

## Niewłaściwe używanie i nadużywanie kwetiapiny

### Misuse and abuse of quetiapine

Agnieszka Piróg-Balcerzak<sup>1</sup>, Bogusław Habrat<sup>2</sup>, Paweł Mierzejewski<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży IPiN w Warszawie  
Kierownik: dr hab. n. med. F. Rybakowski

<sup>2</sup> Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień IPiN w Warszawie  
Kierownik: dr n. med. B. Habrat

<sup>3</sup> Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Bieńkowski

#### Summary

Quetiapine is an atypical antipsychotic agent, frequently used in psychiatry, often for symptomatic treatment against a number of mental disorders differing from the registration indications. One of the uses is to soothe the clinical conditions caused by the use of various psychoactive substances.

The paper presents and discusses the reports of quetiapine misuse, abuse, and even mental addiction, as well as symptoms similar to the so-called discontinuation syndrome, often mixed with withdrawal syndrome occurring in the course of addiction.

Most reports concern males, and especially those with a history of other psychoactive substance abuse, and personality disorders, often in conflict with the law. Therefore, clinicians should be cautious when prescribing quetiapine to such patients.

The article discusses potential mechanisms responsible for quetiapine abuse.

This is probably related to its sedative and anxiolytic activity which results in the frequent use with stimulants. Also, high affinity for the H<sub>1</sub> receptor, as antihistamines agents causes rewarding action.

**Słowa kluczowe:** kwetiapina, nadużywanie, uzależnienie

**Key words:** quetiapine, abuse, addiction

## Wstęp

Kwetiapina należy do najczęściej używanych leków stosowanych w leczeniu podstawowym, jak i wspomagającym objawowo inne terapie („off label”). Szacuje się, że 60–70% pacjentów przyjmujących kwetiapinę otrzymuje ją ze wskazań innych niż rejestracyjne [1–3]. Takie zastosowania leku to również terapia różnych stanów klinicznych powodowanych używaniem różnych substancji psychoaktywnych, w tym leczenie zaburzeń afektywnych i stanów psychotycznych związanych z nadużywaniem lub uzależnieniem od nich [4, 5].

### Niewłaściwe używanie, nadużywanie i uzależnienie (psychiczne) od kwetiapiny

Choć w wielu pracach wykazano pozytywny wpływ kwetiapiny na różne stany związane z używaniem substancji psychoaktywnych, pojawiło się wiele doniesień o niewłaściwym jej używaniu (misuse), nadużywaniu (abuse), używaniu nałogowym (psychological addiction), a nawet o uzależnieniu (dependence).

Najwięcej opisanych przypadków mieści się w pojęciach: niewłaściwe używanie i nadużywanie oraz uzależnienie psychiczne.

Przypadki niewłaściwego używania, nadużywania, a szczególnie uzależnienia od innych niż kwetiapina leków przeciwpsychotycznych są o wiele rzadsze. W tak specyficznej populacji, jaką są osoby uzależnione od substancji psychoaktywnych, z 429 uzależnionych amerykańskich pacjentów 17% używało różnych atypowych leków przeciwpsychotycznych nielegalnie lub w celach niemedycejskich. Wśród tych osób najbardziej popularne było używanie kwetiapiny (96%), a inne leki przeciwpsychotyczne były rzadziej używane: olanzapina (28%), risperidon (20%), aripiprazol (20%). W większości przypadków leki te były używane do radzenia sobie z objawami abstynencyjnymi bądź do zwiększania efektywności działania alkoholu lub innych substancji, a nie jako substancja „wiodąca” [6]. W innych populacjach niż uzależnieni przypadki nadużywania innych niż kwetiapina leków przeciwpsychotycznych są rzadkością.

### Niewłaściwe używanie

Opisywano przypadki donosowego lub dożylnego przyjmowania kwetiapiny wyprodukowanej w postaci tabletek doustnych.

Pierre i wsp. [7] jako pierwsi przedstawili zachowania więźniów, którzy oprócz doustnego stosowania kwetiapiny przyjmowali ją donosowo w postaci sproszkowanej. Jako przyczynę tego zachowania podawali, że takie użycie ma silniejsze działanie nasenne i pozwala na szybkie uzyskanie działania sedatywnego i przeciwłękowego. W jednym z zakładów aż ok. 30% więźniów symulowało objawy psychotyczne w celu wyłudzenia kwetiapiny [7].

Opisano przypadek 28-letniej kobiety chorującej na zaburzenia schizoafektywne i zaburzenia osobowości, która używała różne substancje psychoaktywne i alkohol. Podczas hospitalizacji gromadziła tabletki kwetiapiny, które następnie w formie

sproszkowanej przyjmowała donosowo. Podawała, że ta droga używania zwiększała efekt uspokajający leku [8].

Hussain i wsp. [8] opublikowali doniesienie o 34-letniej więźniarce wielokrotnie skazywanej na karę pozbawienia wolności za posiadanie nielegalnych substancji. Rozpoznawano u niej osobowość borderline i uzależnienia od wielu substancji psychoaktywnych, a w przeszłości stwierdzano występowanie epizodów depresyjnych. Z powodu zaburzeń snu, upośledzonej kontroli impulsów, drażliwości i obniżonego nastroju pacjentka otrzymywała 600 mg kwetiapiny wieczorem. Jednorazowo chora rozpuściła tabletki w wodzie, roztwór ten zagotowała i przesączyła przez watę, a uzyskany w ten sposób preparat wstrzyknęła dożylnie. Pacjentka usnęła, zanim zdążyła usunąć sobie strzykawkę z żyły. Następnie opisywała, że „doświadczyła najlepszego snu w życiu”, poza tym nie przeżyła żadnych innych wrażeń ani doznań. Wcześniej eksperymentowała z kwetiapiną przyjmowaną donosowo [9].

Ponadto opisywano także przypadki stosowania kwetiapiny w połączeniu z innymi substancjami psychoaktywnymi, takimi jak kokaina, kanabinoły lub opioidy, głównie po to, aby nasilić efekt uspokajający i przeciwłękowy. Takie mieszanki przyjmowane są różną drogą: doustnie, donosowo lub dożylnie. Kwetiapina stosowana donosowo lub dożylnie prawdopodobnie działa szybciej niż stosowana doustnie, choć nie ma badań na ten temat. W przypadku takiej drogi podania pomija się metabolizm wątrobowy i większa dawka leku szybko trafia do OUN. Z tego względu ta droga podania może być preferowana przez osoby ją nadużywające.

Waters i Joshi [10] przytaczają przypadek 33-letniego mężczyzny uzależnionego od wielu substancji psychoaktywnych (kokaina, heroina, alkohol, benzodiazepiny), który wykradał swojej żonie kwetiapinę, kruszył, łączył z kokainą i wodą, podgrzewał, przesączał przez watę do strzykawki i podawał sobie dożylnie. Twierdził, że takie połączenie kwetiapiny z kokainą powodowało u niego oczekiwany efekt halucynogeny.

Evren i wsp. [11] opisali przypadek 32-letniego mężczyzny uzależnionego od heroiny, marihuany, benzodiazepin i alkoholu, chorującego na padaczkę, który był leczony m.in. diazepamem, kwasem walproinowym, lamotryginą i lekami działającymi objawowo w zespole odstawiennym. W związku ze skargami na zaburzenia snu miał włączoną mirtazapinę, ale wielokrotnie nalegał, aby otrzymywać kwetiapinę. Po wypisie na własne żądanie ze szpitala przyjął kwetiapinę, którą wyludził od innego pacjenta. Sproszkował ją i przyjął donosowo [10].

Inną nietypową drogą przyjmowania kwetiapiny jest jej palenie. Przedstawiono przypadek pacjenta preferującego marihuane, ale używającego również inne substancje, który 1–2 razy w tygodniu wdychał pokruszone tabletki kwetiapiny, którą dodawał do uncji marihuany [12].

Inciardi i wsp. [13] opisali przypadek osoby, która przyjmowała 4 tabletki „seroquelii” (kwetiapina), 3 tabletki „Lilly” (olanzapiny), 2 tabletki „bary” (2 mg alprazolamu), alkohol, marihuane, kokainę jednocześnie, aby doświadczyć „perfekcyjnej nocy”.

Oprócz doniesień kazuistycznych dotyczących pojedynczych pacjentów, opublikowano pracę pochodzącą z Kanady, gdzie wykonano badania na 74 uczestnikach programu metadonowego [14]. Stwierdzono, że 80% badanych przynajmniej raz w życiu używało kwetiapinę, z tego 37% miało ją przepisywaną, 21% używało jej

bez zaleceń lekarskich, a 42% przyjmowało lek zarówno z zaleceń lekarskich, jak i ze źródeł nielegalnych. Aż 75% użytkowników kwetiapiny w tej grupie przejawiało przynajmniej jedną formę niewłaściwego używania tego leku. Najczęściej było to używanie kwetiapiny z inną substancją psychoaktywną (28%), dwie osoby (4%) raportowały celowe jej używanie w celu interakcji z otrzymanywanym w programie metadonem, a dwie osoby (4%) używały ją donosowo. Połowa uczestników leczenia substytucyjnego miała kontakt z kwetiapiną przed, a połowa po rozpoczęciu tej terapii. Wcześniejsze leczenie lub nadużywanie leków uspokajająco-nasennych ponad ośmiokrotnie zwiększało ryzyko niewłaściwego używania kwetiapiny, a nie obserwowano tego zjawiska w przypadku wcześniejszego używania innych substancji. Przyczynami, dla których w tej grupie przepisywano kwetiapinę, były głównie: indukowanie snu i działanie przeciwlękowe (87%), znacznie rzadziej: leczenie zespołu abstynencyjnego (7%) i leczenie psychozy lub zaburzeń dwubiegunowych (4%).

### Nadużywanie kwetiapiny

Pierwszy przypadek nadużywania kwetiapiny opisano w 2008 r. [15]. 48-letni mężczyzna od 15 lat uzależniony od alkoholu i benzodiazepin miał zalecone przyjmowanie 100 mg kwetiapiny na dobę i po kilku tygodniach zwiększył jej dobową dawkę do 1 000 mg. Czasami przyjmował ją łącznie z klonazepamem. Pacjent twierdził, że sam klonazepam działa słabo przeciwlękowo i ma ograniczony wpływ na zaburzenia nastroju i drażliwość, natomiast przyjęty z kwetiapiną daje „perfekcyjne wyniki”. Zauważył też, że kwetiapina nasila sedacyjne działanie klonazepamu.

Evren i wsp. opisali dwóch pacjentów nadużywających kwetiapinę [11]. Pierwszy z nich był uzależniony od wielu substancji i przyjmował risperidon, diazepam, leki przeciwbólowe i leki łagodzące zespół odstawienny. Z powodu zgłaszanych objawów pozapiramidowych risperidon zamieniono na 300 mg kwetiapiny. Ponieważ nadal utrzymywały się zaburzenia snu, ponownie zmieniono lek, tym razem na 200 mg chlorpromazyny. Pacjent jednak nalegał, aby powrócić do leczenia kwetiapiną. W jego historii choroby znaleziono wcześniej sporządzoną notatkę, że pacjent już wcześniej domagał się kwetiapiny. Drugi pacjent był uzależniony od heroiny i innych substancji. Leczone go 600 mg kwetiapiny z powodu zaburzeń snu. Po wypisie domagał się jednak stale większych dawek leku, pomimo iż nie stwierdzano objawów psychotycznych.

Opisy kolejnych trzech przypadków nadużywania kwetiapiny można znaleźć w pracy Reevesa i Bristera [16].

Pierwszym był 49-letni mężczyzna uzależniony od alkoholu, nadużywający alprazolam i diazepam. W trakcie odbywania kary więzienia rozpoczęto odstawianie tych substancji. Ponieważ więzień miał objawy abstynencyjne, zaczął kupować od współwięźniów kwetiapinę, wiedząc, że pozytywnie wpływa na sen i w rutynowych badaniach nie można jej wykryć w moczu. Wkrótce przyjmował 800 mg kwetiapiny na dobę, a w dniach, gdy nie mógł jej zdobyć, zgłaszał zaburzenia snu, drażliwość, lęk, bóle głowy. W trakcie wizyty u więziennego psychiatry nalegał, aby wdrożono mu na stałe 400 mg/d kwetiapiny [16].

Drugim przypadkiem był 23-letni mężczyzna hospitalizowany z powodu uzależnienia od benzodiazepin. Detoksykację rozpoczęto lorazepamem, ale pacjent stale nalegał, aby włączono mu kwetiapinę, gdyż słyszał, że lek ten jest skuteczny w zmniejszaniu nasilenia objawów odstawiennych. Następnie pacjent zaczął wykradać kwetiapinę od swojej partnerki chorującej na schizofrenię oraz od innych pacjentów stosujących ten lek. Kwetiapinę przyjmował, gdy nie mógł zdobyć benzodiazepin lub gdy odczuwał lęk. Jednorazowo przyjmował 1 000–1 200 mg kwetiapiny, w ciągu doby do 2 400 mg. Relacjonował, że 200–300 mg kwetiapiny wywiera taki sam efekt jak 1 mg klonazepamu [16].

Następnym opisywanym przypadkiem był 39-letni mężczyzna z chorobą afektywną dwubiegunową. Był leczony kwetiapiną w dawce 400 mg/d. Zgłosił się do szpitala, twierdząc, że nasiliły się objawy maniakalne i nalegał, aby zwiększono dobową dawkę kwetiapiny do 800 mg/d. Przyznał, że całą uprzednio przepisaną dawkę przyjął w krótkim czasie. Wówczas zmieniono mu leczenie na aripiprazol, ale pacjent stale domagał się poprzedniego leku [16].

Kolejne podobne doniesienie pochodzi z Holandii [17]. Obaj mężczyźni w średnim wieku byli uzależnieni od alkoholu, jeden również od kokainy, a drugi od marihuany. U obu rozpoznawano zaburzenia osobowości typu borderline. Obaj samowolnie zwiększyli przepisane im dawki kwetiapiny z 200 mg/d do 800 mg/d.

Natomiast Fischer i Boggs [18] donieśli o jednym przypadku mężczyzny uzależnionego od alkoholu i uprawiającego nałogowo hazard. Po wprowadzeniu leczenia kwetiapiną zaobserwowano przyjmowanie coraz większych dawek tego leku (w publikacji nie podano dawki maksymalnej). Wbrew oczekiwaniom, kwetiapina w dużych dawkach powodowała u niego rozdrażnienie i bezsenność: czuł się tylko senny, a dawkę kwetiapiny zwiększał, by uzyskać efekt nasenny.

#### Używanie nałogowe kwetiapiny (uzależnienie psychiczne)

W piśmiennictwie opisywane są także przypadki osób używających kwetiapinę nałogowo (uzależnione psychiczne). Murphy i wsp. [19] przedstawili przypadek 29-letniego mężczyzny, który sam zgłosił się do izby przyjęć, twierdząc, że choruje na schizofrenię i że jest leczony kwetiapiną. Prosił o receptę na ten lek. Został przyjęty do szpitala, gdzie otrzymał swoją (jak podawał) wieczorną dawkę kwetiapiny – 600 mg, po której zasnął głębokim snem. Następnego dnia bardziej szczegółowe badanie nie potwierdziło występowania u niego ani zaburzeń psychotycznych, ani zaburzeń nastroju. Pacjent przyznał, że w ostatnich miesiącach wyłudzał kwetiapinę od różnych lekarzy, ale również handlował tym lekiem [19].

Innym podobnym przypadkiem był 39-letni więzień chorujący na wirusowe zapalenie wątroby typu C i w przeszłości nadużywający opiaty. Przyjmował on 800 mg kwetiapiny i 0,9 mg klonidyny wieczorem. Ponieważ nie przejawiał objawów choroby psychicznej, a miał uszkodzenie wątroby, psychiatra zdecydował o odstawieniu kwetiapiny. Pacjent nie zgadzał się na to i poinformował lekarza, że będzie kupował lek nielegalnie od innych współwięźniów, tak jak robił to dotychczas [20].

Zjawisko wyłudzenia kwetiapiny w celu jej przewlekłego przyjmowania w niektórych więzieniach w USA przybrało charakter masowy. Pierre i wsp. opisali zakład

karny, w którym prawie jedna trzecia uwięzionych symulowała objawy psychotyczne w celu stałego dostępu do tego leku [7].

#### Kwestia ewentualnego uzależnienia od kwetiapiny (objawy abstynencyjne czy zespół dyskontynuacji?)

Za podstawowe objawy biologiczne, które są przejawem uzależnienia, uważa się zespoły abstynencyjne i zmianę (najczęściej zwiększenie) tolerancji. W piśmiennictwie ukazało się kilka opisów przypadków objawów, które wystąpiły w wyniku lub w czasie odstawienia bądź gwałtownego zmniejszania dawki kwetiapiny.

Thurstone i Alahi już w 2000 r. opisali przypadek 21-letniej kobiety chorującej na schizofrenię, leczonej bez wyraźnej poprawy wieloma lekami, w tym kwetiapiną w dawce 300 mg/d [21]. Po 20 godz. po przyjęciu ostatniej dawki kwetiapiny wystąpiła wzmożona potliwość, a kilkanaście godzin później zespół objawów, na który składały się m.in. zawroty głowy, nudności, nerwowość i wymioty. Parametry krążeniowe były prawidłowe. Po podaniu 100 mg kwetiapiny objawy ustąpiły w ciągu godziny. Stan ten został nazwany przez autorów doniesienia „możliwym przypadkiem kwetiapinowego zespołu abstynencyjnego”.

Wydaje się, że trafniej podobny przypadek został zinterpretowany przez Kim i Staba [22], którzy użyli terminu: „kwetiapinowy zespół dyskontynuacji”. Dotyczyło to 36-letniej pacjentki z ChAD, która otrzymywała zaledwie 100 mg kwetiapiny w celach nasennych, a ponieważ zaobserwowano u niej zwiększenie masy ciała, próbowano zmniejszyć dawkę leku do połowy, jednak w wyniku tego postępowania już następnego dnia pacjentka relacjonowała doznawanie nudności, zawrotów i bólów głowy oraz nasilonego lęku, które nie ustępowały po zwiększeniu dawki do 75 mg/d, natomiast ustąpiły po powrocie do wyjściowej dawki 100 mg/d.

O podobnym przypadku „zespołu odstawienia kwetiapiny” donosili Kohen i Kremen u 65-letniej pacjentki, która z powodu schizofrenii otrzymywała 400 mg kwetiapiny [23]. Ponieważ lek był nieefektywny, stopniowo przez tydzień zmniejszono jego dawkę, zastępując go risperidonem. Dwa dni po zaprzestaniu podawania kwetiapiny u pacjentki wystąpiły nudności i wymioty oraz podwyższone ciśnienie krwi, a chora zgłaszała lęk. Ponowne włączenie kwetiapiny w dawce 100 mg spowodowało ustąpienie dolegliwości. Choć autorzy użyli terminu „zespół odstawienia”, wystąpienie zjawiska tłumaczyli jednak w kategoriach zespołu dyskontynuacji.

Opisano też przypadek „odwracalnych odstawiennych dyskinez związanych z kwetiapiną” [24]. Był nim 64-letni mężczyzna z chorobą afektywną dwubiegunową w fazie eutymii, leczony lekami normotymizującymi (węglanem litu i walproinianem) oraz 400 mg kwetiapiny w celach nasennych. Gdy ta ostatnia została odstawiona, po 3 dniach pojawiły się asymetryczne, niekontrolowane ruchy ciała, głównie pleców i kończyn o charakterze choreoatetotycznym. Obserwowano również dyskinezy w obrębie mięśni twarzy i zamazaną mowę. Po ponownym stopniowym włączeniu kwetiapiny, dyskinezy ustąpiły całkowicie po 5 dniach. W tym przypadku należy uznać, że termin „withdrawal” został użyty w rozumieniu nieaddyktologicznym i oznaczał jedynie sytuację odstawienia leku, a nie zespół abstynencyjny.

Ahmad i Prakash [25] opisali przypadek turystki, która dwa dni wcześniej przestała przyjmować 400 mg kwetiapiny stosowanej z powodu choroby schizoafektywnej. Interwencja lekarska odbyła się z powodu nagłego wystąpienia „odwracalnych ruchów hiperkinetycznych” w obrębie mięśni twarzy i rąk, ataksji, inkoherentnej mowy uniemożliwiającej zebranie rzeczowego wywiadu. Początkowo błędnie rozpoznano majaczenie alkoholowe, a po stwierdzeniu kwetiapiny w moczu wprowadzono leczenie kwetiapiną w dawce do 100 mg, co spowodowało najpierw złagodzenie, a później ustąpienie objawów.

Inni autorzy przedstawili przypadki pacjentów, którzy po odstawieniu kwetiapiny doświadczyli niespecyficznego objawów spotykanych w zespołach odstawiennych: zaburzeń snu, drażliwości, nerwowości, niepokoju i bólów głowy [16]. Trzeba jednak zaznaczyć, że w definicji zespołu abstynencyjnego podkreśla się konieczność stwierdzenia objawów odstawiennych specyficznych dla danej substancji. Tak więc objawy te są bliższe takim zjawiskom jak: zespół dyskontynuacji [22, 26] i objawy z odbicia (rebound symptoms). Stwierdzono, że kwetiapina ma największy potencjał wyzwalania zespołu dyskontynuacji spośród kilku atypowych leków przeciwpsychotycznych [26].

Doniesienie kazuistyczne Yargica i Caferova [27] dotyczy przypadku 37-letniego mężczyzny uzależnionego od alkoholu, któremu przed 17 miesiącami zalecono przyjmowanie 100 mg kwetiapiny oraz wenlafaksyny i naltreksonu. Pacjent zwiększył samowolnie dawkę kwetiapiny, którą odstawił z powodu wyjazdu za granicę. Spowodowało to wystąpienie objawów grypopodobnych, m.in. bólów pleców, zmęczenia, dysforii i nerwowości. Objawy te ustąpiły, gdy po tygodniu zaczął ponownie przyjmować kwetiapinę. Pacjent potwierdzał, że podobne objawy pojawiały się, gdy usiłował stopniowo zmniejszać dawkę kwetiapiny. Zaobserwowano zwiększanie dobowej dawki kwetiapiny do 600–700 mg/d, później jej zmniejszenie do 300 mg/d. Próby zastąpienia kwetiapiny jej preparatem o przedłużonym działaniu były nieudane, gdyż pacjent nie doznawał oczekiwanego gwałtownego działania leku („rush”). Autorzy stwierdzili u pacjenta spełnianie wszystkich siedmiu objawów uzależnienia wg kryteriów DSM-IV, jednak nie odnieśli się do konieczności stwierdzenia specyficzności objawów abstynencyjnych.

O ile w wyżej wymienionych przypadkach sugerowane rozpoznanie uzależnienia opierało się głównie na objawach uznawanych przez autorów jako „abstynencyjne” lub „odstawienne” (choć z opisów można wnioskować, że były bliższe tzw. zespołowi dyskontynuacji), o tyle Chen i wsp. [28] położyli nacisk na inne objawy opisywanego przez nich przypadku. Przedstawili oni 59-letnią kobietę z chorobą afektywną dwubiegunową, która z powodu objawów depresyjnych w wyniku „samoleczenia” przez rok przyjmowała 2 400 mg kwetiapiny, 600 mg zolpidemu i 20 mg klonazepamu. Próby odstawiania benzodiazepin powodowały występowanie typowych objawów abstynencyjnych. Próbował opanowywać te objawy zwiększaniem dawki kwetiapiny z 800 do 2 400 mg/d, tym bardziej że kwetiapina poprawiała mu nastrój. Próby zmniejszania dawki kwetiapiny poniżej 2 400 mg/d kończyły się pojawianiem się kołatania serca, lękiem, podenerwowaniem i zaburzeniami snu. Powrót do dużych dawek kwetiapiny powodował poprawę nastroju i lęku oraz funkcjonowania. W warunkach szpitalnych był leczony z powodu depresji, przewlekłej bezsenności i detoksykowany m.in. walproinianami,

mirtazapiną, kłozapiną, klonazepamem i midazolamem. Natychmiast po zakończonej oczekiwany wynik hospitalizacji pacjent udał się do różnych innych szpitali, skąd uzyskał duże ilości kwetiapiny, zolpidemu i klonazepamu. Autorzy tego doniesienia zwrócili uwagę na takie objawy jak: poszukiwanie substancji, objawy odstawienne (raczej niespecyficzne), zwiększenie tolerancji i upośledzenie funkcjonowania społecznego, co ma spełniać kryteria uzależnienia od substancji wg DSM-IV-TR.

Podobnie Murphy i wsp. [19] dość lakonicznie opisali przypadek 29-letniego mężczyzny leczonego kwetiapiną w dawce 600 mg/noc z powodu schizofrenii, który pozyskiwał lek z wielu źródeł i część używał w dawkach znacznie przekraczających zalecenia, a częścią leków handlował. Interpretowali te zachowania jako poszukiwanie substancji, kompulsywne używanie substancji i nielegalne jej dystrybuowanie. Skłoniło to ich do nazwania opisanego zjawiska jako „potencjału do wytwarzania nałogu” (ang. addictive potential of quetiapine).

### Pośrednie przesłanki potencjału nadużywania kwetiapiny

Obok opisów klinicznych przypadków niewłaściwego używania/nadużywania/nałogowego używania kwetiapiny, zastanawiający jest fakt powszechności zapisywania jej w innych celach, niż w jakich zostały zarejestrowane (ok. 70% wszystkich recept) [1–3]. Może to być nie tylko wynikiem uniwersalności działania na niektóre powszechne objawy (np. niepokój, lęk, bezsenność), ale również wynikiem działania podobnego do innych substancji o potencjale nadużywania.

W przeciwieństwie do leków psychotropowych o żadnym lub małym potencjale nadużywania, w środowiskach narkomańskich kwetiapina doczekała się wielu nazw potocznych. W USA nazwy kwetiapiny, oprócz nazwy firmowej Seroquel, to: „quell”, „Susie-Q”, „baby-heroin”, „Maq Ball”, „Q-Bal” [5, 10, 12, 16, 29, 30]. Ta ostatnia to dożylnie podawana kombinacja kwetiapiny i kokainy, gdzie kwetiapina jest zamiennikiem heroiny w innej, często stosowanej mieszance zwanej „speedball”. W Turcji jedną z nazw ulicznych stosowanych dla kwetiapiny jest „yellow lake” [4]. Ponadto nazwa handlowa jednego z preparatów kwetiapiny występujących na rynku w USA jest wymieniana w raperskiej piosence obok innych substancji, które powodują uzależnienie [31].

Leki używane do innych niż medyczne celów zazwyczaj mają swoją cenę czarnorynkową większą od aptecznej. Cena czarnorynkowa kwetiapiny w Stanach Zjednoczonych wynosi 3–8 dolarów za jedną tabletkę zawierającą 25 mg substancji czynnej [31]. Z doniesienia Tarasoffa i Osti wynika również, że kwetiapina jest lekiem, który łatwo jest sprzedać [32].

### Cele pozamedycznego używania kwetiapiny

Wydaje się, że jednym z głównych celów używania kwetiapiny jest radzenie sobie z powszechnymi objawami psychopatologicznymi: lękiem, niepokojem i bezsennością [32]. Czasami efekty tego przerastają oczekiwania lekarzy i pacjentów: „doświadczenie najlepszego snu w życiu”, „głęboki sen podobny do śpiączki”.



Relacjonowano również skutki działania kwetiapiny bliskie stanom marzeniowym. W jednym z doniesień opisano działanie halucynogenne u osoby przyjmującej dożylnie kwetiapinę w połączeniu z kokainą [10].

U części osób, prawdopodobnie głównie aleksytymicznych, ważne jest nie tyle specyficzne działanie substancji, co szybkość jej wpływu na zmianę świadomości (tzw. „kop”, „odlot”) [32, 33]. Wydaje się to potwierdzać używanie kwetiapiny drogą gwarantującą szybkie i gwałtowne jej działanie.

Dla części osób uzależnionych oczekiwane działanie stymulujące bywa związane nie tylko ze specyficznym działaniem substancji, ale również z samym aktem jej przyjmowania (dożylnie, donosowo) [33].

#### Czynniki predysponujące do niewłaściwego używania, nadużywania i uzależnienia od kwetiapiny

Poza analizą doniesień o przypadkach niewłaściwego używania, nadużywania i uzależnienia od kwetiapiny, brak jest badań nad czynnikami predysponującymi, jednak charakterystyczne, że niemal wszystkie opisywane przypadki dotyczyły osób, które już w przeszłości nadużywały innych substancji lub były od nich uzależnione [8–10, 12, 14–20, 27, 28].

Opisy przypadków nieprawidłowego przyjmowania lub nadużywania kwetiapiny w większości dotyczą mężczyzn [7, 9–11, 16–20]. Inną populacją dużego ryzyka są więźniowie i osoby z przeszłością kryminalną [7, 9, 16–18, 20, 30], a w niektórych populacjach więziennych jest to zjawisko nagminne [7].

Powyższe obserwacje skłaniają do szczególnej ostrożności przy przepisywaniu kwetiapiny osobom wymienionym powyżej. Tymczasem osoby z czynnikami ryzyka niewłaściwego używania/nadużywania/nałogowego używania kwetiapiny są grupą, której ten lek przepisuje się relatywnie często. O ile wiedza lekarzy o potencjale uzależniającym np. barbituranów lub benzodiazepin często skutkuje ostrożnością w ich ordynowaniu, szczególnie osobom uzależnionym, kwetiapina, o której potencjale nadużywania wiedza jest mała lub wręcz żadna, może być atrakcyjną alternatywą do przepisywania jej w celach uspokajających i nasennych. Nie należy wykluczyć, że pacjenci mogą agrawować lub symulować ww. objawy (a nawet chorobę psychiczną), aby wyłudzić recepty na kwetiapinę.

Natomiast osoby, u których stwierdzono objawy zespołu dyskontynuacji leczenia kwetiapiną wydają się odmienną grupą: są to głównie osoby, które były leczone kwetiapiną z powodu długo trwających poważnych chorób psychicznych, głównie schizofrenii [21, 23, 25] i ChAD [22, 24]. Czasami zespół dyskontynuacji występował po małych dawkach kwetiapiny [21], a typowe dla uzależnienia poszukiwanie substancji jest rzadkością [34]. Mechanizmy zjawiska zespołu dyskontynuacji wydają się inne niż w przypadku nadużywania kwetiapiny [21].

### Próby wyjaśnienia mechanizmów nieprawidłowego używania i nadużywania kwetiapiny

Kwetiapina jest prawdopodobnie nadużywana ze względu na jej działanie sedatywne/przeciwlękowe [15, 18–20]. Być może również z powodu takiego jej działania często jest łączona z substancjami pobudzającymi (np. kokaina, amfetamina), gdyż zmniejsza objawy lękowe i niepokój występujący po użyciu tych substancji. Kwetiapina w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi ma relatywnie wysokie powinowactwo do receptora  $H_1$  dla histaminy i być może z tego powodu lek ten jest częściej stosowany poza zaleceniami lekarza aniżeli inne leki przeciwpsychotyczne o silnym działaniu sedatywnym, takie jak np. olanzapina czy kłozapina. W badaniach na gryzoniach podanie leków przeciwhistaminowych, podobnie jak innych substancji u działaniu uzależniającym, takich jak kokaina lub morfina, prowadzi do zwiększenia uwalniania dopaminy w prążkowie brzuszny. Tak więc kwetiapina, podobnie jak leki przeciwhistaminowe, może posiadać właściwości nagradzające, podobne do substancji psychostymulujących [35–37]. Mimo iż kwetiapina ma działanie dopaminolityczne, to jednak w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi słabiej działa na receptory  $D_2$  i szybko od nich dysocjuje [38]. Mechanizm ten może pośrednio tłumaczyć preferencyjne zażywanie kwetiapiny, a nie innych leków przeciwpsychotycznych. Nie wyklucza się i innych mechanizmów prowadzących do nadużywania.

### Sugerowane zalecenia praktyczne

Celowe jest kontynuowanie bardziej systematycznych badań farmakologicznych, ale szczególnie klinicznych, nad potencjałem nadużywania kwetiapiny.

Nieznana jest także skala używania niewłaściwego/nadużywania/uzależnienia od kwetiapiny, jednak wydaje się ono znacznie częstsze niż wynikałoby to z doniesień.

Wiedza o grupach szczególnego ryzyka (osoby nadużywające lub uzależnione od innych substancji, szczególnie politoksykomani, osoby z zaburzeniami osobowości, więźniowie, mężczyźni) nakazuje szczególną ostrożność w ordynowaniu im kwetiapiny [15, 39], a w przypadku jej przepisania – monitorowania jej możliwego niewłaściwego używania/nadużywania/używania nałogowego.

Z drugiej strony należy podkreślić, że doniesienia dotyczące nadużywania kwetiapiny pochodzą głównie z więzień i od specyficznych grup pacjentów, co ogranicza ekstrapolowanie tych wniosków na ogólną populację.

Pojawiają się opinie, że powinno się kontrolować przepisywanie kwetiapiny ze wskazań innych niż w rejestracji leku [19, 39], a na Florydzie kwetiapina może być przepisywana jedynie po udokumentowaniu co najmniej pięciu nieudanych wyników leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi [39]. Recoppa wyraża nadzieję, że formy kwetiapiny o przedłużonym działaniu powinny mieć mniejszy potencjał nadużywania, a co za tym idzie – nie powinny ograniczać dostępu do leku tym, którzy go potrzebują ze względów medycznych [39].

Mniej kateryczne są opinie innych. Na przykład Gugger i Cassagnoi zastrzegają, że choć nie optują za ograniczeniem dostępu do przepisywania małych dawek

kwetiapiny, to powinno się krzewić wiedzę, że lek ten nie jest tak bezpieczny, jak się wcześniej wydawało [40].

Tcheremissine [41] jest jeszcze bardziej powściągliwy. Uważa on, iż mimo licznych, głównie jednak kazuistycznych i dotyczących specyficznych populacji, niepokojących doniesień, należy dokonać wnikliwych badań nad ewentualnym potencjałem do nadużywania kwetiapiny i proponować takie rozwiązania, które nie uniemożliwiałyby dostępu do leku potencjalnym beneficjentom tego leczenia.

Objawy zespołu dyskontynuacji dotyczą innej populacji: najczęściej osób przewlekle leczonych z powodu schizofrenii i chorób afektywnych. Warto jednak zwrócić uwagę, że wiedza o stosunkowo największym spośród atypowych leków przeciwpsychotycznych potencjale kwetiapiny do powodowania zespołu dyskontynuacji [25] nie jest powszechna. Poza tym w prezentowanych przypadkach zespół przebiegał w postaciach atypowych lub niespecyficznych i powodował trudności, a nawet pomyłki diagnostyczne [24], a co za tym idzie – opóźniał prawidłowe postępowanie.

### Piśmiennictwo

1. Rowe DL. *Off-label prescription of quetiapine in psychiatric disorders*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66(10): 1285–1288.
2. Sankaranarayanan J, Pummala SE. *Antipsychotic use in adult ambulatory care visits by patients with mental health disorders in the United States, 1996-2003: National estimates and associated factors*. Clin. Ther. 2007; 29: 723–741.
3. Philip NS, Mello K, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. *Patterns of quetiapine use in psychiatric inpatients: an examination of off-label use*. Ann. Clin. Psychiatry 2008; 20(1): 15–20.
4. Erdoğan S. *Quetiapine in substance use disorders, abuse and dependence possibility: a review*. Turk. Psikiyatri Derg. 2010; 21: 167–175
5. Hanley MJ, Kenna GA. *Quetiapine: Treatment for substance abuse and drug of abuse*. Am. J. Health Syst. Pharm. 2008; 65: 611–618
6. Malekshahi T, Tioleco N, Ahmed N, Campbell ANC, Haller D. *Misuse of atypical antipsychotics in conjunction with alcohol and other drugs of abuse*. J. Subst. Abuse Treat. 2014; 48(1): 8–12.
7. Pierre JM, Shnayder I, Wirshing DA, Wirshing WC. *Intranasal quetiapine abuse*. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 1718–1719.
8. Morin AK. *Possible intranasal quetiapine misuse*. Am. J. Health Syst. Pharm. 2007; 64: 723–725.
9. Hussain MZ, Waheed W, Hussain S. *Intravenous quetiapine abuse*. Am. J. Psychiatry 2005; 162: 1755–1756.
10. Waters BM, Joshi KG. *Intravenous quetiapine-cocaine use (“Q-Ball”)*. Am. J. Psychiatry 2007; 164: 173–174.
11. Evren C, Karatepe HT, Aydın A. *Alkolmadde bağımlılarında ketiyapinin etkisi ve kötüye kullnimi: Olgu serisi ve gözden geçirme*. Klinik Psikofarmacoloji Bülteni 2009; 19: 148–154.
12. Harida A, Kushon D, Gurmu S, Oluwabusi O. *Smoking quetiapine: A „MacBall“?* Prim. Psychiatry 2010; 17(9): 38–39.
13. Inciardi JA, Surrat HL, Kurtz SP, Cicero TJ. *Mechanisms of prescription drug diversion among drug-involved club- and street-based populations*. Pain Med. 2007; 8: 171–183.

14. McLarnon ME, Fulton HG, MacIsaac C, Barret SC. *Characteristics of quetiapine misuse among clients of a community-based methadone maintenance program*. J. Clin. Psychiatry 2012; 32(5): 721–722.
15. Paparrigopoulos T, Karaiskos D, Liappas J. *Quetiapine: another drug with potential for misuse? A case report*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69: 162–163.
16. Reeves RR, Brister JC. *Additional evidence of the abuse potential of quetiapine*. South. Med. J. 2007; 100: 834–836.
17. Galyuk TM, de Backer G, de Jong CAJ, Beers E, Loonen AJM. *Misbruik van quetiapine. Twee versaaftde patiënten met een borderlinepersoonlijkheidsstoornis*. Ned. Tijdschr. Geneesk. 2009; 153: B102.
18. Fischer BA, Boggs D. *The role of antihistaminic effect in the misuse of quetiapine: A case report and review of the literature*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2010; 34: 555–558.
19. Murphy D, Bailey K, Stone M, Wirshing WC. *Addictive potential of quetiapine*. Am. J. Psychiatry 2008; 165: 918–918.
20. Pinta ER, Taylor RE. *Quetiapine addiction?* Am. J. Psychiatry 2007; 164: 1745–1745.
21. Thurstone CC, Alahi P. *A possible case of quetiapine withdrawal syndrome*. J. Clin. Psychiatry 2000; 61: 602–603.
22. Kim DR, Staab JF. *Quetiapine discontinuation syndrome*. Am. J. Psychiatry 2005; 162(5): 1020–1020.
23. Kohan I, Kremen NA. *Case report of quetiapine withdrawal syndrome in a geriatric patient*. World J. Biol. Psychiatry 2009; 10: 985–986.
24. Michaelides C, Thakore-James M, Durso R. *Reversible withdrawal dyskinesia associated with quetiapine*. Mov. Disord. 2005; 20: 769–770.
25. Ahmad MT, Prakash KM. *Reversible hyperkinetic movement disorder associated with quetiapine withdrawal*. Mov. Disord. 2010; 25(9): 1308–1309.
26. Mullins CD, Obeidat NA, Cuffel BJ, Nardzay J, Loebel AD. *Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia*. Schizophr. Res. 2008; 98: 8–15.
27. Yargic I, Caferov C. *Quetiapine dependence and withdrawal: A case report*. Subst. Abuse 2011; 32: 168–169.
28. Chen CY, Shiah IS, Lee WK, Kuo SC, Huang CC, Wang TY. *Dependence on quetiapine in combination with zolpidem and clonazepam in bipolar depression*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2009; 63(3): 427–428.
29. Sansone RA, Sansone LA. *Is Seroquel developing an illicit reputation for misuse/abuse?* Psychiatry (Edgemont) 2010; 7(1): 13–16.
30. Keltner NL, Vance DE. *Incarcerated care and quetiapine abuse*. Persp. Psychiatr. Care 2008; 44(3): 202–206.
31. <http://www.lyrster.com/come-back/oxycotton-zany-bars/artists.letssingit.com/lil-wyte-lyrics-oxycotton-x1dsg8z> [dostęp 28.01.2015]
32. Tarasoff G, Osti K. *Black market value of antipsychotics, antidepressants and hypnotics in Las Vegas, Nevada*. Am. J. Psychiatry 2007; 164: 350–350.
33. Anand SJ, Habrat B, Sut M, Korolkiewicz R. *Nadużywanie substancji teoretycznie bez znanego potencjału uzależniającego – przegląd przypadków*. Przegl. Lek. 2009; 66: 290–292.
34. Twaites BR, Wilton LV, Shakir SA. *The safety of quetiapine: results of a post-marketing surveillance study on 728 patients in England*. J. Psychopharmacol. 2007; 21: 392–399.

35. Bergman J, Spealman RD. *Some behavioral effects of histamine H1 antagonists in squirrel monkeys*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1986; 239(1):104–110.
36. Halpert AG, Olmstead MC, Beninger RJ. *Mechanisms and abuse liability of the anti-histamine dimenhydrinate*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2002; 26(1): 61–67.
37. Suzuki T, Takamori K, Misawa M, Onodera K. *Effects of the histaminergic system on the morphine-induced conditioned place preference in mice*. Brain Res. 1995; 675(1–2): 195–202.
38. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M. *Mechanism of action of atypical antipsychotic drug and the neurobiology of schizophrenia*. CNS Drugs 2006; 20: 389–409.
39. Recoppa L. *Less abuse potential with XR formulation of quetiapine?* Am. J. Addict. 2010; 178–178.
40. Gugger JJ, Manouchkath C. *Low-dose quetiapine is not a benign sedative-hypnotic agent*. Am. J. Addict. 2008; 17: 454–455.
41. Tcheremissine OV. *Is quetiapine a drug of abuse? Reexamining the issue of addiction*. Expert Opin. Drug Safety. 2008; 7(6): 739–748.

Adres: Agnieszka Piróg-Balcerzak  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 1/9

Otrzymano: 5.06.2014

Zrecenzowano: 22.09.2014

Otrzymano po poprawie: 9.10.2014

Przyjęto do druku: 20.11.2014