

Tomasz Sobów

Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kwetiapina SR — nowa jakość w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej

Quetiapine Sustained-Release — upgrade in the treatment of bipolar disorder

Abstract

Quetiapine is an effective antipsychotic drug with proven efficacy in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder as well as recurrent depression and generalized anxiety disorder. Quetiapine with slow-release formulation (SR) allows once-daily schedule, which might be of importance considering treatment compliance. In clinical trials a comparable efficacy of both formulations has been shown in the treatment of bipolar disorder. That resulted in quetiapine SR registration for the treatment of mania, bipolar depression as well as in the maintenance treatment of bipolar disorder. Clinical trials and physicians' observations indicate a possibility of faster therapeutic dosing and general better tolerance of SR formulation as compared to IR. Quetiapine SR is particularly recommended for patients who, while benefiting from treatment in general, complain on daytime sedation.

Psychiatria 2015; 12, 3: 137–141

Key words: bipolar disorder, treatment, quetiapine, efficacy, safety

Wstęp

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest klinicznie niezwykle heterogenna i wciąż brakuje precyzyjnego opisu jej klinicznych granic. W literaturze powszechnie jest posługiwane się terminem „spektrum choroby dwubiegunowej” i, w zależności od poglądów badaczy, włączanie w to spektrum szerokiej gamy zaburzeń. W klasycznym rozumieniu (ChAD typu I) obrazem klinicznym definiującym patologię są epizody manii. Poza tym Kraepelinowskim podtypem, DSM5 wyodrębnia jeszcze ChAD typu II (definiowane przez nieobecność epizodów manii, stwierdza się epizody hipomanii i depresji), zaburzenie cyklotymiczne (nawracające epizody zaburzeń nastroju niespełniające kryteriów dla hipomanii/manii ani depresji) oraz inną, specyficzną chorobę dwubiegunową, kiedy albo objawy trwają zbyt krótko (np. objawy hipomanii poniżej 4 dni), albo dłużej niż 4 dni, ale nie osiągają opisanego w kryteriach nasilenia. W DSM5 usunięto ponadto zastrzeżenie dotyczące możliwości rozpoznawania stanów mieszanych wyłącznie w ChAD

typu I oraz zastąpiono tę kategorię dwoma odrębnymi opisami, manii/hipomanii z objawami depresyjnymi i depresji z towarzyszącymi objawami depresyjnymi. Wreszcie, wprowadzono nowe rozszerzenie opisu klinicznego, mające obecnie znaczenie głównie badawcze, epizodu manii/depresji z towarzyszącymi objawami lękowymi. Już ten przegląd fenomenologicznego opisu ChAD pokazuje, że jak złożoną materią ma do czynienia klinicysta, który nie tylko diagnozuje i leczy chorobę o różnych obliczach, ale także, a może nawet głównie, musi poradzić sobie z jej nawracającym przebiegiem. Oczekiwania wobec farmakoterapii są więc duże. Idealny lek powinien:

- 1) być skutecznym w leczeniu epizodów manii/hipomanii oraz depresji,
- 2) działać niezależnie dodatkowych objawów, czyli wykazywać skuteczność także w epizodach o obrazie mieszanym,
- 3) nie indukować zmian faz choroby,
- 4) zapobiegać nawrotom dowolnego typu epizodu w leczeniu długoterminowym.

Poza tymi wysokimi wymaganiami dotyczącymi efektywności, lek do leczenia ChAD powinien być dobrze tolerowany, zwłaszcza w stosowaniu długoterminowym, oraz akceptowany przez pacjentów. Konwencjonalne sta-

Adres do korespondencji:

dr hab., prof. nadzw. Tomasz Sobów
Centralny Szpital Kliniczny UM
ul. Pomorska 251, 92–213 Łódź
e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl

bilizatory nastroju, takie jak sole litu, karbamazepina czy pochodne kwasu walproinowego mogą być nieskuteczne jako monoterapia epizodów manii i depresji. Wykazują też ograniczoną skuteczność w leczeniu zapobiegawczym, zwłaszcza dotyczy to epizodów depresji. Klasyczne neuroleptyki, zwykle skuteczne w leczeniu manii, nie działają w stanach depresyjnych (mogą je wręcz indukować), a ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu długoterminowym są bardzo wątpliwe. Niewątpliwym postępowaniem w leczeniu ChAD było wprowadzenie do terapii leków przeciwpsychotycznych II generacji, które w monoterapii, oraz leczenie łączone, okazały się przydatne w leczeniu epizodów (manii i depresji [1]), jak i leczeniu zapobiegającym nawrotom [2].

Wprowadzenie do leczenia ChAD kwetiapiny okazało się być znaczącym postępowaniem. Lek okazał się skuteczny w leczeniu zarówno epizodów (maniakalnych, mieszanych i depresyjnych), jak i w leczeniu podtrzymującym, zapobiegającym nawrotom. W najnowszych rekomendacjach dotyczących leczenia ChAD [3] kwetiapina została wymieniona jako leczenie pierwszego rzutu w leczeniu manii (w monoterapii i jako terapia dodana do litu/pochodnych kwasu walproinowego), depresji (także postać o przedłużonym uwalnianiu) oraz w zapobieganiu nawrotom (w monoterapii i jako terapia dodana do litu/pochodnych kwasu walproinowego), zarówno manii, jak i depresji. Ponadto, kwetiapina (także w postaci o przedłużonym uwalnianiu) jest jedynym lekiem rekomendowanym jako leczenie pierwszego wyboru w depresji w przebiegu ChAD typu II oraz jednym z leków pierwszego wyboru w zapobieganiu nawrotom ChAD typu II [23]. W rekomendacjach the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) z 2013 roku, kwetiapina uzyskała najwyższy, pierwszy stopień rekomendacji w leczeniu zapobiegawczym epizodom pojawiającym się podczas leczenia podtrzymującego [4].

Dowody na skuteczność kwetiapiny w ChAD

Leczenie epizodu manii

Podstawowych danych dotyczących efektywności klinicznej kwetiapiny (w średniej dawce 600 mg/d.) leczeniu epizodu manii dostarczyły dwa, identyczne randomizowane, kontrolowane placebo (RCT) badania. Lek okazał się istotnie skuteczniejszy niż placebo już w 4. dobie terapii, a przewaga aktywnego leczenia nad placebo wzrastała w toku leczenia, aż do 84. doby. Ograniczeniem leczenia były objawy niepożądane, zwłaszcza nasilona senność/nadmierna sedacja (16% v. 4% placebo), suchość w jamie ustnej (16% v. 3%) oraz przyrost masy ciała (9% v. 1,5%) [5]. Skuteczność tę potwierdzono w kolejnym badaniu (v. placebo oraz v. lit/walproinian) w grupie ponad 800 pacjentów, wskazując ponadto na korzystne działanie leku

w zakresie agresji i pobudzenia [6]. W leczeniu ostrej manii oceniano również kwetiapinę w formułacji SR. Okazała się ona istotnie skuteczniejsza niż placebo a efekt kliniczny był widoczny już w 4. dobie leczenia. Nadmierna sedacja/senność, choć podobnie jak w badaniach z postacią IR były częste, doprowadziły do przerwania leczenia tylko u jednego pacjenta (na 151 leczonych).

Leczenie epizodu depresji w przebiegu ChAD

Skuteczność kwetiapiny (w dawkach 300 i 600 mg/d.) w leczeniu dwubiegunowej depresji wykazano po raz pierwszy w dwóch identycznych RCT znanych pod akronimami BOLDER (*BipOLar DEpResion*) I i II obejmującymi łącznie ponad tysiąc pacjentów. W badaniach tych wykazano, że obie dawki leku są podobnie skuteczniejsze niż placebo, efektywne także u chorych z szybką zmianą faz oraz u chorych z nasilonymi objawami lękowymi. Tolerancja obu dawek leku była podobna, obserwowano częstsze zawroty głowy przy dawce 600 mg/dobę [7, 8]. W dwóch kolejnych, kluczowych badaniach (oznaczanych akronimem EMBOLDEN), poza placebo, używano także aktywnego komparatora, litu lub paroksetyny. W obu tych badaniach kwetiapina, w dawkach 300 i 600 mg okazała się podobnie skuteczniejsza zarówno od placebo, jak i obu aktywnych komparatorów [9, 10]. Podobnie jak w leczeniu ostrej manii, także w przypadku dwubiegunowej depresji oceniano kwetiapinę w postaci SR. Lek, w dawce 300 mg/dobę, okazał się istotnie skuteczniejszy niż placebo, a korzystny efekt obserwowano już od pierwszego tygodnia leczenia.

Leczenie zapobiegające nawrotom

Skuteczność kwetiapiny w leczeniu zapobiegającym nawrotowi oceniano w kilku badaniach u chorych, u których wcześniej uzyskano ustąpienie ostrego epizodu. Kwetiapina w monoterapii okazała się być podobnie skuteczna do soli litu i efektywniejsza od placebo w zapobieganiu pojawienia się dowolnego epizodu ChAD w badaniu trwającym dwa lata [11] oraz w zapobieganiu nawrotowi depresji w kontynuacji (v. placebo) protokołów EMBOLDEN I i II [12]. W dwóch identycznych badaniach oceniano ponadto efektywność połączenia kwetiapiny z litem lub walproinianem w leczeniu zapobiegającym nawrotowi, ustalając podobną skuteczność obu połączeń i przewagę nad placebo [13]. Z badania tego wynika także sugestia, że u chorych, u których indeksowym epizodem jest mania, większą skuteczność profilaktyczną ma połączenie kwetiapiny z walproinianem niż z litem.

Kwetiapina SR: czy lepsza opcja niż lek o natychmiastowym uwalnianiu?

Kwetiapina SR uzyskała rejestrację *Food and Drug Administration* (FDA) do leczenia ostrego epizodu manii/stanu

mieszanego i depresji oraz leczenia w zapobieganiu nawrotom w przebiegu ChAD. Europejska agencja *European Medicines Agency* (EMA) sformułowała precyzyjniejsze wskazania do leku, rekomendując go do leczenia epizodów manii (o umiarkowanym i ciężkim nasileniu) oraz depresji w przebiegu ChAD oraz do zapobiegania nawrotom u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie kwetiapiną w fazie ostrej. W obu przypadkach (FDA i EMA) wskazania dla leku w postaci SR są tożsame ze wskazaniami dla leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Czy zatem istnieją sytuacje kiedy lek w postaci SR ma przewagę? Czego można oczekiwać po zamianie postaci IR na SR?

Farmakodynamika i farmakokinetyka kwetiapiny SR — implikacje kliniczne

Kwetiapina jest dibenzotiazepinowym lekiem przeciwpsychotycznym. Lek wiąże się z wieloma receptorami, zwłaszcza z D_{1} , D_{2} , $5HT_{1A}$ i $5HT_{2A}$ a także do adrenergicznych receptorów $1b$ i $2b$ oraz histaminowego receptora H_{1} , przy braku istotnego oddziaływania na receptory muskarynowe czy benzodiazepinowe. Dla działania leku znaczenie ma też aktywny metabolit, norkwetiapina, działający silniej niż substancja macierzysta na receptory serotoninowe oraz na transporter noradrenaliny. Przeciwmaniakalne oraz stabilizujące nastrój działanie kwetiapiny przypisuje się połączonemu efektowi antagonistycznemu wobec receptorów $D2$ i $5HT_{2A}$. Słabiej poznany jest mechanizm działania przeciwdepresyjnego leku. Uważa się, znaczenie może mieć wpływ na transporter serotoniny metabolitu, norkwetiapiny. Ponadto, postuluje się, że znaczenie może mieć niebezpośredni wpływ na poziomy endogennych cytokin, takich jak interleukina 1b i interleukina 6 [14]. Obie postaci leku (IR i SR) cechuje porównywalna biodostępność. Lek w postaci IR działa znacznie szybciej, czas do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy wynosi 2 godziny, podczas gdy w przypadku postaci SR — 5 godzin. Co więcej, to maksymalne stężenie jest o kilkanaście procent niższe niż w przypadku porównywalnej dawki postaci IR [15]. Ponadto, z badań wynika, że przy stosowaniu postaci SR obserwuje się mniejszą zmienność całkowitej dobowej ekspozycji na lek oraz inny profil wiązania się z receptorem $D2$ (niższy szczyt wiązania, ale dłuższy czas wiązania się z receptorem) [16]. Opisywane różnice mają swoje implikacje kliniczne. Oczywistym następstwem zmiany postaci leku jest możliwość podawania raz na dobę, co w naturalny sposób przekładać się może na lepsze przestrzeganie zaleceń. Niższe maksymalne stężenie leku, dłuższy czas do jego uzyskania a także większa stabilność dobowej ekspozycji na lek powinny przekładać się na mniejsze nasilenie objawów niepożądanych zależ-

nych od dawki, takich jak nadmierna sedacja czy senność. Rzeczywiście, w dwóch badaniach wykazano mniejsze nasilenie sedacji po 1 do 3 godzinach od przyjęcia leku przez zdrowych ochotników [71] i chorych z ChAD [18]. Efekt ten pozwala na przyjmowanie leku w ciągu dnia bez narażenia na nadmierną sedację. Istotnie dłuższy niż w przypadku kwetiapiny IR czas do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy może zmuszać do modyfikacji podawania leku u chorych, którzy odnoszą korzyść z sedatywnego działania leku, przyjmując go na noc w celu promocji zasypiania. U takich chorych proponowaną strategią jest podawanie leku wieczorem w postaci XR około 3 godziny wcześniej niż leku w postaci IR.

U chorych z ChAD nie przeprowadzono dotąd badań klinicznych weryfikujących hipotezę o poprawie efektywności i tolerancji leczenia przy zamianie kwetiapiny IR na postać SR. Dwa takie badania wskazujące na większą skuteczność leczenia (związaną z lepszym przestrzeganiem zaleceń?) i dobrą tolerancję opublikowano w przypadku chorych ze schizofrenią [19, 20]. W badaniu porównującym tolerancję postaci XR i IR u chorych z ChAD w fazie rozpoczynania terapii i w trakcie podnoszenia dawek (dane niepublikowane niezależnie [21]) wykazano istotne różnice w ogólnej tolerancji i profilu objawów niepożądanych obu form leku. Ogólna częstość występowania objawów niepożądanych była większa w grupie przyjmujących postać IR (69,4% v. 47,1%). Istotnie częstsze były w grupie chorych przyjmujących postać IR objawy pozapiramidowe (11,6% v. 2,9%) oraz ortostatyczne spadki ciśnienia (26,5% v. 17,1%).

Kwetiapina SR — propozycje zaleceń klinicznych

Kwetiapina w postaci SR jest alternatywną opcją leczenia wprowadzoną w nadziei na poprawę współpracy z chorymi (wynikającą z uproszczonego sposobu dawkowania) bez utraty korzyści klinicznych czy pogorszenia tolerancji leczenia. Z badań klinicznych wynika, że u chorych z ChAD kwetiapina SR jest podobnie skuteczna do postaci IR a profil objawów niepożądanych nawet nieco korzystniejszy [17, 21]. Poza podawaniem raz na dobę, postać ta daje możliwość szybszego uzyskania dawki docelowej, co przekłada się nie tylko na szybszą kontrolę objawową, ale także, co wykazano w badaniu klinicznym, na skrócenie czasu trwania hospitalizacji oraz towarzysząca temu redukcję kosztów leczenia ostrej fazy choroby [22]. Rozpoczynanie leczenia od podawania postaci XR, przy podobnej efektywności klinicznej, wydaje się zatem mieć przewagę przynajmniej dla niektórych chorych. Docelowe dawkowanie w przypadku manii wynosi 600 mg/dobę a w depresji — 300 mg/dobę. Dawki te można osiągnąć szybko, w ciągu najdalej kilku dni. Również zamiana postaci IR na SR nie nastęrcza

szczególnych problemów. Istotna zwłaszcza jest możliwa szybka zamiana postaci leku bez utraty efektywności. Przy zamianie należy zwrócić uwagę na chorych, którzy odnoszą korzyści z działania sedatywnego wieczorem i lek w postaci SR podawać około 3 godziny wcześniej niż odpowiednią dawkę postaci IR.

Wybierając postać leku, warto też uwzględnić opinię chorego. Wielu chorych, mając wybór umożliwiającą przyjmowanie leku raz na dobę, preferuje postać SR.

Podsumowanie

Kwetiapina SR jest skutecznym i dobrze tolerowanym wyborem u chorych z ChAD. Potwierdzono jej zbliżoną skuteczność we wszystkich rodzajach epizodów choroby, także w postaci z szybką zmianą faz czy nasilonymi objawami lękowymi. Wyniki badań klinicznych przełożyły się

na rejestrację leku do leczenia epizodów zarówno manii, jak i depresji oraz w leczeniu zapobiegającym nawrotom [23–25]. Tolerancja leku jest dobra, a łagodniejszy w porównaniu z postacią IR profil działania sedatywnego pozwala na podawanie leku w ciągu dnia. Wstępne dane kliniczne sugerują ponadto mniejszą częstość objawów pozapiramidowych i ortostatycznych spadków ciśnienia. Kwetiapina SR nie jest jednak lekiem dla wszystkich. Z własnych obserwacji klinicznych wynika, że chorzy skutecznie leczeni i dobrze tolerujący kwetiapinę IR nie są dobrymi kandydatami do zamiany na postać SR, zdarza się wręcz, że spotyka się u nich nasilenie niepokoju czy konieczność podnoszenia dawek. Natomiast warto rozważyć zamianę postaci farmaceutycznej leku u chorych źle współpracujących oraz skarżących się na nadmierną sedację w ciągu dnia.

Streszczenie

Kwetiapina jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym o udokumentowanej skuteczności w leczeniu schizofrenii i choroby dwubiegunowej a także depresji nawracającej i zespołu lęku uogólnionego. Wprowadzenie do leczenia postaci o powolnym uwalnianiu (SR) pozwala na podawanie leku raz na dobę, co może poprawiać współpracę. W badaniach klinicznych potwierdzono porównywalną skuteczność obu postaci farmaceutycznych leku w leczeniu ChAD, co przełożyło się na rejestrację leku w postaci SR w leczeniu manii, depresji dwubiegunowej oraz w leczeniu zapobiegającym nawrotom. Badania oraz obserwacje kliniczne wskazują na możliwość szybszego uzyskania dawki terapeutycznej oraz ogólną lepszą tolerancję postaci SR w porównaniu z formą IR. Kwetiapina SR wydaje się szczególnie zalecana dla chorych odnoszących korzyści z leczenia kwetiapiną, ale skarżących się na nadmierną sedację.

Psychiatria 2015; 12, 3: 137–141

Słowa kluczowe: *choroba afektywna dwubiegunowa, farmakoterapia, kwetiapina, skuteczność, bezpieczeństwo*

Piśmiennictwo

1. Taylor D.M., Cornelius V., Smith L., Young A.H. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multipletreatments meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2014; 130: 452–469.
2. Smith L.A., Cornelius V., Warnock A., Bell A., Young A.H. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disorder* 2007; 9: 394–412.
3. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. i wsp. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013; 15: 1–44.
4. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., Bowden C., Licht R.W., Möller H.J., Kasper S; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 2013; 14: 154–219.
5. Vieta E., Mullen J., Brecher M., Paulsson B., Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 923–934.
6. Buckley P.F., Paulsson B., Brecher M. Treatment of agitation and aggression in bipolar mania: efficacy of quetiapine. *J. Affect. Disord.* 2007; 100 (Supl. 1): S33–43.
7. Calabrese J.R., Keck P.E., Jr, Macfadden W. I wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1351–1360.
8. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. i wsp. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26: 600–609.
9. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. i wsp.; 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: 163–174.
10. Young A.H., McElroy S.L., Bauer M. i wsp.; 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: 150–162.
11. Weisler R.H., Nolen W.A., Neijber A., Hellqvist A., Paulsson B; Trial 144 Study Investigators. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J. Clin. Psychiatry* 2011; 72: 1452–1464.
12. Young A.H., McElroy S.L., Olausson B., Paulsson B; Embolden I (D1447C00001); Embolden II (D1447C00134) Investigators. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 2014; 15: 96–112.

13. Suppes T., Vieta E., Gustafsson U., Ekholm B. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depress Anxiety*. 2013; 30: 1089–1098.
14. Al Jurdi R.K., Dixit L.A., Sajatovic M. Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 29–35.
15. Figueroa C., Brecher M., Hamer-Maansson J.E., Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009; 33: 199–204.
16. Bui K., Earley W., Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013; 29: 813–825.
17. Datto C., Berggren L., Patel J.B., Eriksson H. Self-reported sedation profile of immediate-release quetiapine fumarate compared with extended-release quetiapine fumarate during dose initiation: a randomized, double-blind, crossover study in healthy adult subjects. *Clin. Ther.* 2009; 31: 492–502.
18. Riesenberg R.A., 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: 2202–2211.
19. Ganesan S., Agambaram V., Randeree F. i wsp. Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 21–32.
20. Moller H.J., Johnson S., Mateva T. i wsp. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 23: 95–105.
21. El-Khalili N. Update on extended release quetiapine fumarate in schizophrenia and bipolar disorders. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2012; 8: 523–536.
22. Locklear J., Wahlqvist P., Gustafsson U., Udd M., Fajutrao L., Eriksson H. The impact of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) on length and costs of hospitalisation of patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Value Health* 2011; 14: A299.
23. Cipriani A., Barbui C., Salanti G. i wsp. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multi-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378: 1306–1315.
24. Cutler A.J., 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: 1643–1658.
25. Suppes T., Datto C., Minkwitz M., Nordenhem A., Walker C., Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J. Affect. Disord.* 2010; 121: 106–115.