

Zastosowanie kwetiapiny w grupie młodych osób dorosłych: szwajcarski scyzoryk w praktyce psychiatrii

Quetiapine applications in young people: a Swiss Army knife in psychiatric practice

Tomasz M. Gondek

Sekcja Kształcenia Specjalizacyjnego, Polskie Towarzystwo Psychiatryczne

Psychiatria Spersonalizowana 2022; 1(1): 32–36

Streszczenie

Częstość występowania zaburzeń psychicznych u młodych osób dorosłych jest wysoka: 15% z nich spełnia obecnie kryteria rozpoznania co najmniej jednego zaburzenia psychicznego. Wielu z nich doświadcza współchorobowości zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych, co może mieć wpływ na dobór odpowiednio skutecznej i bezpiecznej psychofarmakoterapii. Kwetiapina jest jednym z najwszechstronniej działających leków psychotropowych – w zależności od dawki prezentuje działanie nasenne, przeciwłękowe, przeciwdepresyjne i stabilizujące nastrój, a także działanie przeciwpsychotyczne.

W artykule omówiono obszary potencjalnego zastosowania kwetiapiny u młodych dorosłych, z uwzględnieniem jednych z najczęściej występujących w tej grupie pacjentów zaburzeń psychicznych: zaburzeń depresyjnych i lękowych, z towarzyszącymi zaburzeniami snu. Zwrócono uwagę na profil działań niepożądanych kwetiapiny, który może być bardziej akceptowalny dla młodych ludzi niż zakres działań ubocznych związanych ze stosowaniem innych, częściej wybieranych przez psychiatrów preparatów. Lek ten może stanowić skuteczny i dobrze tolerowany wybór w depresji jednobiegunowej i dwubiegunowej, manii, zaburzeniu z lękiem uogólnionym czy schizofrenii.

Zaprezentowano opis przypadku pacjentki będącej w okresie laktacji z objawami depresyjnymi i dominującymi objawami lęku uogólnionego, u której osiągnięto dobrą odpowiedź terapeutyczną w leczeniu skojarzonym przy stosowaniu sertraliny i kwetiapiny.

Wielokierunkowy mechanizm działania kwetiapiny, w zależności od zastosowanej dawki leku, wpływa na jej szerokie zastosowanie w leczeniu zaburzeń psychicznych u młodych osób dorosłych.

Słowa kluczowe: kwetiapina, psychofarmakoterapia, młodzi dorośli, zaburzenia snu, depresja, lęk, zaburzenie lękowe uogólnione.

Abstract

The prevalence of mental disorders in young adults is high: 15% of them currently meet the criteria for a diagnosis of at least one mental disorder. Many of them experience comorbidity of mental disorders and somatic diseases, which may affect the choice of an adequate, both effective and safe psychopharmacotherapy. Quetiapine is one of the most versatile psychotropic drugs – depending on the dose it shows hypnotic, anxiolytic, antidepressant and mood stabilizing effects, as well as antipsychotic effects.

The paper discusses areas of potential use of quetiapine in young adults, taking into account some of the most common psychiatric disorders in this group of patients: depressive and anxiety disorders, accompanied by sleep disorders. Attention is paid to quetiapine's side effect profile, which may be more acceptable to young adults than the range of side effects associated with the use of other medications, more commonly chosen by psychiatrists. This drug may be an effective and well-tolerated choice in unipolar and bipolar depression, mania, generalized anxiety disorder, or schizophrenia.

We present a case report of a lactating patient with depressive symptoms and predominant symptoms of generalized anxiety who showed a good therapeutic response during combined treatment with sertraline and quetiapine.

Autor do korespondencji:

dr n. med. Tomasz M. Gondek, Sekcja Kształcenia Specjalizacyjnego, Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, e-mail: gondektm@gmail.com

The multidirectional mechanism of action of quetiapine, depending on the dose of the medication, influences its wide application in the treatment of psychiatric disorders in young adults.

Key words: quetiapine, psychopharmacotherapy, young adults, sleep disorders, depression, anxiety, generalized anxiety disorder.

Wstęp

Młodzi dorośli często doświadczają objawów zaburzeń psychicznych – ocenia się, że 15% z nich spełnia obecnie kryteria jakiegokolwiek zaburzenia psychicznego. W ciągu życia prawie 18% z nich doświadczy zaburzeń depresyjnych, a u ponad 12% będzie można rozpoznać zaburzenia lękowe [1]. U wielu z nich wystąpi więcej niż jedno zaburzenie psychiczne, a częstą konsekwencją tych problemów będzie także rozwój zaburzeń związanych z używaniem substancji psychoaktywnych [1, 2].

Występowanie współchorobowości może wiązać się z koniecznością stosowania leczenia skojarzonego, dostosowanego do charakteru objawów występujących u pacjenta. Rozwiązaniem może być także lek, który działa równolegle w różnych mechanizmach. Gdybyśmy jako psychiatry mogli mieć do dyspozycji tylko jeden lek, to jako tę jedyną substancję większość z nas wybrałaby prawdopodobnie kwetiapinę ze względu na jej wszechstronne zastosowanie i obserwowaną skuteczność w leczeniu różnych zaburzeń psychicznych.

W dawkach od 25 do 100 mg na dobę kwetiapina wykazuje przede wszystkim działanie nasenne, głównie ze względu na jej mechanizm przeciwhistaminowy. Gdy zwiększymy dawkę do 50–150 mg, obserwujemy także działanie przeciwłękowe, zależne od blokowania receptorów α_1 -adrenergicznych, dzięki któremu lek ten staje się efektywny w leczeniu objawów zaburzenia lękowego uogólnionego. Dawki kwetiapiny od 150 do 300 mg na dobę, przy których lek w większym stopniu zaczyna hamować transporter noradrenaliny oraz modulować aktywność receptorów serotoninowych, stają się skuteczne również w depresji jednobiegunowej. Tymczasem w leczeniu depresji dwubiegunowej zaleca się dawkowanie tego leku na poziomie 300 mg na dobę. W dawkach powyżej 300 mg na dobę kwetiapina zaczyna w istotnym stopniu blokować receptory dopaminowe D_2 , co sprawia, że przedziale dawkowania między 400 a 800 mg będzie ona efektywna w leczeniu manii lub stanów mieszanych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, a także w leczeniu objawów psychotycznych w schizofrenii [3, 4]. Ze względu na multimodalny i wielokierunkowy mechanizm działania leku odcho-

dzimy obecnie od klasyfikowania kwetiapiny jako leku przeciwpsychotycznego II generacji [5]. W praktyce psychiatry możemy lek ten porównać do wielofunkcyjnego szwajcarskiego scyzoryka.

Opis przypadku

Justyna, 28-letnia ekonomistka, w okresie ciąży doświadczała nasilających się z czasem spadków nastroju. Występowały objawy przygnębienia, poczucie braku celu w życiu, trudności z cieszeniem się z pozytywnych życiowych wydarzeń. Doszło do spadku energii fizycznej, trudności z podejmowaniem codziennych zajęć, rozwijał się brak zainteresowania dbaniem o siebie. Codzienne funkcjonowanie Justyny stało się zależne w dużej mierze od wsparcia partnera, z którym mieszka. Koncentracja uwagi i pamięć uległy osłabieniu, występowały obawy o przyszłość, zamartwianie się o zdrowie swoje i bliskich w związku z pandemią COVID-19 – matka Justyny cierpiała bowiem na otyłość, a ojciec na nadciśnienie tętnicze. Pomimo skutecznego leczenia i dobrej kontroli objawów pacjentka obawiała się o ich zdrowie, martwiła się każdego dnia, co może się wydarzyć, jeśli ich zdrowie ulegnie pogorszeniu. U Justyny w okresie ciąży rozpoznano cukrzycę ciężarnych, dochodziło także do okresowych wzrostów ciśnienia tętniczego i pomimo że objawy te ustąpiły po porodzie, obawiała się, że może rozwinąć się u niej przewlekła choroba. Prowadzący ciążę ginekolog zalecił konsultację psychiatryczną.

Psychiatra ustalił rozpoznanie depresji i włączył do leczenia sertralinę w dawce rosnącej do 100 mg na dobę, po której nastąpiła poprawa nastroju. Ze względu na dobrą kontrolę objawów i dobrą tolerancję leczenia farmakoterapię utrzymano przez pozostały okres ciąży i kontynuowano ją także po porodzie, który nastąpił 3 miesiące temu i odbył się bez komplikacji. Kilka tygodni po porodzie doszło jednak do pogorszenia samopoczucia, nastrój nieznacznie się obniżył, nasilały się obawy o przyszłość i zdrowie, pojawiało się poczucie, że pacjentka nie poradzi sobie z opieką nad dzieckiem. Przed snem utrzymywało się zwiększone napięcie mięśni, trudności z odprężeniem się, występował natłok myśli. Zасыпianie przedłużało się, sen pojawiał się dopiero po 2–3 godzinach od położenia się do łóżka. Dochodziło również do przebudzeń w nocy

z uczuciem napięcia i lęku, po 3–4 krótszych przebudzeniach następowało już nad ranem przebudzenie, po którym pacjentka nie była w stanie zasnąć. Leżała w łóżku do rana, zamartwiając się, jakie niesprzyjające wydarzenia mogą spotkać ją kolejnego dnia. W niepokoju pojawiały się uczucie ucisku w klatce piersiowej, zwiększona potliwość i drżenie rąk.

Obecnie Justyna karmi dziecko piersią. Psychiatra zdecydował się zwiększyć dawkę sertraliny do 125 mg, a następnie do 150 mg na dobę, dołączył także trazodon w dawce rosnącej do 150 mg wieczorem. Nastrój nie ulegał jednak istotnej poprawie, utrzymywały się ponadto bez większych zmian problemy ze snem. Lekarz zaproponował zmianę leku nasennego, pacjentka nie chciała jednak zdecydowanie stosować leku, po którym jej masa ciała mogłaby istotnie wzrosnąć.

Biorąc pod uwagę występujące objawy zaburzeń snu i objawy lęku wolno płynącego, a także sytuację życiową pacjentki i jej oczekiwania, psychiatra zdecydował się na włączenie do leczenia kwetiapiny, rozpoczynając leczenie od dawki 12,5 mg, rosnącej po kilku dniach do 25 mg, a następnie do 50 mg na dobę. Sen już od pierwszych dni terapii uległ istotnej poprawie, zmniejszyło się uczucie napięcia i niepokoju przed zaśnięciem, nie występowały już przebudzenia w nocy i nad ranem, pacjentka wybudzała się bardziej wypoczęta i spokojniejsza. Ze względu na utrzymujący się dobry efekt terapeutyczny powrócono do stosowania sertraliny w dawce 100 mg na dobę.

Depresja i zaburzenie lękowe uogólnione

Kwetiapina jest lekiem, który można stosować w leczeniu skojarzonym epizodów ciężkiej depresji u osób, u których nie osiągnięto wystarczającej poprawy przy stosowaniu jednego leku. Wykazuje ona także skuteczność jako preparat stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu zaburzenia z lękiem uogólnionym – jest efektywnym i dobrze tolerowanym preparatem w tym rozpoznaniu [6, 7]. Objawy zaburzeń depresyjnych często współwystępują z objawami lęku wolno płynącego, w przebiegu których może dochodzić do występowania objawów bezsenności [8]. W takim wypadku kwetiapina może być dobrym wyborem terapeutycznym, gdyż poprzez swój multimodalny potencjał będzie w stanie wpłynąć na objawy zarówno zaburzeń snu, zaburzeń lękowych, jak i – w odpowiednio wyższych dawkach – objawy depresyjne.

W lęku uogólnionym ze współwystępującymi zaburzeniami snu kwetiapina jest efektywna w zakresie poprawy jakości snu ogółem i wpływa również na

poprawę w obrębie niemal wszystkich składowych jakości snu: subiektywnej jakości snu, zasypiania, długości trwania snu, wydajności snu, zaburzeń snu i częstości używania leków nasennych [9].

Zaburzenia snu

Zaburzenia snu często towarzyszą zaburzeniom depresyjnym i lękowi uogólnionemu. Pierwszym wyborem lekarzy rodzinnych i psychiatrów w leczeniu bezsenności pierwotnej bądź towarzyszącej innym zaburzeniom psychicznym jest trazodon. Wśród lekarzy rodzinnych dużą popularnością cieszy się także opipramol. Przy obecności objawów bezsenności o nasileniu większym niż tagodne efektywność obu wspomnianych leków bywa jednak często niewystarczająca i specjalista staje wtedy przed decyzją o zmianie leczenia na preparat, który będzie w stanie ustabilizować rytm okołodobowy. W sytuacji, gdy zaburzenia snu nie są jedynie reakcją na trudne, ale przemijające wydarzenia życiowe i nie spodziewamy się, że wkrótce mogą ustąpić samoistnie, właściwym wyborem nie będą z pewnością leki benzodiazepinowe bądź tzw. Z-leki (zolpidem, zopikoln i zaleplon), pomimo ich silnego działania nasennego, ze względu na ich potencjał uzależniający.

Jednym z pierwszych wyborów, w kierunku których kierują się wtedy psychiatry, są leki przeciwdepresyjne o potencjale nasennym z grupy noradrenergicznych i specyficznych serotonergicznymi leków przeciwdepresyjnych (*noradrenergic and specific serotonergic antidepressants* – NaSSA): mianseryna i mirtazapina. Praktyka kliniczna wskazuje jednak, że dla wielu młodych ludzi stosowanie tych preparatów jest nieakceptowalne ze względu na ich istotny wpływ na funkcje metaboliczne, znaczący wzrost łaknienia i przyrost masy ciała, występujące na ogół już przy niskich dawkach każdego z tych preparatów.

Alternatywą jest również agomelatyna, jednak w jej przypadku siła działania nasennego u wielu pacjentów z bezsennością może również okazać się zbyt mała. Ponadto konieczność powtarzalnego wykonywania badań laboratoryjnych w celu monitorowania czynności wątroby dla pracujących przez większość dnia młodych dorosłych może okazać się na tyle uciążliwa, że mogą wystąpić trudności z monitorowaniem bezpieczeństwa leczenia i w konsekwencji konieczne będzie poszukiwanie innego preparatu.

W takiej sytuacji wielu lekarzy rodzinnych i psychiatrów sięga po kwetiapinę, jako lek przepisany poza wskazaniami rejestracyjnymi. Stosowanie kwetiapiny off-label jest powszechną praktyką na świecie – szacu-

je się, że tylko ok. 21% pacjentów otrzymuje receptę na ten preparat na podstawie wskazań rejestracyjnych, a u nawet 72% jest on stosowany poza tymi wskazaniami [4]. W Polsce stosowanie leku off-label wymaga ustnej zgody pacjenta, której fakt wyrażenia należy odnotować w dokumentacji medycznej.

Niekiedy zauważalne efekty nasenne mogą pojawiać się już po stosowaniu minimalnej dawki kwetiapiny, nawet 6,25–12,5 mg, warto zatem rozpocząć jej stosowanie od możliwie najniższej dawki i utrzymać najmniejszą skuteczną dawkę, aby uniknąć przedłużającej się senności w godzinach porannych. W razie adaptacji do dotychczas stosowanej dawki i osłabienia efektu nasennego dawkę można zwiększać stopniowo o kolejną dawkę 12,5 mg.

Zaburzenia snu występują też często w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i schizofrenii. Schorzenia te mają na ogół swój początek w okresie wczesnej dorosłości. U młodych osób z takimi rozpoznaniem kwetiapina będzie potencjalnie skutecznym wyborem terapeutycznym, który na ogół pozwoli również na dobrą kontrolę rytmu okołodobowego w tej grupie pacjentów, a jednocześnie będzie bezpieczniejsza pod kątem wpływu na funkcje metaboliczne niż często stosowana u pacjentów z tymi rozpoznaniem olanzapina. U pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia dwubiegunowego, u których uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie tym preparatem, można stosować go też w leczeniu profilaktycznym, zapobiegającym nawrotom epizodów manii lub depresji.

Leczenie w okresie ciąży i laktacji

Kwetiapina jest częstym wyborem terapeutycznym u kobiet w ciąży i najczęściej przepisywanym w ciąży lekiem przeciwpsychotycznym [10]. Badania wskazują, że jej stosowanie nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych u dziecka [10, 11]. Lek ten należy jednak do kategorii C wg klasyfikacji leków stosowanych w ciąży, konieczne jest zatem zachowanie odpowiedniej ostrożności podczas jego stosowania i udokumentowanie wskazań do włączenia w tym okresie.

Kwetiapina jest jednocześnie jednym z najbezpieczniejszych leków w okresie laktacji. Preparat ten przenika do mleka matki w znikomym stężeniu – karmione pierśią dziecko ekspozowane jest na jedynie ok. 0,1% dawki

leku stosowanej przez matkę w przeliczeniu na masę ciała [12]. Portal e-lactancia.org określa kwetiapinę jako lek o bardzo niskim ryzyku dla noworodka.

Wpływ na funkcje seksualne

W małych i umiarkowanych dawkach (25–300 mg) kwetiapina wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych, co stanowi istotny argument podczas wyboru zindywidualizowanego leczenia u młodych dorosłych [5].

Wpływ na funkcje metaboliczne

Kwetiapina w niskich dawkach, 25–50 mg na dobę, jest również bezpiecznym lekiem pod kątem wpływu na glikemię, nie różniąc się pod tym względem istotnie od stosowanych również w zaburzeniu lękowym uogólnionym leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) [9]. Wpływ na funkcje metaboliczne staje się istotny przy stosowaniu dawek powyżej 100 mg na dobę, jednak warto także wtedy ocenić, czy efekty te będą miały istotne znaczenie dla zdrowia pacjenta. Wyniki badań wskazują, że przy długotrwałym stosowaniu kwetiapiny w dawce przeciętnie 116,8 mg, po 44 miesiącach leczenia obserwowano wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o niecałe 2 mm Hg, wzrost masy ciała o niecałe 2 kg i parametru BMI o 0,52 oraz zwiększenie stężenia glukozy na czczo o 6,7 mg/dl [13]. Jednocześnie stwierdzono zmniejszenie się stężenia cholesterolu całkowitego o 10 mg/dl [13]. W przypadku każdego pacjenta niezbędna jest zatem indywidualna ocena, czy tej wielkości wpływ na parametry metaboliczne będzie dla niego akceptowalny.

Podsumowanie

Kwetiapina jest lekiem działającym multimodalnie, swoistym narzędziem wielofunkcyjnym o szerokim zastosowaniu w psychiatrii także u młodych osób dorosłych, biorąc pod uwagę często występujące w tym okresie życia zaburzenia psychiczne, a także profil działań niepożądanych, które przy odpowiednio dobranej dawce leku mogą nie stanowić przeszkody w skutecznym leczeniu objawów różnych zaburzeń psychicznych.

Piśmiennictwo

1. Suvisaari J, Aalto-Setälä T, Tuulio-Henriksson A i wsp. Mental disorders in young adulthood. *Psychol Med* 2009; 39: 287-299.
2. Jurewicz I. Mental health in young adults and adolescents – supporting general physicians to provide holistic care. *Clin Med (Lond)* 2015; 15: 151-154.

3. Stahl SM, Grady MM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*. Wyd. 4. Cambridge University Press, Cambridge 2011.
4. Huthwaite M, Tucker M, McBain L, Romans S. Off label or on trend: a review of the use of quetiapine in New Zealand. *N Z Med J* 2018; 131: 45-50.
5. Zohar J, Stahl S, Moller HJ i wsp. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 2318-2325.
6. Maneeton N, Maneeton B, Woottiluk P i wsp. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 259-276.
7. Kreys TJ, Phan SV. A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 175-188.
8. Papadimitriou GN, Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 229-236.
9. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J i wsp. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 305-320.
10. Betcher HK, Montiel C, Clark CT. Use of antipsychotic drugs during pregnancy. *Curr Treat Options Psychiatry* 2019; 6: 17-31.
11. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E i wsp. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 938-946.
12. Yazdani-Brojeni P, Tanoshima R, Taguchi N i wsp. Quetiapine excretion into human breast milk. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38: 362-364.
13. Carr CN, Lopchuk S, Beckman ME, Baugh TB. Evaluation of the use of low-dose quetiapine and the risk of metabolic consequences: a retrospective review. *Ment Health Clin* 2016; 6: 308-313.