniu, przy czym w 8. tygodniu poprawa stała się istotna zarówno dla objawów psychicznych lęku, jak i dla objawów somatycznych lęku (skala Hamiltona). Dawki 300 mg i 600 mg nie różniły się skutecznością, natomiast wzrost dawki wiązał się także ze wzrostem liczby objawów ubocznych i wypadaniem pacjentów z leczenia (o niemal 10%).

Zespół stresu pourazowego (PTSD, *post-traumatic stress disorder*) jest skomplikowanym stanem, w którym obraz ewoluje od ściśle reaktywnych do chronicznych zaburzeń emocji. Dodatkowo występują stany psychoetyczne i duże zaburzenia zachowania. Istnieje długa tradycja leczenia PTSD neuroleptykami atypowymi. W wyniku stosowania kwetiapiny osiąga się wielokierunkową poprawę: nastroju, snu, lęku i zachowań. Kontrolowane są też objawy psychotyczne [1].

BEZSENNOŚĆ

Jest to jedno z najczęstszych zastosowań kwetiapiny w ogóle. Prawdopodobnie nie mniej niż 1/3 ogółu podań kwetiapiny ma związek z bezsennością [7]. Trudności w ścisłym oszacowaniu wynikają z faktu, że zwykle w tych przypadkach wskazania do leczenia są szersze (także: niepokój, napięcie, lęk, depresja itp.). Przypadki bezsenności są także współchorobowo skojarzone ze schorzeniami somatycznymi [10].

Stosowanie kwetiapiny w przygodnej i krótkotrwałej bezsenności 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 [11]. Sukces kwetiapiny nie polega tylko na usypianiu, ale również na znacznie szerszym, wszech-

stronnym oddziaływaniu, w tym wyrównującym nastrój, efekcie przeciwlękowym, a także ograniczaniu dezorganizacji poznawczej i redukcji napięcia.

Ogółem do 2012 r. przeprowadzono (i opublikowano) tylko cztery niewielkie i stosunkowo krótko trwające badania kwetiapiny w leczeniu bezsenności [12]: dwa prospektywne i dwa retrospektywne. Opublikowano też pewną liczbę prac kazuistycznych. Zaburzenia snu były też pośrednio oceniane przy okazji innych badań [6]. Stosowano dawki od 25 mg/24 h do 300 mg/24 h, przy czym większe dawki były związane z wyraźnym wzrostem liczby działań 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 n-REM, a zmniejsza – snu REM [13]. 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 [14].

PSYCHOGERIATRIA

Wykorzystanie kwetiapiny w psychogeriatrici należy do największych obszarów zastosowań *off-label* tego leku. Należy przypomnieć, że wszystkie neuroleptyki atypowe mają ostrzeżenie o ryzyku powikłań krążeniowych w przebiegu ich stosowania u pacjentów w podeszłym wieku. Stosowanie kwetiapiny jest więc wynikiem konieczności i kompromisu w sytuacji braku innych efektywnych metod farmakoterapii.

Jednak **poziom bezpieczeństwa** przy stosowaniu poszczególnych neuroleptyków jest bardzo różny. Na podstawie dużych badań retrospektywnych (baza Medicaid, 8 milionów uczestników), przy określeniu, że ryzyko udaru w przebiegu otępienia dla przyjmujących risperidon wynosiło 1, względne ryzyko dla innych środków wynosiło odpowiednio: **kwetiapina – 0,66 (lek najbezpieczniejszy)**, olanzapina – 1,05, haloperidol – 1,91, benzodiazepiny – 1,96 (leki najmniej bezpieczne) [15].

Specyficznym problemem dla psychogeriatrici są ciężkie zespoły pozapiramidowe występujące w odpowiedzi na leczenie neuroleptykami. Nawet olanzapina, lek praktycznie niewywołujący objawów pozapiramidowych u młodych dorosłych, nasila te zespoły. Praktycznie jedy-

nie kwetiapina pozostaje w tej sytuacji neutralna i zalecana w drzewach decyzyjnych psychogeriatrici [16].

Z praktycznego punktu widzenia trzeba mówić o dwóch sytuacjach terapeutycznych w psychogeriatrici: leczeniu stanów znanych z psychiatrii dorosłych (i tu pragmatycznie chodzi o zmniejszenie dawek leków) oraz stanów specyficznych dla psychogeriatrici. W tym drugim przypadku zwraca uwagę kompleksowość zaburzeń, ich ciężkość oraz duża zmienność pod wpływem różnych okoliczności. Próbowano w związku z tym określić specyficzny zespół kliniczny, a nieomal specyficzną jednostkę – **behavioralne i psychologiczne objawy otępienia** (BPSD, *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*). W latach 90. ubiegłego wieku podejmowano nawet próbę rejestracji neuroleptyków atypowych w tym quasi-wskazaniu. Ten kompleks objawów występuje u nawet 80% pacjentów z otępieniem i przebiega w połowie przypadków w formie ciężkiej [17]. Zaliczane są tu następujące objawy:

- brak motywacji, apatia (częstość 27%)
- stany agresji i agitacji (24%)
- depresja (20%)
- drażliwość (20%)
- stany psychotyczne (19%)
- lęk
- bezładność mowy
- zaburzenia snu
- repetycje czynności, wędrowanie, gromadzenie rzeczy
- nasilenie zaburzeń wieczorem i nocą.

Zastosowanie w tych przypadkach kwetiapiny jest w pierwszej kolejności wskazane w stanach psychotycznych, w stanach agresji i agitacji, zwłaszcza gdy dochodzi do zagrożenia życia i zdrowia. Jednak praktyka stosowania kwetiapiny w psychogeriatrici jest znacznie szersza. Nawet 2/5 pacjentów z otępieniem przyjmuje kwetiapinę przede wszystkim z powodu **zaburzeń snu** [18]. Hospitalizacje pacjentów otępiennych wiążą się z 3-, 4-krotnym wzrostem częstości stosowania kwetiapiny [1]. Zjawisko to było krytykowane jako przejaw nadmiernej medykamentalizacji, jednak kluczowe wydają się tu przede wszystkim przyczyny samej hospitalizacji.

Wykorzystanie kwetiapiny w psychogeriatrici wymaga podawania niższych dawek (*start low, go slow*): rozpoczęcie od 12,5 mg/24 h, radykalne obniżenie dawki maksymalnej do 200 mg/24 h [16, 19]. Porównując dwie dawki kwetiapiny, wykazano skuteczność stosowania 200 mg/24 h w leczeniu stanów pobudzenia w przebiegu otępienia, a równocześnie nieskuteczność dawki 100 mg.

W pracy tej, prawdopodobnie największej spośród badań randomizowanych z placebo w grupie pacjentów z otępieniem (N = 333), opisany wzrost skuteczności przy dawce 200 mg/24 h nie był okupiony istotną statystycznie różnicą w zakresie objawów ubocznych w porównaniu z placebo [19].

ZABURZENIA ZACHOWANIA

To heterogenna grupa zastosowań, ukierunkowana na jeden podstawowy cel – dostosowanie zachowania do sytuacji.

Behawioralny cel terapii może dotyczyć **zaburzeń reaktywnych, zaburzeń osobowości (osobowość pograniczna), zaburzeń rozwojowych (autyzm, ADHD, destrukcyjne zaburzenia zachowania), zaburzeń psychoorganicznych** lub innych. Praktycznie w każdym zaburzeniu psychicznym mogą występować elementy zaburzonego zachowania uzasadniające interwencję farmakologiczną. Kwetiapina jest w tych sytuacjach podawana w formie monoterapii lub politerapii z innymi lekami, z psychoterapią lub z oddziaływaniami psychospołecznymi. Jest to leczenie objawowe, w którym trzeba uwzględnić często poważne i zagrażające, pierwotne przyczyny niestabilnego zachowania, w tym choroby somatyczne. W zastosowaniach tych można dopatrzeć się racjonalności, wynikającej z rejestracji kwetiapiny jako stabilizatora nastroju.

Kwetiapina posiada formalne rejestracje u dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii i zaburzenia dwubiegunowego. To ośmiela lekarzy do stosowania środka u najmłodszych pacjentów. Struktura najczęstszych zastosowań neuroleptyków atypowych u dzieci i młodzieży w USA, gdzie kwetiapina obejmuje 33%, wygląda następująco [1]:

1. 67% – destrukcyjne zaburzenia zachowania (zaburzenie zachowania, zaburzenie opozycyjno-buntownicze, inne destrukcyjne zaburzenia zachowania bliżej nieokreślone)
2. 65% – zaburzenia nastroju
3. 43% – zaburzenia lękowe.

Podejmowano z powodzeniem próby opanowania za pomocą kwetiapiny stanów agresji u młodzieży cierpiącej na zaburzenia ze **spektrum autyzmu** [20]. Kwetiapina w tych przypadkach poprawiała sen i była dobrze tolerowana.

Wykorzystywano ją ponadto w leczeniu **zespołu Tourette'a**, w którym znacznie zmniejszała ryzyko powikłań typowych dla leczenia tików haloperidolem [21].

Kwetiapina była wielokrotnie badana w terapii **osobowości pogranicznej** [22–25], ale też szerzej – w grupie zaburzeń B osobowości wg klasyfikacji DSM-IV [26]. O ile uzyskano potwierdzenie skuteczności kwetiapiny w ściśle zdiagnozowanej osobowości pogranicznej (ograniczenie impulsywności zachowań i zmienność emocji oraz usprawnienie funkcjonowania poznawczego), o tyle nie znaleziono potwierdzenia dla szerszych wskazań w terapii innych zaburzeń osobowości.

Kwetiapina może być użyteczna w leczeniu pacjentów z zaburzeniami afektywnymi i z równoczesnym **zagrożeniem samobójczym** [27]. Prawdopodobnie o skuteczności decydowałyby takie właściwości jak szybkość działania, poprawa architektury snu i ograniczenie dezorganizacji myślenia i zachowania.

UZALEŻNIENIA

Jest kilka powodów stosowania kwetiapiny w uzależnieniach:

- hipotetyczna wspólna patogenezą uzależnień i zaburzeń afektywnych
- możliwość stosowania u pacjentów z tzw. podwójną diagnozą
- „uniwersalny” potencjał kwetiapiny – od działania w ostrych stanach abstynencyjnych do kontynuacji terapii – leczenia podtrzymującego
- niedostatek specyficznych leków w terapii uzależnień.

Paradoksalnie, chociaż ciągle pojawiają się niewielkie publikacje na temat wykorzystania kwetiapiny w uzależnieniach, zwłaszcza uzależnieniu od alkoholu, a ściślej – w łagodzeniu objawów abstynencyjnych, to nadal nie ma w tym zakresie zaawansowanych naukowo prac. Z kolei zdolność kwetiapiny do łagodzenia objawów abstynencyjnych skłoniła do przeprowadzenia serii badań nad możliwą redukcją konsumpcji alkoholu u osób uzależnionych. Badania te się nie powiodły. W grupie chorych z zaburzeniem dwubiegunowym i równocześnie problemami alkoholowymi (N = 362) terapia kwetiapiną w połączeniu z litem lub walproinianem nie spowodowała redukcji spożycia alkoholu [28]. Podobnie próba powstrzymania od konsumpcji ciężko uzależnionych od alkoholu pacjentów (N = 224) nie przyniosła rezultatów [29]. Jednak zauważono, że u tych pacjentów, którzy zaprzestali wcześniej picia, poprawiały się w terapii inne aspekty, takie jak sen czy nastrój. Podobnie w przypadku uzależnienia od marihuany kwetiapina nie redukowała samego spożycia, natomiast poprawiała sen i apetyt pacjentów [30].

Właściwe użycie kwetiapiny u uzależnionych od alkoholu powinno więc być poprzedzone wstępną detoksykacją, możliwie także z udziałem kwetiapiny, co następnie gwarantuje poprawę w ramach terapii podtrzymującej nawet u ciężko uzależnionych [31].

DAWKI KWETIAPINY W RÓŻNYCH WSKAZANIACH

W elastycznym, dostosowanym do potrzeb pacjenta stosowaniu kwetiapiny kluczowe jest, by lek podawać w dawkach dobowych właściwych do wskazań:

A. Dawki zgodne z rejestracjami FDA:

- schizofrenia/dorośli – leczenie ostre i podtrzymujące 400–800 mg (*pierwotnie kwetiapina była zarejestrowana przez FDA w schizofrenii w dawce 150–750 mg*)
- schizofrenia/dzieci i młodzież (13–17 lat) – 400–800 mg
- mania/dorośli – 400–800 mg
- mania/dzieci i młodzież (10–17 lat) – 400–600 mg
- zaburzenie dwubiegunowe – depresja – 300 mg
- zaburzenie dwubiegunowe – leczenie podtrzymujące – 400–800 mg
- zaburzenie jednobiegunowe – lekooporne, politerapia – 150–300 mg.

B. Dawki we wskazaniach *off-label*:

- psychogeriatrya – 12,5–200 mg
- bezsenność – 25–50 mg
- zaburzenie jednobiegunowe – nielekooporne, monoterapia – 150–300 mg
- lęk uogólniony – 25–150 (300) mg.

Zauważalne jest ukształtowanie się trzech przedziałów dawek stosowania kwetiapiny, odpowiadających odrębnym grupom wskazań: dawki minimalne (sen, lęk, psychogeriatrya), pośrednie (depresja), maksymalne (mania, psychoza).

PODSUMOWANIE

Kwetiapina to lek unikalny, o niezwykle szerokim zakresie wskazań. Wskazania zarejestrowane i niezarejestrowane obejmują większość podstawowych zaburzeń psychicznych. Kwetiapina oddziałuje wielokierunkowo, hamując dezorganizację psychiczną i sprzyjając neuroplastycznej regeneracji OUN. Historyczna rejestracja, jako neuroleptyku, jest już myląca, ponieważ lek odgrywa we współczesnej psychofarmakologii raczej rolę wielofunkcyjnego modulatora OUN niż środka o zawężonych wskazaniach.

PISMIENICTWO

1. Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttorp MJ, Ewing BA, Motala A, Perry T. *Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Reviews*, No. 43. Agency for Healthcare Research and Quality; Rockville (MD) 2011.
2. Walton SM, Schumack GT, Ky-Van L, Alexander GC, Meltzer D, Stafford R. *Developing evidence-based research priorities for off-label drug use. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2009.*
3. Bauer M 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.*
4. Montgomery S 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.*
5. 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.*
6. Khan A, Joyce M, Atkinson S, Eggers I, Baldytcheva I, Eriksson H. *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.*
7. Buna M. *Pozarejestracyjne zastosowanie kwetiapiny w leczeniu bezsenności. Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny 2012; 4(4): 178-181.*
8. Łoza B, Parnowski T. *Nowa depresja. Nowe leczenie. Medical Education, Warszawa 2012, wydanie I.*
9. Lydiard RB, Culpepper L, Schiöler H, Gustafsson U, Paulsson B. *Quetiapine Monotherapy as Treatment for Anxiety Symptoms in Patients With Bipolar Depression: A Pooled Analysis of Results From 2 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2009; 11(5): 215-225.*
10. Pasquini M, Specca A, Biondi M. *Quetiapine for tamoxifen-induced insomnia in women with breast cancer. Psychosomatics 2009; 50(2): 159-161.*
11. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. *Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. J Clin Sleep Med 2008; 4(5): 487-504.*
12. Coe HV, Hong IS. *Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. Ann Pharmacother 2012; 46(5): 718-722.*
13. Gedge L, Lazowski L, Murray D, Jokic R, Milev R. *Effects of quetiapine on sleep architecture in patients with unipolar or bipolar depression. Neuropsychiatr Dis Treat 2010; 6: 501-508.*

14. 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.
15. Kozma CM, Engelhart LM, Long S, Greenspan A, Mahmoud R, Baser O. Absence of increased relative stroke risk in elderly dementia patients treated with risperidone versus other antipsychotics. *International College of Geriatric Psychoneuropharmacology* 2003.
16. Powers RE. *A Short Practical Guide for Psychotropic Medications in Dementia Patients*. Bureau of Geriatric Psychiatry, Alabama 2008.
17. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288(12): 1475-1483.
18. Dolder CR, McKinsey J. Quetiapine for sleep in patients with dementia. *Consult Pharm* 2010; 25(10): 676-679.
19. Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4(1): 81-93.
20. Golubchik P, Sever J, Weizman A. Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34(6): 216-219.
21. Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Ch Adol Psychopharm* 2003; 13(3): 295-299.
22. Van den Eynde F, De Saedeleer S, Naudts K, Day J, Vogels C, van Heeringen C, Audenaert K. Quetiapine treatment and improved cognitive functioning in borderline personality disorder. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24(8): 646-649.
23. Van den Eynde F, Senturk V, Naudts K, Vogels C, Bernagie K, Thas O, van Heeringen C, Audenaert K. Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(2): 147-155.
24. Adityanjee A, Romine A, Brown E, Thuras P, Lee S, Schulz SC. Quetiapine in patients with borderline personality disorder: an open-label trial. *Ann Clin Psychiatry* 2008; 20(4): 219-226.
25. 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.
26. Roepke S, Merkl A, Dams A, Ziegenhorn A, Angheliescu IG, Heuser I, Lammers CH. 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.
27. 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.
28. Stedman M, Pettinati HM, Brown ES, Kotz M, Calabrese JR, Raines S. 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.
29. Litten RZ, Fertig JB, Falk DE, Ryan ML, Mattson ME, Collins JF, Murtaugh C, Ciraulo D, Green AI, Johnson B, Pettinati H, Swift R, Afshar M, Brunette MF, Tiouririne NA, Kampman K, Stout R. 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.
30. Cooper ZD, Foltin RW, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Haney M. A human laboratory study investigating the effects of quetiapine on marijuana withdrawal and relapse in daily marijuana smokers. *Addict Biol* 2012 Jun 28 [doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00461.x].
31. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Whittingham T, Macfadden W, Dackis C, Tirado C, Oslin DW, Sparkman T, O'Brien CP. 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

tel.: (22) 758-63-71, fax: (22) 758-75-70

e-mail: bartosz.loza@wp.pl