

# QUETIAPIN S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A JEHO VYUŽITÍ V KLINICKÉ PRAXI

## SOUBORNÝ ČLÁNEK

Sylva Racková

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN,  
Praha  
Psychiatrická ambulance, Třemošná  
Psychiatrie s.r.o., Plzeň

### Kontaktní adresa:

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.  
Psychiatrická ambulance  
Zálužská 138  
330 11 Třemošná  
e-mail: rackova.sylva@gmail.com

Práce byla podpořena výzkumnými  
projekty MZ ČR-RVO VFN64165  
a PRVOUK: P26/LF1/4.

## SOUHRN

**Racková S. Quetiapin s prodlouženým uvolňováním a jeho využití v klinické praxi**

Quetiapin s prodlouženým uvolňováním je atypické antipsychotikum používané k léčbě schizofrenie a bipolární afektivní poruchy. Jeho účinnost byla prokázána v řadě jak krátkodobých, tak i dlouhodobých studií. Text přináší přehled klinického využití a odborné literatury, především metaanalýz, souhrnných publikací a studií publikovaných po roce 2010.

**Klíčová slova:** quetiapin ER, quetiapin IR, schizofrenie, bipolární afektivní porucha, generalizovaná úzkostná porucha, metaanalýza.

## SUMMARY

**Racková S. Prolonged release quetiapine and its use in clinical practise**

Prolonged release quetiapine is atypical antipsychotic used in the treatment of schizophrenia and bipolar affective disorder. Its efficacy was proved in several short and long-term studies. We focus on use in clinical practise and we concentrate on metaanalysis, reviews and studies after year 2010.

**Key words:** quetiapine ER, quetiapine IR, schizophrenia, bipolar affective disorder, generalized anxiety disorder, metaanalysis.

## ÚVOD

Quetiapin je atypické antipsychotikum ze skupiny MARTA (multi action receptor targeted antipsychotics). V současné době je k dispozici ve dvou formách, a to s okamžitým a prodlouženým uvolňováním. Quetiapin je antagonist 5HT-2A receptorů, dále blokuje dopaminové receptory D2 a D1. Na farmakodynamice se podílí aktivní metabolit N-desalkyl quetiapin (norquetiapin), který má srovnatelnou antidopaminergní aktivitu, ale vyšší anti-serotonergní než mateřský quetiapin. Norquetiapin je

inhibitor noradrenergního transportéru a je parciálním agonistou 5HT-1A receptorů. Jeho receptorový profil pomáhá vysvětlovat jeho nízké riziko indukce hyperprolaktinémie, nízký výskyt extrapyramidového syndromu a vlastní antidepresivní efekt.

Farmakokinetika quetiapinu je lineární až do denní dávky 750 mg, není ovlivněna pohlavím, hmotností ani kouřením. Forma léčivého přípravku s postupným uvolňováním má pozvolnější a delší nárůst i pokles plazmatic-

ké koncentrace oproti formě s okamžitým uvolňováním. Quetiapin ER lze podávat jedenkrát denně na rozdíl od IR formy, kdy je k dosažení srovnatelné plazmatické koncentrace nutné užití dvakrát denně.<sup>1</sup>

Souhrny studií popisujících účinnost quetiapinu v léčbě schizofrenie a bipolární afektivní poruchy do roku 2008 a 2009 byly již souhrnně publikovány v české literatuře.<sup>2,3</sup> V textu budou uvedeny studie a metaanalýzy publikované po roce 2009 do současnosti.

## INDIKACE QUETIAPINU

V současné době je quetiapin indikován pro léčbu schizofrenie a bipolární afektivní poruchy zahrnující léčbu manické epizody, těžké depresivní epizody a pro prevenci rekurence manické nebo depresivní epizody u pacientů trpících bipolární afektivní poruchou, kteří dříve reagovali na léčbu quetiapinem. Quetiapin je také možné podávat jako přídatnou medikaci k léčbě těžkých depresivních epizod u pacientů s přítomností depresivní poruchy (unipolárního průběhu), u kterých nebylo dosaženo dostatečné odpovědi na podávání antidepressivních přípravků v monoterapii.<sup>4</sup>

## SROVNÁNÍ QUETIAPINU S OKAMŽITÝM (IR – IMMEDIATE RELEASE) A S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM (ER – EXTENDED RELEASE)

V současné době máme k dispozici dvě formy quetiapinu: s okamžitým (IR) a prodlouženým uvolňováním (ER). Liší se od sebe farmakokinetickými vlastnostmi, quetiapin s prodlouženým uvolňováním lze podávat jednou denně, je možná rychlejší titrace dávek a liší se i ve výskytu některých nežádoucích účinků.

Snášenlivost obou forem quetiapinu byla srovnávána ve výskytu nežádoucích účinků při zahájení podávání (hodnocení míry sedativního efektu na vizuální analogové škále). Mezi 1 a 3 hodinami po podání 50 mg quetiapinu byl sledován statisticky signifikantně více sedativním quetiapin s okamžitým uvolňováním, po 4–14 hodinách rozdíl mezi oběma formami již nebyl na statisticky signifikantní úrovni. Míra výskytu alespoň jednoho nežádoucího účinku byla vyšší u quetiapinu IR.<sup>5</sup>

Ve studii Riedela et al. z roku 2015 byl srovnáván vliv quetiapinu IR a ER na kognitivní funkce u pacientů léčených pro schizofrenii. Dále byla hodnocena míra sedace a spokojenosti s léčbou. Obě formy quetiapinu se nelišily ve vlivu na kognitivní funkce, quetiapin ER byl spojen s nižším výskytem sedace, s nižší frekvencí výskytu nežádoucích účinků a vyšší mírou spokojenosti s léčbou.<sup>6</sup> Podobné výsledky byly dosaženy v další studii, které se účastnili pacienti trpící bipolární afektivní poruchou, kdy léčba quetiapinem ER byla spojena s nižší mírou výskytu sedace ve srovnání s IR formou quetiapinu.<sup>5</sup>

## ÚČINNOST QUETIAPINU V LÉČBĚ PSYCHICKÝCH PORUCH: SCHIZOFRENIE, BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHA (BAP) A GENERALIZOVANÁ ÚZKOSTNÁ PORUCHA (GÚP)

### Quetiapin v léčbě schizofrenie – krátkodobé studie

Quetiapin IR prokázal účinnost v léčbě schizofrenie, jak v krátkodobých, tak i v dlouhodobých studiích. V roce 2015 Hutton et al. provedli metaanalýzu randomizovaných placebem kontrolovaných studií (krátkodobé studie, doba trvání do 12 týdnů), která potvrdila vyšší míru účinnosti quetiapinu IR v léčbě schizofrenie ve srovnání s placebem. Quetiapin byl však spojen s vyšším rizikem nárůstu tělesné hmotnosti než placebo.<sup>7</sup>

V roce 2013 Leucht et al. publikovali metaanalýzu studií srovnávající účinnost a snášenlivost jednotlivých antipsychotik v léčbě schizofrenie. Do metaanalýzy bylo zahrnuto 15 antipsychotik podávaných v monoterapii ve srovnání s placebem nebo s aktivním komparátorem (jiným antipsychotikem). Délka zařazených studií se pohybovala v rozmezí 4–78 týdnů (1955–2012), kritéria splnilo 212 studií (n = 43049) (haloperidol, chlorpromazin, amisulprid, aripiprazol, asenapin, klopazin, iloperidon, lurasidon, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon a zotepin). Všechna antipsychotika byla účinnější v léčbě schizofrenie než placebo, ale výrazně se lišila profilem nežádoucích účinků. Quetiapin měl velmi nízký výskyt hyperprolaktinémie, prodloužení QTc intervalu, extrapyramidového syndromu a relativně střed-

Tab. 1. Srovnání účinnosti antipsychotik v porovnání s placebem

Antipsychotikum	Účinnost	
Klopazin	–0,88	(od –1,03 do –0,73)
Amisulprid	–0,66	(od –0,78 do –0,53)
Olanzapin	–0,59	(od –0,65 do –0,53)
Risperidon	–0,56	(od –0,63 do –0,50)
Paliperidon	–0,50	(od –0,60 do –0,39)
Zotepin	–0,49	(od –0,66 do –0,31)
Haloperidol	–0,45	(od –0,51 do –0,39)
<b>Quetiapin</b>	<b>–0,44</b>	<b>(od –0,52 do –0,35)</b>
Aripiprazol	–0,43	(od –0,52 do –0,34)
Sertindol	–0,39	(od –0,52 do –0,26)
Ziprasidon	–0,39	(od –0,49 do –0,30)
Chlorpromazin	–0,38	(od –0,54 do –0,23)
Asenapin	–0,38	(od –0,51 do –0,25)
Lurasidon	–0,33	(od –0,45 do –0,21)
Iloperidon	–0,33	(od –0,43 do –0,22)

Pozn.: Jednotlivé typy léčby (od antipsychotik) jsou seřazeny podle plochy pod křivkou kumulativního pořadí (od SUCRA). SMD = standardizovaný průměrný rozdíl, CrI = kredibilní interval (od upraveno podle Leucht et al.<sup>9</sup>)

Tab. 2. Ukončení léčby antipsychotiky ve srovnání s placebem

Antipsychotikum	Ukončení léčby
Amisulprid	0,43 (od 0,32 do 0,57)
Olanzapin	0,46 (od 0,41 do 0,52)
Klozapin	0,46 (od 0,32 do 0,65)
Paliperidon	0,48 (od 0,39 do 0,58)
Risperidon	0,53 (od 0,46 do 0,60)
Aripiprazol	0,61 (od 0,51 do 0,72)
<b>Quetiapin</b>	<b>0,61 (od 0,52 do 0,71)</b>
Chlorpromazin	0,65 (od 0,50 do 0,84)
Zotepin	0,69 (od 0,41 do 1,07)
Asenapin	0,69 (od 0,54 do 0,86)
Iliperidon	0,69 (od 0,56 do 0,84)
Ziprasidon	0,72 (od 0,59 do 0,86)
Lurasidon	0,77 (od 0,61 do 0,96)
Sertindol	0,78 (od 0,61 do 0,98)
Haloperidol	0,80 (od 0,71 do 0,90)

Pozn.: Jednotlivé typy léčby (od antipsychotik) jsou seřazeny podle plochy pod křivkou kumulativního pořadí (od SUCRA). SMD = standardizovaný průměrný rozdíl, CrI = kredibilní interval (od upraveno podle Leucht et al.<sup>9</sup>)

ní riziko nárůstu tělesné hmotnosti. Jako nejčastější jeho nežádoucí účinek byla shledána sedace. Jednotlivá antipsychotika se lišila i v účinnosti (tab. 1) a v předčasném ukončení léčby (tab. 2).<sup>8</sup>

Ve stejném roce Asmal et al. provedli srovnání účinnosti quetiapinu s ostatními atypickými antipsychotiky v léčbě schizofrenie (do srovnání byly zařazeny studie registrované do roku 2010, následně upraveno do roku 2011). Podle této analýzy byl quetiapin méně účinný v ovlivnění psychotické symptomatiky než olanzapin, risperidon a paliperidon, ve srovnání snášenlivosti měl quetiapin nízký výskyt hyperprolaktinémie, extrapyramidových příznaků, prodloužení QTc intervalu, střední riziko nárůstu tělesné hmotnosti, mezi nejvýraznější nežádoucí účinky patřila sedace.<sup>9</sup>

### Quetiapin v léčbě schizofrenie – dlouhodobé studie, prevence relapsu

Studie z roku 2010 srovnávala účinnost quetiapinu ER v prevenci relapsu schizofrenie v porovnání s placebem u pacientů stabilizovaných na této medikaci. Plánovaná doba trvání studie byla jeden rok nebo do počátku relapsu onemocnění. Studie však musela být předčasně ukončena vzhledem k tomu, že průběžná analýza dat prokázala statisticky signifikantně vyšší míru účinnosti quetiapinu oproti placebu.<sup>10</sup>

## QUETIAPIN V LÉČBĚ BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHY

### Quetiapin v léčbě manických a smíšených epizod BAP

V třítydenní randomizované placebem kontrolované studii byl quetiapin ER shledán statisticky signifikantně účin-

nější ve schopnosti redukovat manickou symptomatiku v porovnání s placebem již od 4. dne léčby. Léčba quetiapinem byla dobře tolerována.<sup>11</sup>

V další studii byl srovnáván quetiapin ER v monoterapii a v kombinaci s lithiem u pacientů s přítomnou manickou epizodou. Zde byla prokázána vyšší míra účinnosti kombinace quetiapinu s lithiem než samotné monoterapie.<sup>12</sup>

V roce 2011 byla publikována metaanalýza krátkodobých, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií. Metaanalýza srovnávala účinnost antipsychotik a stabilizátorů nálady v léčbě akutní mánie, manických a smíšených fází bipolární afektivní poruchy typu I. Do srovnání bylo zařazeno 38 studií (n = 10800), testováno bylo 17 preparátů, 13 z nich bylo účinnější než placebo.<sup>13</sup> Účinnější než placebo byly aripiprazol, asenapin, karbamazepin, kariprazin, haloperidol, lithium, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, tamoxifen, valproát a ziprasidon. Do této metaanalýzy byly zařazeny čtyři studie provedené s quetiapinem (quetiapin byl v těchto studiích podáván v dávkách 100–800 mg, n = 1007), quetiapin byl v léčbě manických a smíšených epizod shledán účinnějším než placebo.<sup>14–16</sup>

### Quetiapin v léčbě depresivní poruchy

V roce 2012 Maneeton et al. publikovali metaanalýzu, která zahrnovala randomizované placebem kontrolované studie v letech 1991–2012, které hodnotily účinnost a snášenlivost quetiapinu s prodlouženým uvolňováním v monoterapii depresivní poruchy u dospělých pacientů (n = 1497).<sup>17</sup> Quetiapin byl v ovlivnění depresivních epizod (dosažení response a remise měřená na škále MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) nebo HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression)) shledán účinnější než placebo. V parametru předčasného ukončení léčby se quetiapin od placeba nelišil, ale pacienti léčení quetiapinem léčbu častěji ukončovali pro výskyt nežádoucích účinků než skupina pacientů léčená placebem.<sup>17</sup>

V roce 2013 Young et al. zpracovali data ze čtyř rozsáhlých randomizovaných studií (BOLDER I, BOLDER II, EMBOLDEN I, EMBOLDEN II), ve kterých byl srovnáván quetiapin ER v monoterapii v dávkách 300 a 600 mg po dobu 8 týdnů v léčbě depresivních epizod bipolární afektivní poruchy II. typu v porovnání s placebem. Quetiapin byl v obou dávkách účinnější než placebo, a to jak v míře odpovědi na léčbu, tak i v počtu dosažených remisí.<sup>18</sup>

V roce 2014 byla publikována metaanalýza zařazující 11 randomizovaných studií (n = 3488, 2 studie s adolescenty, 9 s dospělými pacienty trávající 1–12 týdnů), která srovnávala účinnost a snášenlivost quetiapinu s jinou léčbou včetně placeba v léčbě akutní depresivní epizody bipolární afektivní poruchy I. nebo II. typu. Dávkování quetiapinu se pohybovalo v rozmezí 150–600 mg a byl podáván v monoterapii (srovnání s placebem, sertralinem, paroxetinem, lithiem) nebo v kombinaci s lithiem. Monoterapie quetiapinem byla shledána účinnější (jak v míře dosažení response, tak i remise) v léčbě depresivní epizody než placebo v dávkách 300 a 600 mg, rozdíl byl patrný již v prvním týdnu léčby. Pacienti léčení placebem častěji ukončovali léčbu pro neúčinnost, pacienti léčení quetiapinem pro výskyt nežádoucích účinků. Častější ukončení po výskyt nežádoucích účinků bylo zaznamenáno u dospělých

pacientů, nikoli u adolescentů. Celkově se ale obě skupiny v ukončení léčby nelišily. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily somnolence, sedace, závratě a extrapyramidový syndrom. Quetiapin dále signifikantně redukoval míru úzkosti hodnocenou HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale), spánek a kvalitu života.<sup>19</sup>

Ve srovnání s aktivními komparátory byl quetiapin (v obou dávkách 300 a 600 mg) účinnější v ovlivnění depresivních příznaků než paroxetin (v dávce 20 mg), výskyt nežádoucích účinků byl u obou preparátů srovnatelný.<sup>20</sup>

Ve srovnání s lithiem byl po 8 týdnech účinnější quetiapin v dávce 600 mg, ale nikoli v dávce 300 mg. Snášlivost byla srovnatelná, ale vyšší nárůst tělesné hmotnosti byl zaznamenán při léčbě quetiapinem oproti léčbě lithiem.<sup>21</sup>

V kombinaci s ostatními stabilizátory nálady byl quetiapin srovnatelně účinný a snášený jako sertralin.<sup>22,23</sup>

V následující 8týdenní studii byla porovnávána účinnost quetiapinu 300 mg v monoterapii a v kombinaci s lithiem. Účinnost u obou skupin byla srovnatelná, ale u skupiny léčené kombinovanou léčbou došlo k vyššímu nárůstu tělesné hmotnosti.<sup>24</sup>

Část pacientů léčených pro depresivní poruchu nedosáhne dostatečné odpovědi na léčbu a v těchto případech při nedostatečné odpovědi na antidepresivní medikaci je doporučována augmentace antipsychotiky. Metaanalýza Wena et al. 2014 obsahuje 17 randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií (n = 3807), kde byla antidepresivní léčba selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) augmentována atypickými antipsychotiky (risperidon, olanzapin, quetiapin nebo aripiprazol). Augmentace antipsychotiky byla shledána efektivnější, jak v parametru dosažených responsů, tak i remisí, oproti samotné léčbě antidepresivy. Kombinace antidepresiv s antipsychotiky byla však spojena s vyšší frekvencí ukončení léčby pro výskyt nežádoucích účinků. Jednotlivá antipsychotika se mezi sebou v účinnosti nelišila.<sup>25</sup>

V metaanalýze z roku 2014<sup>26</sup> byla hodnocena účinnost přidatné medikace u pacientů trpících depresivní poruchou s nedostatečnou odpovědí na podávanou antidepresivní léčbu. Jako augmentace byl užít quetiapin ER v dávkách 150 a 300 mg, dále lithium, antidepresiva a S-adenosyl methionin (S-AMe). Quetiapin byl účinnější než placebo v obou dávkách, jak v míře odpovědi na léčbu, tak i v dosažení remise<sup>27</sup> (n = 493, quetiapin ER, dávka 150 a 300 mg, délka studie 6 týdnů),<sup>28</sup> (n = 446, quetiapin ER, dávka 150 a 300 mg v kombinaci s antidepresivem, délka studie 8 týdnů). Statisticky signifikantního rozdílu bylo dosaženo u pacientů léčených quetiapinem v dávce 300 mg, ale ne dávkou 150 mg. Statisticky signifikantní redukce depresivních příznaků byla patrná již v prvním týdnu léčby ve srovnání s placebem. Pacienti léčení quetiapinem měli vyšší výskyt nežádoucích účinků, pro které byla léčba předčasně přerušena ve srovnání s placebem. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřilo sucho v ústech, somnolence, sedace a závratě.<sup>26</sup>

## Quetiapin v dlouhodobé léčbě bipolární afektivní poruchy (BAP)

V roce 2010 byla publikována 52týdenní studie kontrolovaná placebem (n = 749), která potvrdila účinnost quetiapinu ER v prevenci relapsu depresivní epizody u pacientů, kteří užívali tuto léčbu před zařazením do studie a byli stabilizováni.<sup>29</sup>

## QUETIAPIN U ZVLÁŠTNÍCH SKUPIN PACIENTŮ

### Adolescenti a děti

V 6týdenní, placebem kontrolované studii u dětských pacientů trpících schizofrenií ve věku 13–17 let (n = 220) byla prokázána vyšší míra účinnosti quetiapinu ER (400–800 mg) ve srovnání s placebem.<sup>30</sup>

V 8týdenní dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované studii u pacientů ve věku 10–17 let (n = 144) nebyla prokázána vyšší míra účinnosti quetiapinu ER (150–300 mg) v léčbě bipolární afektivní poruchy. Léčba byla dětskými pacienty dobře snášena.<sup>31</sup>

Profil nežádoucích účinků byl u obou studií u dětských pacientů stejný jako u dospělých, mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily sedace a útlum, dále byla léčba quetiapinem spojena s vyšším nárůstem tělesné hmotnosti.<sup>30,31</sup>

### Pacienti vyššího věku

V 11týdenní randomizované placebem kontrolované studii byla prokázána účinnost a dobrá snášlivost quetiapinu ER (v dávkách 50–300 mg) v léčbě depresivních epizod u pacientů ve věku nad 66 let (n = 338). Redukce symptomatiky byla patrná již v prvním týdnu léčby.<sup>32</sup> Dále došlo ke zvýšení kvality života a spánku.<sup>33</sup> Podobných výsledků dosáhla i druhá 11týdenní studie provedená u nemocných ve věku nad 66 let trpících generalizovanou úzkostnou poruchou (n = 450), kde byl quetiapin statisticky signifikantně účinnější než placebo v míře schopnosti redukovat příznaky úzkosti, přičemž zmírnění závažnosti bylo patrné již v prvním týdnu a léčba byla dobře snášena.<sup>34</sup>

## QUETIAPIN V LÉČBĚ GENERALIZOVANÉ ÚZKOSTNÉ PORUCHY

Quetiapin byl úspěšně zkoušen v léčbě generalizované úzkostné poruchy, kde má prokázanu účinnost, ale není registrován pro její použití. V roce 2016 byla publikována metaanalýza studií, která hodnotila účinnost a snášlivost quetiapinu s prodlouženým uvolňováním u pacientů léčených pro generalizovanou úzkostnou poruchu. Do metaanalýzy byly zařazeny kontrolované randomizované studie srovnávající quetiapin s placebem a SSRI (n = 2248). Quetiapin pouze v dávkách 50–150 mg byl v léčbě shledán účinnějším než placebo a srovnatelně účinný jako



SSRI. Míra ukončení léčby pro výskyt nežádoucích účinků byla vyšší u quetiapinu než u placebo a v dávce 50–150 mg srovnatelná s SSRI.<sup>35</sup>

## ADHERENCE V LÉČBĚ SCHIZOFRENIE A BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHY

Adherence v léčbě psychických poruch není vysoká, pacienti léčení pro schizofrenii předčasně ukončují léčbu v 74 % v 18 měsících léčby.<sup>36</sup> Adherence je ovlivněna řadou faktorů: přítomností nebo chyběním náhledu onemocnění, intenzitou příznaků onemocnění, vztahem pacienta k lékaři, abúzem návykových látek aj. Faktorem na straně léčivého přípravku je jeho snášenlivost, tzn. přítomnost léčbou indukovaných nežádoucích účinků a nutná frekvence užívání.<sup>37</sup> Podobná data se týkají i pacientů trpících bipolární afektivní poruchou, kde až 60 % pacientů medikaci neužívá, tak jak bylo lékařem doporučeno.<sup>38</sup>

Dalším významným faktorem, který má vliv na adherenci k léčbě, je i frekvence užívání léčivého přípravku. Při vyšší frekvenci užívání léků klesá míra adherence.<sup>39</sup> Klinické hodnocení sledující spolupráci při léčbě ukázalo, že pacienti trpící chronickými chorobami lépe spolupracují, pokud léčiva užívají jedenkrát denně, než dvakrát nebo třikrát, a při častějším užívání medikace jejich spolupráce v léčbě významně klesá.<sup>40</sup> Zjednodušení léčebného režimu je doporučováno jako jeden z postupů, jak adherenci v léčbě psychických poruch zlepšit.<sup>41</sup>

## ZÁVĚR

Quetiapin je atypické antipsychotikum, které je účinnější v léčbě schizofrenie, bipolární afektivní poruchy (manických, smíšených, depresivních epizod) než placebo. Jeho účinnost byla prokázána v krátkodobých i dlouhodobých studiích včetně průkazu schopnosti prevence relapsu onemocnění. Ve srovnání s aktivními komparátory je quetiapin srovnatelně účinný nebo účinnější než stabilizátory nálady v léčbě bipolární afektivní poruchy. V řadě studií byl prokázán rychlejší nástup účinku quetiapinu v porovnání s dalšími stabilizátory nálady, přičemž byla prokázána účinnost a dobrá snášenlivost quetiapinu v kombinaci s ostatními stabilizátory nálady a antidepresivy. Tato kombinace byla v některých studiích účinnější než monoterapie, dále byla účinná u pacientů, kteří na předchozí léčbu dostatečně neodpovídali.

V léčbě schizofrenie ve srovnání s ostatními atypickými antipsychotiky nepatří quetiapin mezi přípravky s nejvyšší mírou účinnosti, ale má velmi příznivý profil nežádoucích účinků shodný u dospělých i dětí a mezi nejčastější patří útlum a sedace.

V současné době máme k dispozici dvě formy quetiapinu – s okamžitým a prodlouženým uvolňováním –, přičemž se obě formy od sebe odlišují farmakokinetickým profilem. Neliší se účinností, ale v praxi je quetiapin s prodlouženým uvolňováním lépe tolerován, zejména při zahájení léčby, kdy je možná rychlejší titrace doprovázená nižším výskytem nežádoucích účinků ve srovnání s formou s okamžitým uvolňováním. Další výhodou je možnost podávání jednou denně, což jednoznačně zvyšuje spolupráci v léčbě a snižuje riziko relapsu onemocnění.

## LITERATURA

1. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Mansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profile of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 199–204.
2. Janů L, Racková S. Quetiapin s prodlouženým uvolňováním – nová léčivá forma atypického antipsychotika. *Farmakoterapie* 2008; 6.
3. Tüma I. Quetiapin s prodlouženým uvolňováním. *Remedia* 2009; 19 (5): 324–329.
4. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Seroquel\\_Seroquel\\_XR/human\\_referral\\_000372.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Seroquel_Seroquel_XR/human_referral_000372.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f), poslední revize 9. 9. 2014.
5. 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. *Clin Ther* 2012; 34 (11): 2202–2211.
6. Riedel M, Schmitz M, Østergaard PK et al. Comparison of the effects of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release on cognitive performance, sedation and patient satisfaction in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, crossover study (eXtRa). *Schizophr Res* 2015; 162 (1–3): 162–168.
7. Hutton P, Taylor PJ, Mulligan L, Tully S, Moncrieff J. Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal. *Br J Psychiatry* 2015; 206 (5): 360–370.
8. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382 (9896): 951–962.
9. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11.
10. Peuskens J, Trivedi JK, Brecher M, Miller F; Study 4 Investigators. Long-term symptomatic remission of schizophrenia with once-daily extended release quetiapine fumarate: post-hoc analysis of data from a randomized withdrawal, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25 (3): 183–187.
11. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, Minkwitz M, Acevedo L, Darko D. Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clin Ther* 2011; 33 (11): 1643–1658.
12. Bourin MS, Severus E, Schronen JP et al. Lithium as add-on to quetiapine XR in adult patients with acute mania: a 6-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Bipolar Disord* 2014; 2: 14.
13. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36 (2): 375–389.
14. Bowden CL, Grunze H, Mullen J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of

- quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 111–121.
15. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 573–585.
16. Vieta E, Nuamah IF, Lim P et al. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Clinical Trials*. gov: NCT00309699. *Bipolar Disord* 2010; 12: 230–243.
17. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 160.
18. 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.
19. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 827–838.
20. McElroy SL, Weisler RH, Chang W et al. EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (2): 163–174.
21. Young AH, McElroy SL, Bauer M et al. EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (2): 150–162.
22. AstraZeneca 2010 Multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo controlled, phase III study of the efficacy and safety of quetiapine fumarate (Seroquel) sustained-release as monotherapy in adult patients with acute bipolar mania. Study ID Number: D144CC00004ClinicalTrials.gov: NCT00422123AstraZeneca (Data on file).
23. AstraZeneca [Webpage on Internet] Effectiveness of Quetiapine XR versus Sertraline in acute depression as add-on therapy to previous mood stabilizer treatment: a pilot study. 2012. [Accessed September 17, 2013]. Dostupné z: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1406>.
24. AstraZeneca 2 [Webpage on Internet] A Randomised, Multi-Centre Study to Compare the Efficacy and Safety of Extended Release Quetiapine Fumarate (Seroquel XR) Tablets as Mono-Therapy or in Combination with Lithium in the Treatment of Patients with Acute Bipolar Depression. 2012. [Accessed September 17, 2013]. Dostupné z: <http://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/Submission/View?id=1405>.
25. Wen XJ, Wang LM, Liu ZL, Huang A, Liu YY, Hu JY. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47 (7): 605–616.
26. Turner P, Kantaria R, Young AH. A systematic review and meta-analysis of the evidence base for add-on treatment for patients with major depressive disorder who have not responded to antidepressant treatment: a European perspective. *J Psychopharmacol* 2014; 28 (2): 85–98.
27. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL et al. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (4): 540–549.
28. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13 (7): 917–932.
29. Liebowitz M, Lam RW, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* 2010; 27 (10): 964–976.
30. Findling RL, McKenna K, Earley WR, Stankowski J, Pathak S. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22 (5): 327–342.
31. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24 (6): 325–335.
32. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W, Datto C. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21 (8): 769–784.
33. Locklear JC, Svedäter H, Datto C, Endicott J. Effects of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) on quality of life and sleep in elderly patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013; 149 (1–3): 189–195.
34. Mezhebovsky I, Mägi K, She F, Datto C, Eriksson H. Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28 (6): 615–625.
35. Maneeton N, Maneeton B, Woottituk P et al. 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.
36. Lieberman J. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–122.
37. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3 (4): 200–218.
38. Gaudiano BA, Weinstock LM, Miller IW. Improving treatment adherence in bipolar disorder: a review of current psychosocial treatment efficacy and recommendations for future treatment development. *Behav Modif* 2008; 32 (3): 267–301.
39. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Valenstein M. Dosing frequency and adherence to antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 2008; 59 (10): 1207–1210.
40. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 2009; 15 (6): e22–33.
41. Thase ME. Strategies for increasing treatment adherence in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (2): e08.