

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 1.06.2025 • Zaakceptowano/Accepted: 10.06.2025

© Akademia Medycyny

Kwetiapina – lek często stosowany w OIT, ale czy zawsze prawidłowo***Quetiapine – a drug often used in the ICU, but is it always used correctly*****Jarosław Woron^{1,2,3}, Tomasz Drygalski^{1,4}, Tomasz Lonc¹**¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków³ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie⁴ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków**Streszczenie**

Kwetiapina jest aktualnie jednym z najczęściej stosowanych leków należących do leków przeciwpsychotycznych. Kwetiapinę stosuje się w różnych wskazaniach u pacjentów hospitalizowanych w OIT, niestety nie zawsze pamiętając o zagrożeniach jakie mogą być związane z profilem farmakokinetyczno – farmakodynamicznym oraz strategią dawkowania tego leku. Nie bez znaczenia są także interakcje, które wynikają nie tylko z profilu farmakokinetycznego tego leku. W pracy przedstawiono potencjalne ryzyka związane ze stosowaniem kwetiapiny u pacjentów hospitalizowanych w OIT. *Anestezjologia i Ratownictwo 2025; 19: 100-105. doi:10.53139/AIR.20251912*

Słowa kluczowe: kwetiapina, intensywna terapia, działania niepożądane, interakcje leków

Abstract

Quetiapine is currently one of the most commonly used antipsychotic drugs. Quetiapine is used for various indications in patients hospitalized in the ICU, unfortunately not always remembering the risks that may be associated with the pharmacokinetic-pharmacodynamic profile and the dosing strategy of this drug. Interactions that result not only from the pharmacokinetic profile of this drug are also important. The paper presents potential risks associated with the use of quetiapine in patients hospitalized in the ICU. *Anestezjologia i Ratownictwo 2025; 19: 100-105. doi:10.53139/AIR.20251912*

Keywords: quetiapine, intensive care, adverse effects, drug interactions

Kwetiapina jest aktualnie jednym z najczęściej stosowanych leków należących do leków przeciwpsychotycznych. Kwetiapinę stosuje się w różnych wskazaniach u pacjentów hospitalizowanych w OIT, niestety nie zawsze pamiętając o zagrożeniach jakie mogą być związane z profilem farmakokinetyczno – farmakodynamicznym oraz strategią dawkowania tego leku. Nie bez

znaczenia są także interakcje, które wynikają nie tylko z profilu farmakokinetycznego tego leku. Kwetiapina z uwagi na jej wyjątkowe właściwości farmakologiczne powodują, że znajduje szerokie zastosowanie w swoich głównych wskazaniach, czyli w leczeniu schizofrenii i innych psychoz, choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD), a także w augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego.

syjnego. W warunkach OIT lek jest stosowany częściej niż we wskazaniach rejestracyjnych, w procedurze *off-label* [1,2]. Zastosowania nieobjęte wskazaniami do stosowania, a wykorzystywane w praktyce to leczenie zaburzeń zachowania u osób z otępieniami, leczenie majaczenia, zaburzeń lękowych uogólnionych, zaburzeń zachowania u osób niepełnosprawnych intelektualnie oraz na spektrum autyzmu, zespołu stresu pourazowego, nadużywanie substancji psychoaktywnych, zaburzeń osobowości oraz bezsenności [3].

Kwetiapina jest pochodną dibenzodiazepiny, jest lekiem multimodalnym – antagonistą receptora serotoninowego 5HT_{2a}, antagonistą receptora dopaminergicznego D₂, a poprzez swój aktywny metabolit, norkwetiapinę, hamuje również wychwyt zwrotny noradrenaliny. Na szczególną uwagę zasługuje interakcja kwetiapiny z receptorem D₂ – lek wykazuje niskie powinowactwo i łączy się z receptorem na bardzo krótki czas, co przekłada się na niewielkie tylko ryzyko działań pozapiramidowych i hiperprolaktynemii (4). Powyższe mechanizmy warunkują jej podstawowe efekty kliniczne – przeciwpyschotyczny, przeciwmaniakalny, przeciwdepresyjny i stabilizujący nastrój. Kwetiapina wchodzi jednak w interakcje również z innymi receptorami, m.in. H₁, M₁, alfa-1 i 2, 5HT_{1a}, 5HT₇ oraz sigma-1, co w dużej mierze odpowiada za jej inne działania, w tym działania niepożądane i zagrożenia jakie mogą wystąpić u pacjentów hospitalizowanych w OIT.

W tabeli I zebrano informacje o wpływie kwetiapiny na różne klasy receptorów.

Tabela I. Interakcje kwetiapiny z różnymi typami receptorów z poglądowym przedstawieniem jej powinowactwa: +++ silne, ++ umiarkowane, + słabe [4]

Table I. Interactions of quetiapine with different types of receptors with an indicative presentation of its affinity: +++ strong, ++ moderate, + weak

5HT_{2a}: +++ antagonizm
D₂: + antagonizm
NET: zahamowanie (norkwetiapina)
H₁:+++ antagonizm
alfa-1: ++ antagonizm
5HT_{1a}: ++ agonizm
5HT_{2c}: + antagonizm (++) norkwetiapina)
5HT₇: + antagonizm
M₁: + antagonizm (głównie norkwetiapina)
alfa-2: + antagonizm (głównie norkwetiapina)
sigma-1: + agonizm

Kwetiapina po przyjęciu doustnym ma ok 70% biodostępność, maksymalne stężenie osocze osiąga po 1-1,5 godziny dla postaci IR i ok 5-6 godzin dla postaci XR. W znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (83%), podlega metabolizmowi wątrobowemu poprzez CYP3A4, a głównym metabolitem jest norkwetiapina, której działanie rozszerza profil farmakologiczny leku macierzystego [4]. Warto przypomnieć, że nie wszystkie postacie farmaceutyczne produktów leczniczych zawierających kwetiapinę mogą podlegać dekompozycji do sondy.

Zakres działania kwetiapiny może ulegać znaczącej zmianie w zależności od stosowanej dawki. Niskie dawki – do 150mg związane są z zajęciem głównie receptorów H₁, 5HT_{2a} oraz alfa-1, co skutkuje głównie efektem nasennym i uspokajającym. Niestety z uwagi na aktywny metabolit leku pojawia się także efekt antycholinergiczny, który może być powodem występowania interakcji farmakodynamicznych i generowania działań niepożądanych. Jest to też najczęściej stosowany zakres dawek *off-label*, także w OIT. Działanie przeciwdepresyjne kwetiapiny ujawnia się w wyższych dawkach – 300-600mg/d, prawdopodobnie w wyniku interakcji z kolejnymi receptorami – 5HT_{1a}, 5HT_{2c}, 5HT₇ oraz NET. Natomiast wysokie dawki – 400-800mg/d kwetiapiny wykazują istotne działanie przeciwmaniakalne oraz przeciwpyschotyczne ze względu na wpływ na receptory D₂. Warto przypomnieć, że opisano przypadki występowania objawów odstawienych po zakończeniu leczenia kwetiapiną. Objawy obserwowano zarówno u pacjentów przyjmujących niskie, jak i wysokie dawki, rozpiętość zakresu dawek wynosiła od 100mg/d do 1800mg/d. Początek objawów z odstawienia był obserwowany średnio po 33 godzinach, a obraz kliniczny obejmował nudności, zmęczenie, bóle głowy, tachykardię, kołatanie serca, zawroty głowy, wzrost ciśnienia tętniczego, niepokój, dysfurię, drażliwość, zaburzenia snu oraz zaburzenia ruchowe – dyskinezy, ruchy płasawicze, drżenie, ataksję i dyzartrię. Obserwowano ustąpienie objawów po ponownym wdrożeniu kwetiapiny, a w części przypadków odnotowano zachowania manipulacyjne, mające na celu uzyskanie kwetiapiny [5-8]. Dodatkowym ryzykiem związaniem z nadużywaniem kwetiapiny jest jej częste łączenie z innymi substancjami, co zwiększa ryzyko zatrucia. Przykładowo dla opioidowych leków przeciwbólowych stwierdzono trzykrotny wzrost ryzyka

zatrucia, podczas ich przyjmowania w połączeniu z LPP o działaniu sedującym, w tym kwetiapiny [9]. Kwetiapina jest również jednym z najczęściej używanych leków w celach samobójczych.

W przypadku stosowania kwetiapiny w populacji senioralnej należy pamiętać, że lek charakteryzuje zwiększona częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych, zaburzeń rytmu serca, hipotonii ortostatycznej, upadków, złamań, infekcji i pogorszenia sprawności poznawczej u pacjentów z otępieniem. Dodatkowo zwiększa się ryzyko zapać jak i opioidowych zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego. Dodatkowo może dochodzić do zatrzymania moczu, suchości w ustach, nadmiernej senności i zawrotów głowy, które w populacji geriatrycznej występują częściej niż w ogólnej [10]. Istnieją również kontrowersje co do samej skuteczności kwetiapiny w populacji geriatrycznej, przede wszystkim w leczeniu psychoz w przebiegu otępienia oraz zapobieganiu majaczeniu [11,12].

Pomimo braku rejestracji w leczeniu bezsenności, kwetiapina często jest w tym wskazaniu stosowana przez lekarzy różnych specjalizacji. Najczęściej jest stosowana w niskich dawkach (25-150 mg), a za jej stosowaniem przemawia niższy potencjał nadużywania i uzależnienia niż w przypadku benzodiazepin i niebenzodiazepinowych leków nasennych. Sprawia to, że często jest traktowana jako bezpieczniejsza alternatywa dla ich stosowania, np. u pacjentów nadużywających substancji psychoaktywnych. Za dodatkowy czynnik należy niestety uznać też agresywny marketing prowadzony przez przemysł farmaceutyczny, który intensywnie promował kwetiapinę we wskazaniach nieobjętych rejestracją, zwłaszcza bezsenności, co poskutkowało, m.in. nałożeniem w 2010 r. w USA kary za nierzetelne promowanie jej przez producenta [13]. Dalsze badania wpływu kwetiapiny na sen potwierdziły jej skuteczność w tym wskazaniu zarówno u pacjentów ze współchorobowością psychiatryczną, jak i bez niej. W badaniach na osobach zdrowych nie obserwowano istotnych zmian w zakresie architektury snu, natomiast badania w populacji osób cierpiących na schizofrenię wykazały wręcz pogorszenie struktury snu – skrócenie czasu trwania snu wolnofalowego, REM, zwiększenie czasu wybudzeń nocnych oraz wydłużenie latencji snu, bez wpływu na całkowitą długość snu, efekty te mogą mieć znaczenie w przypadku postępowania w bezsenności u pacjentów hospitalizowanych w OIT [14,15]. Wytyczne leczenia zaburzeń snu nie zalecają

rutynowego stosowania kwetiapiny w leczeniu bezsenności poza schizofrenią lub chorobą afektywną dwubiegunową.

Bezpieczeństwo niskich dawek kwetiapiny 25-50 mg na dobę

Pomimo częstej praktyki stosowania kwetiapiny off-label w niskich dawkach, jest to zjawisko słabo zbadane w zakresie bezpieczeństwa, i to nie tylko długoterminowego. W badaniach kohortowych w populacji Danii stwierdzono związek niskich dawek kwetiapiny z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych: udaru niedokrwiennego mózgu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, natomiast nie stwierdzono związku z ryzykiem zawału mięśnia sercowego.

Interakcje kwetiapiny w polifarmakoterapii

Kwetiapina podlega metabolizmowi głównie poprzez CYP3A4. Ponieważ cytochrom ten odpowiada za metabolizm ok 50% wszystkich leków i wiele leków stosowanych w OIT może powodować jego indukcję i inhibicję. Ryzyko interakcji farmakokinetycznych w przypadku kwetiapiny jest duże. Poza interakcjami farmakokinetycznymi wiele leków i innych substancji może wchodzić również w interakcje farmakodynamiczne, potęgując działanie sedujące kwetiapiny jak np. benzodiazepiny, inne histaminolityki, gabapentynoidy, czy inne jednocześnie stosowane leki o działaniu antycholinergicznym. Leki obniżające ciśnienie mogą potęgować działanie hipotonizujące kwetiapiny i zwiększać ryzyko hipotonii ortostatycznej, natomiast leki wydłużające odcinek QTc w połączeniu z kwetiapiną mogą wykazywać nasilenie działania proarytmicznego. Możliwe są również korzystne interakcje, np. augmentacja działania przeciwdepresyjnego w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. W tabelach zebrano interakcje kwetiapiny z innymi jednocześnie stosowanymi lekami w OIT. Oczywiście kliniczne znaczenie interakcji zależy w istotnym stopniu od dawek stosowanych jednocześnie leków.

Podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym, w tym podczas stosowania fentanylu mogą wystąpić objawy niepożądane pod postacią zespołu serotoninowego [18-20].

Tabela II. Inhibitory CYP 3A4; inhibitory umiarkowane i silne wyróżniono pogrubieniem [50,51]

Table II. CYP 3A4 inhibitors; moderate and strong inhibitors are marked in bold [50,51]

Amfoterycyna B
Amiodaron
Azole przeciwgrzybicze:
- itrakonazol
- flukonazol
- posakonazol
- worikonazol
Benzodiazepiny:
- diazepam
- midazolam
Cyklosporyna
Doksycyklina
Duloksetyna
Fluorochinolony:
- ciprofloksacyna
- lewofloksacyna
Haloperidol
Inhibitory Pompy Protonowej:
- esomeprazol
- lanzoprazol
- omeprazol
Klindamycyna
Klozapina
Kwas walproinowy
Loperamid
- klarytromycyna
Metronidazol
Mirtazapina
Nitrendypina
Opioidowe leki przeciwbólowe:
- buprenorfina
- metadon
- oksykodon
Olanzapina
Risperidon
Salbutamol
Selektywne Inhibitory Wychwyty Zwrotnego Serotoniny:
- citalopram
- escitalopram
- fluoksetyna
- fluwoksamina
- paroksetyna
- sertralina
Statyny:
- atorwastatyna
- Tamoksyfen
Trójpierścieniowe Leki Przeciwdepresyjne
Werapamil

Tabela III. Induktory CYP3A4 [50,51]

Table III. CYP3A4 inducers [50,51]

Glikokortykosteroidy:
- deksametazon
- kortyzol
- prednizon
Karbamazepina
Melatonina
Ryfampicyna
Topiramaf
Oksarbazepina
Omeprazol
Modafinil

Kwetiapina, a ryzyko wystąpienia zapalenia płuc

Kwetiapina jest lekiem o wysokiej lipofilności podlega szybkiej redystrybucji, a objętość dystrybucji osiąga duże wartości 10 L/kg m.c., w tym także ulega dystrybucji do układu oddechowego, co może być istotnym elementem w zakresie indukowania objawów niepożądanych. Kwetiapina wykazuje działanie antycholinergiczne i powoduje występowanie objawów niepożądanych wynikających z tego działania również na terenie układu oddechowego. Dotyczy to w szczególności zmiany reologii wydzieliny oskrzelowej w kierunku bardziej gęstej i trudno ewakuwalnej. Efekt antycholinergiczny to także upośledzenie funkcji aparatu rzęskowego, który pełni kluczową rolę w procesie transportu wydzieliny oskrzelowej w celu jej ewakuacji. Należy również pamiętać, że suchość śluzówek – w tym dróg oddechowych – oraz upośledzenie funkcji aparatu rzęskowego, wynikające z efektu antycholinergicznego sprzyja inwazyjności patogenów kolonizujących drogi oddechowe. Dodatkowo efekt antycholinergiczny kwetiapiny antagonizuje efekt działania leków mukolitycznych, mukokinetycznych oraz wykrztuśnych. Zagęszczenie wydzieliny oskrzelowej w przypadku infekcji bakteryjnych dolnych dróg oddechowych powoduje upośledzenie penetracji antybiotyków, szczególnie hydrofilnych do których należą beta-laktamy, aminoglikozydy i glikopeptydy. Warto też pamiętać, że u pacjenta który z powodu infekcji poddany jest antybiotykoterapii może dochodzić do sumowania działania torsadogennego kwetiapiny oraz makrolidów (zwłaszcza klarotromycyny), fluorochinolonów, czy cefalosporyn [18,19,21,22].

Tabela IV. Niepożądane działania kwetiapiny na terenie układu oddechowego

Table IV. Adverse effects of quetiapine on the respiratory system

Zagęszczanie wydzieliny oskrzelowej z następowym utrudnieniem jej ewakuacji
Upośledzenie funkcji odruchu kaszlowego
Upośledzenie funkcji aparatu rzęskowego, upośledzenie transportu wydzieliny drzewa oskrzelowego
Zaburzenia połykania, zwiększające ryzyko zachłystu
Antagonizowanie działania leków mukolitycznych, mukokinetycznych, wykrztuśnych
Sedacja

Stosowanie kwetiapiny, a ryzyko nieoptymalnej kontroli bólu

Z uwagi na efekt antycholinergiczny, który jest klinicznie istotny podczas stosowania kwetiapiny w dawkach dobowych do 150 mg, lek może ze względu na działanie ośrodkowe powodować dysfunkcję nadrdzeniowych szlaków cholinergiczných. Z uwagi na profil receptorowy kwetiapina może indukować „bolesny sen” (painsomnia), który prowadzi do chronifikacji bólu. W tym mechanizmie może także ograniczać efekt analgetyczny NLPZ i tramadolu. Należy unikać stosowania kwetiapiny u pacjentów z bólem trzewnym [18,19,22].

Stosowanie kwetiapiny, a ryzyko zapalenia trzustki

Norkwetiapina znacznie silniej niż kwetiapina blokuje receptory muskarynowe M1, M3, M5, dlatego też nasila efekt dyspulsywny innych leków w tym tirzepatydu i analogów GLP-1. Co więcej postuluje się, że efekt antycholinergiczny kwetiapiny w skojarzeniu z innymi lekami może potencjalizować ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki, poprzez wpływ na strukturę wydzielania enzymów trzustkowych. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesowego stosowania kwetiapiny z sertralina w aspekcie sumowania działań niepożądanych, które zwiększają ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki [18,22].

Podsumowanie

Kwetiapina jest lekiem przeciwpsychotycznym o szerokim zakresie zastosowań klinicznych. Pomimo tego nie powinna być rutynowo stosowana poza swoimi głównymi wskazaniami rejestracyjnymi jako leczenie pierwszego wyboru, a decyzja o jej zastosowaniu każdorazowo powinna obejmować analizę potencjalnego ryzyka.

Również w niskich dawkach wykazuje szereg działań niepożądanych, mogących skutkować uciążliwymi powikłaniami leczenia. Jej wdrożenie powinno być również poprzedzone próbą zastosowania bezpieczniejszych i lepiej tolerowanych form terapii.

ORCID:

J. Woron 0000-0003-3688-1877,

T. Drygalski 0009-0005-2761-5579,

T. Lonc 0000-0001-8082-6547,

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Gjerden P, Bramness JG, Tvette IF, Slørdal L. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescriptions in Norway 2004–2015. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Sep 1;73(9):1173–9.
2. Andrulyte M, Bjerrum OJ. Identifying Off-Label Prescriptions Through Data Mining in Danish Community Pharmacy Servers: An Exploratory Study on Desmopressin, Diclofenac, Fucidin, Mirtazapine and Quetiapine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Aug 1;123(2):155–60.
3. Carney Adam C. Efficacy of Quetiapine Off-Label Uses Data Synthesis. *Journal of psychosocial nursing*. 2013;51(8).
4. Siwek Marcin, Wojtasik-Bakalarz Krzysztof. Leki przeciwpsychotyczne. In: Rybakowski J, editor. *Psychofarmakologia kliniczna*. PWN; 2022.
5. Gefvert Ola, Lundberg Tommie, Wieselgren Ing-Marie. D2 and 5HT2a receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. *European Neuropsychopharmacology*. 2001;11.
6. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4ed ed. 2013.
7. Vento AE, Kotzalidis GD, Cacciotti M, Papanti GD, Orsolini L, Rapinesi C, et al. Quetiapine Abuse Fourteen Years Later: Where Are We Now? A Systematic Review. *Subst Use Misuse*. 2020 Jan 1;55(2):304–13.
8. Monahan K, Cuzens-Sutton J, Siskind D, Kisely S. Quetiapine withdrawal: A systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2021 Aug 1;55(8):772–83.
9. Szmulewicz AG, Bateman BT, Levin R, Huybrechts KF. Risk of Overdose Associated with Co-prescription of Antipsychotics and Opioids:

- A Population-Based Cohort Study. *Schizophr Bull.* 2022 Mar 1;48(2):405–13.
10. Monti JM. The effect of second-generation antipsychotic drugs on sleep parameters in patients with unipolar or bipolar disorder. Vol. 23, *Sleep Medicine*. Elsevier B.V.; 2016. p. 89–96.
11. Monti JM, Tortorolo P, Pandi Perumal SR. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. Vol. 33, *Sleep medicine reviews*. 2017. p. 51–7.
12. Riffer F, Farkas M, Streibl L, Kaiser E, Sprung M. Psychopharmacological treatment of patients with borderline personality disorder: comparing data from routine clinical care with recommended guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019 Jul 3;23(3):178–88.
13. Bridler R, Häberle A, Müller ST, Cattapan K, Grohmann R, Toto S, et al. Psychopharmacological treatment of 2195 in-patients with borderline personality disorder: A comparison with other psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 2015 Jun 1;25(6):763–72.
14. Timäus C, Meiser M, Bandelow B, Engel KR, Paschke AM, Wiltfang J, et al. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: what has changed over two decades? A retrospective evaluation of clinical practice. *BMC Psychiatry*. 2019 Dec 12;19(1).
15. Knappich M, Hörz-Sagstetter S, Schwerthöffer D, Leucht S, Rentrop M. Pharmacotherapy in the treatment of patients with borderline personality disorder: Results of a survey among psychiatrists in private practices. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(4):224–8.
16. Siwek Marcin, Wierzbński Piotr. Kompendium wiedzy o kwetiapienie i nie tylko..... PZWL; 2020.
17. Woron Jarosław, Siwek Marcin, Wasik Anna. Interakcje leków w psychiatrii. Gdańsk: AsteriaMed; 2019.
18. Red. Siwek M, Woron J. Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego, Medical Education, Warszawa 2024.
19. Woron J, Siwek J, Wojtasik-Bakalarz K, Gupało J. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu, aspekty wyłącznie praktyczne, Medical Education, Warszawa 2024.
20. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2021.
21. Red. Woron J. Meandry współczesnej farmakoterapii, Medical Tribune Polska 2023.
22. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual, CRC Press, Boca Raton 2023.