

## Miejsce kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w terapii osób z zaburzeniami psychicznymi

### The place of quetiapine extended release in the treatment of mental disorders

Krzysztof Styczeń, Wojciech Datka, Rafał Jaeschke,  
Katarzyna Drozdowicz, Marcin Siwek, Dominika Dudek

Zakład Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. D. Dudek

#### Summary

This article presents a summary of available data on the use of quetiapine extended release (QUE-XR). QUE-XR is an example of an atypical antipsychotic drug that can be used in a single dose, thereby simplifying the treatment regimen. From the therapeutic standpoint, this issue is of paramount importance, since approximately 50% of patients have adherence issues. Therefore, availability of the drug which is comfortable in administration can significantly improve treatment outcomes. Due to its antipsychotic, antidepressive, mood stabilizing and anxiolytic efficacy, QUE-XR seems to be a promising drug with potentially broad spectrum of indications (in patients with schizophrenia, bipolar disorder, major depression and some anxiety disorders – both in the acute phase of treatment, and the maintenance treatment). Notably, QUE-XR seems to ameliorate sleep disturbances, and it may also improve patients' quality of life (as suggested by some studies). Due to the simple dosing regimen of QUE-XR, conducting therapy with this drug may contribute to the improvement of compliance. Yet, the primary clinical criterion for selection of the type of formulation of quetiapine should be the individual preferences of the patient, and the knowledge and experience of the treating physician.

**Słowa kluczowe:** kwetiapina XR, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa

**Key words:** quetiapine XR, schizophrenia, bipolar disorder

#### Wstęp

Wprowadzenie na rynek leków w formie o przedłużonym uwalnianiu (extended release – XR) jest odpowiedzią na potrzeby pacjentów, którzy niejednokrotnie podkreślają uciążliwość stosowania leku w kilku dawkach na dobę [1]. Prawie 50%

pacjentów ma problemy ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich. Skutkuje to większym ryzykiem nawrotu, większą częstością hospitalizacji oraz większym ryzykiem prób samobójczych [2]. Autorzy niedawno opublikowanego przeglądu systematycznego stwierdzili, że uproszczone schematy dawkowania leków mogą przyczynić się do polepszenia współpracy w leczeniu (compliance) zarówno u osób z zaburzeniami somatycznymi, jak i psychicznymi [3].

QUE-XR jest przykładem atypowego leku przeciwpsychotycznego (LPP), który można stosować w jednej dawce, tym samym upraszczając schemat terapii. Stosowanie wygodnego w przyjmowaniu preparatu, powodującego stosunkowo niewiele działań niepożądanych, mogłoby istotnie przyczynić się do poprawy współpracy w procesie leczenia [2].

Zgodnie ze stanowiskiem Europejskiej Agencji Leków [4], QUE-XR można stosować w przebiegu następujących zaburzeń psychicznych:

1. schizofrenii (zarówno w fazie ostrej, jak i w ramach leczenia podtrzymującego);
2. choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) – w fazie ostrej (u chorych z manią o umiarkowanym lub znacznym stopniu nasilenia, jak też u pacjentów z ciężką depresją dwubiegunową) bądź w ramach leczenia podtrzymującego (u osób z dodatnim wywiadem w kierunku manii lub depresji, którzy wykazywali odpowiedź terapeutyczną na stosowanie kwetiapiny);
3. dużej depresji (major depressive disorder – MDD) o znacznym stopniu nasilenia (w ramach leczenia uzupełniającego).

Analogiczne wskazania rejestracyjne obowiązują w Polsce [5].

Stosowanie kwetiapiny XR u chorych ze swoistymi zaburzeniami psychicznymi

### Schizofrenia

Skuteczność QUE-XR zarówno w ostrym, jak i podtrzymującym leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię potwierdzono w kilku badaniach klinicznych fazy III. Większość tych danych zgromadzono w ramach badań z randomizacją (randomized controlled trials – RCT) przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (tab. 1) [6–14].

Tabela 1. Zestawienie wyników badań z randomizacją dotyczących skuteczności kwetiapiny XR u chorych na schizofrenię

Kahn i wsp., 2007 [8]	
Populacja	N = 588
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR w dawce 400 mg/d, 600 mg/d lub 800 mg/d.
Interwencja w grupie kontrolnej	QUE-IR w dawce 400 mg/d (200 mg dwa razy dziennie) lub placebo.
Wyniki	W grupie QUE-XR uzyskano istotną poprawę w punktacji PANSS w 6. tygodniu w stosunku do placebo (-18,8), w podgrupach: -24,8 (p = 0,03), -30,9 (p < 0,001) i -31,3 (p < 0,001) dla QUE-XR w dawce 400, 600 lub 800 mg/d oraz -26,6 (p = 0,004) dla QUE-IR. Objawy uboczne w grupach XR i IR: zawroty głowy oraz senność.

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Peuskens i wsp., 2008 [6]	
Populacja	N = 197
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR w dawce 300 mg w dniu 1.; 600 mg w dniu 2., a następnie w indywidualnie dostosowanej dawce 400–800 mg/d. Po 16 tyg. u wszystkich osób z tej grupy stosowano QUE-XR w dawce 400–800 mg/d.
Interwencja w grupie kontrolnej	QUE-XR w dawce 300 mg w dniu 1., 600 mg w dniu 2., a następnie w indywidualnie dostosowanej dawce 400–800 mg/d. Po 16 tyg. u wszystkich osób z tej grupy stosowano placebo.
Wyniki*	QUE-XR skuteczniej w stosunku do placebo zapobiegała nawrotom (10,7% vs. 41,4%): HR = 0,16 (95% CI: 0,08–0,34); NNT = 3 (95% CI: 3–7). Tolerancja leku była porównywalna w obu grupach (częstość występowania działań niepożądanych: 18% w grupie QUE-XR oraz 21% w grupie placebo; $p > 0,05$ ).
Lindenmayer i wsp., 2008 [9]	
Populacja	N = 565
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR w dawce 300 mg/d, 600 mg/d lub 800 mg/d.
Interwencja w grupie kontrolnej	QUE-IR w dawce 300 mg/d, 600 mg/d bądź placebo.
Wyniki	Poprawa w punktacji PANSS: QUE-XR 300 mg/d -5,01, 600 mg/d -13,01 i 800 mg/d -11,17, QUE-IR 300 mg/d -9,42 i 600 mg/d -6,97 oraz placebo -5,19. Istotna statystycznie różnica na korzyść QUE-XR stosowanej w dawce 600 mg/d ( $p = 0,033$ ).
Peuskens i wsp., 2010 [10]	
Populacja	N = 197
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR w dawce 400, 600 lub 800 mg/d.
Interwencja w grupie kontrolnej	Placebo.
Wyniki	Ryzyko nawrotu było większe w grupie placebo niż QUE-XR (HR = 0,39; 95% CI: 0,19–0,81, $p = 0,009$ ). Po 6 miesiącach prawdopodobieństwo remisji wynosiło 76% w grupie QUE-XR oraz 52% w grupie placebo.
Loebel i wsp., 2013 [11]	
Populacja	N = 353
Interwencja w grupie badanej	Lurasidon w dawce 40–160 mg/d.
Interwencja w grupie kontrolnej	QUE-XR w dawce 200–800 mg/d.
Wyniki	Po 12 miesiącach ryzyko nawrotu wynosiło 33,6% dla QUE-XR i 23,7% dla lurasidonu.
Naber i wsp., 2013 [12]	
Populacja	N = 798
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR w dawce 400-800 mg/d.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Interwencja w grupie kontrolnej	Risperidon w dawce 2–6 mg/d.
Wyniki	Po 12 miesiącach brak istotnych statystycznie różnic w kwestionariuszu SWN-K; w grupie QUE-XR: zmiana punktacji o 23,2 pkt; w grupie risperidonu: zmiana punktacji o 21,1 pkt; różnica = 2,1 (95% CI: – 0,8; 5,0). Uwaga: badanie typu non-inferiority.
Harvey i wsp., 2013 [13]	
Populacja	N = 267
Interwencja w grupie badanej	Lurasidon w dawce 80 mg/d lub 160 mg/d bądź QUE-XR w dawce 200–800 mg/d.
Interwencja w grupie kontrolnej	Placebo.
Wyniki	Istotna statystycznie poprawa w zakresie czynności poznawczych pomiędzy grupami otrzymującymi aktywne leczenie a placebo w 6. tygodniu badania (UPSA-B).
Loebel i wsp., 2013 [14]	
Populacja	Chorzy na schizofrenię z objawami pobudzenia (N = 486).
Interwencja w grupie badanej	Lurasidon w dawce 80 mg/d lub 160 mg/d bądź QUE-XR w dawce 600 mg/d.
Interwencja w grupie kontrolnej	Placebo.
Wyniki	Uzyskano poprawę w zakresie skali PANSS-EC określającej stopień pobudzenia pacjentów w grupie przyjmującej QUE-XR. Senność w trakcie dnia utrzymywała się w grupie przyjmującej QUE-XR (skala EES; $p < 0,01$ ) w stosunku do placebo i grupy osób przyjmujących lurasidon.

\* Wartość NNT (wraz z granicami 95% CI) obliczono na podstawie danych przedstawionych w badaniu oryginalnym. Wykaz skrótów: CI (confidence interval) – przedział ufności; EES (Epworth Sleepiness Scale) – skala senności Epworth; HR (hazard ratio) – hazard względny; NNT – numer needed to treat; PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) – skala zespołu pozytywnego i negatywnego; PANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Scale, Excited Component) – składowa pobudzenia w skali zespołu pozytywnego i negatywnego; QUE-IR – kwetiapina o natychmiastowym uwalnianiu; QUE-XR – kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu; SWN-K – Subjective Well-Being under Neuroleptics Scale; UPSA-B – University of California San Diego Performance-based Skills Assessment Brief

Kahn i wsp. [8] porównywali skuteczność QUE-XR stosowanej w jednej z trzech dawek (400, 600 lub 800 mg/d w godzinach wieczornych) z efektami przyjmowania kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu (QUE-IR; podawanej w 2 dawkach po 200 mg) lub placebo. Docelowe dawki QUE-XR osiągnęte były bardzo szybko (400 i 600 mg w drugim dniu stosowania, a 800 mg w trzecim dniu obserwacji). 76% pacjentów ( $n = 446$ ) ukończyło badanie. Po 6 tygodniach każda z zastosowanych dawek QUE-XR, podobnie jak QUE-IR, wykazała przewagę nad placebo zarówno pod względem uzyskiwanej redukcji nasilenia objawów schizofrenii mierzonego skalą PANSS, jak i pod względem wskaźników odpowiedzi terapeutycznej według kryteriów w skali PANSS (redukcja punktacji w stosunku do punktu początkowego o  $\geq 30\%$ ) oraz skali CGI (odsetek pacjentów, którzy uzyskali na końcu obserwacji  $\leq 3$  punkty).

W kolejnym RCT z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, w którym u 532 pacjentów z ostrzymi objawami schizofrenii przez sześć tygodni stosowano QUE-XR (w dawkach 300, 600 lub 800 mg/d) lub QUE-IR (w docelowej dawce 300 mg/d lub 600 mg/d), wykazano, że jedynie chorzy otrzymujący QUE-XR w dawce 600 mg/d uzyskiwali statystycznie istotną redukcję nasilenia objawów chorobowych (ocenia- nego w skali PANSS). Istotność statystyczną w przypadku poprawy odnotowywanej w skali CGI stwierdzono zarówno w przypadku dawki dobowej 800 mg QUE-XR, jak i 300 mg QUE-IR [9].

Ganesan i wsp. [15] w trwającym przez 12 tygodni, wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym metodą próby otwartej badali tolerancję i skuteczność QUE-XR stosowanej u chorych na schizofrenię, którzy dotychczas stosowali LPP inne niż kwetiapina, lecz nie uzyskali istotnej poprawy stanu klinicznego. U 62,8% spośród 292 pacjentów, którzy ukończyli badanie, zamiana leku przyniosła korzyści w postaci istotnej statystycznie redukcji nasilenia objawów chorobowych (ocenia- nego w skali PANSS i w skali CGI) oraz redukcji nasilenia objawów pozapiramidowych ocenianego za pomocą skali Simpsona-Angusa (Simpson-Angus Scale – SAS) oraz skali akatyzji Barnesa (Barnes Akathisia Rating Scale – BARS).

Peuskens i wsp. [6] badali długoterminową skuteczność QUE-XR stosowanej w dawkach 400 lub 800 mg/d u chorych na schizofrenię w stabilnym stanie. Chorych przydzielano losowo do jednej z dwóch grup: otrzymujących QUE-XR lub placebo. Po 16 tygodniach obserwacji stwierdzono, że QUE-XR znacząco wydłużyła średni czas do nawrotu objawów. Ponadto, w porównaniu z grupą placebo, u chorych przy- mujących QUE-XR istotnie rzadziej dochodziło do nawrotu. Do podobnych wniosków prowadzą wyniki badania autorstwa Loebela i wsp. [11], którzy stwierdzili, że QUE-XR w dawce 200–800 mg/d podobnie skutecznie przeciwdziała nawrotom schizofrenii, jak lurasidon stosowany w dawkach 40–160 mg/d.

### Choroba afektywna dwubiegunowa

Podobnie jak w przypadku wielu innych atypowych leków przeciwpsychotycznych, stosowanie kwetiapiny jest ważnym elementem strategii terapii chorych na ChAD [16, 17]. Ponieważ lek ten wykazuje działanie przeciwmaniakalne, przeciwdepresyjne oraz normotymiczne [18], to przyjmowanie kwetiapiny może przynosić korzyści zarówno osobom cierpiącym z powodu zaostrzenia ChAD, jak i pacjentom wymagającym le- czenia podtrzymującego. O ile jednak przeprowadzono wiele badań dotyczących roli QUE-IR w leczeniu osób z zaburzeniami dwubiegunowymi [16], to o profilu działania QUE-XR wiadomo znacznie mniej.

Większość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania QUE- -XR w omawianej populacji klinicznej pochodzi z pięciu RCT. Z wyjątkiem pracy Riesenberga i wsp. [19], jak dotąd nie przeprowadzono RCT dotyczących bezpośred- nych porównań QUE-IR oraz QUE-XR w terapii chorych na ChAD (tab. 2) [19-26]. Dlatego też większość zaleceń odnośnie stosowania QUE-XR u pacjentów z zaburze- niami dwubiegunowymi jest wypadkową wniosków płynących z badań nad QUE-IR,

rozważań farmakokinetycznych oraz danych na temat indywidualnych preferencji terapeutycznych pacjentów [20–23].

**Tabela 2. Zestawienie wyników badań z randomizacją dotyczących skuteczności kwetiapiny XR u osób z chorobą afektywną dwubiegunową**

Suppes i wsp., 2010 [25] §	
Populacja	Chorzy na depresję w przebiegu ChAD typu I lub II.
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR 300 mg 1× dziennie (N = 133).
Interwencja w grupie kontrolnej	Placebo (N = 137).
Wyniki *	<p>Po 8 tygodniach obserwacji w grupie QUE-XR stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– większą redukcję objawów depresji (ES = 0,61);</li> <li>– większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi terapeutycznej (65,4% vs. 43,1%): RB = 1,52 (95% CI: 1,21–1,91); NNT = 5 (95% CI: 3–10);</li> <li>– większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji (54,1% vs. 39,4%): RB=1,41 (95% CI: 1,09–1,83); NNT = 7 (95% CI: 4–23).</li> </ul> <p>Uwaga: w porównaniu z placebo, w grupie QUE-XR odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych już po 7 dniach terapii.</p>
Cutler i wsp., 2011 [24] §	
Populacja	Chorzy na ChAD typu I, w trakcie epizodu manii.
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR 400–800 mg 1× dziennie (N = 149).
Interwencja w grupie kontrolnej	Placebo (N = 159).
Wyniki *	<p>Po 3 tygodniach obserwacji w grupie QUE-XR stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– większą redukcję nasilenia objawów manii (średnio o –14,34 pkt vs. –10,52 pkt w YMRS; <math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>– większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi terapeutycznej (55% vs. 33,3%): RB = 1,65 (95% CI: 1,27–2,15); NNT = 5 (95% CI: 4–10);</li> <li>– większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji (41,6% vs. 27,7%): RB = 1,5 (95% CI: 1,1–2,06); NNT = 8 (95% CI: 5–30).</li> </ul>
Riesenberg i wsp., 2012 [19] §	
Populacja	Chorzy z rozpoznaniem ChAD typu I lub II, u których ostatnim epizodem była depresja.
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR w stopniowo zwiększanych dawkach (dawka docelowa: 300 mg 1× dziennie).
Interwencja w grupie kontrolnej	QUE-IR w stopniowo zwiększanych dawkach (dawka docelowa: 300 mg 1× dziennie).
Wyniki *	Po tygodniu obserwacji w grupie QUE-XR stwierdzono mniejsze nasilenie uspokojenia polekowego po 1, 2 lub 3 godzinach od przyjęcia leku ( $p \leq 0,05$ ).
Sheehan i wsp., 2013 [26] §	
Populacja	Chorzy z rozpoznaniem ChAD ze współwystępującym PD lub GAD.
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR 50–300 mg 1× dziennie (N = 49).

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Interwencja w grupie kontrolnej	DVP-ER 500–3000 mg/d (N = 49) lub placebo (N = 51).
Wyniki *	<p>Po 8 tygodniach obserwacji w grupie QUE-XR w porównaniu z DVP-ER stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi terapeutycznej w zakresie objawów PD lub GAD (62% vs. 35%): RB = 1,76 (95% CI: 1,13–2,75); NNT = 4 (95% CI: 3–14);</li> <li>– większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji PD lub GAD (45% vs. 22%): RB = 2 (95% CI: 1,09–3,67); NNT = 5 (95% CI: 3–24);</li> <li>– większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi terapeutycznej w zakresie objawów ChAD (40% vs. 17%): RB = 2,5 (95% CI: 1,22–5,13); NNT = 5 (95% CI: 3–14);</li> <li>– podobne prawdopodobieństwo uzyskania remisji objawów ChAD (19% vs. 11%): RB = 1,8 (95% CI: 0,65–4,99).</li> </ul> <p>W porównaniu z placebo, w grupie QUE-XR zaobserwowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– podobne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi terapeutycznej w zakresie objawów PD lub GAD (62% vs. 47%): RB = 1,3 (95% CI: 0,9–1,88);</li> <li>– większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji PD lub GAD (45% vs. 22%): RB = 2,08 (95% CI: 1,13–3,82); NNT = 5 (95% CI: 3–19);</li> <li>– podobne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi terapeutycznej w zakresie objawów ChAD (40% vs. 36%): RB = 1,16 (95% CI: 0,7–1,91);</li> <li>– podobne prawdopodobieństwo uzyskania remisji objawów ChAD (19% vs. 12%): RB = 1,56 (95% CI: 0,6–4,06).</li> </ul>
Kim i wsp., 2014 [22] #	
Populacja	Chorzy z rozpoznaniem epizodu depresyjnego w przebiegu ChAD typu I lub II.
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR 300 mg 1× dziennie (N = 12).
Interwencja w grupie kontrolnej	Węglan litu w dawce początkowej 600 mg/d (którą modyfikowano tak, aby uzyskać stężenie litu w surowicy = 0,8–1,2 mmol/l) (N = 17).
Wyniki *	<p>Po 8 tygodniach obserwacji w grupie QUE-XR stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– podobne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi terapeutycznej w zakresie objawów depresyjnych (58% vs. 35%): RB = 1,65 (95% CI: 0,74–3,69);</li> <li>– granicznie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji (50% vs. 12%): RB = 4,25 (95% CI: 1,03–17,57); NNT = 3 (95% CI: 2–17);</li> <li>– istotną poprawę jakości snu.</li> </ul>

\* Miary efektu (RB oraz NNT) wraz z granicami 95% CI obliczono na podstawie danych przedstawionych w badaniach oryginalnych. § RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. # RCT przeprowadzone metodą próby otwartej. Wykaz skrótów: CI (confidence interval) – przedział ufności; DVP-ER (divalproex extended release) – sól semisodowa kwasu walproinowego o przedłużonym uwalnianiu, ES (effect size) – wielkość efektu; GAD (generalized anxiety disorder) – zaburzenie lękowe uogólnione, NNT – number needed to treat; PD (panic disorder) – zaburzenie paniczne, RB (relative benefit) – korzyść względna, RCT (randomized controlled trial) – badanie z randomizacją, QUE-IR – kwetiapina o natychmiastowym uwalnianiu, QUE-XR – kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu, YMRS (Young Mania Rating Scale) – skala manii Younga

Wyniki trzech RCT (przeprowadzonych z zastosowaniem placebo [24, 25] lub QUE-IR [19] w grupie kontrolnej) sugerują, że przyjmowanie QUE-XR wiąże się z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi terapeutycznej lub remisji u osób z manią [24] bądź depresją dwubiegunową [19, 25]. W badaniu, w którym uczestniczyli chorzy na ChAD ze współwystępującym zaburzeniem lękowym uogólnionym (generalized anxiety disorder – GAD) lub zaburzeniem panicznym (panic disorder – PD), Sheehan i wsp. stwierdzili, że wprawdzie dane na temat skuteczności QUE-XR w zakresie objawów ChAD są niejednoznaczne, to u osób przyjmujących ten lek odnotowali oni większą szansę uzyskania odpowiedzi terapeutycznej lub remisji zaburzeń lękowych [26] (warto jednak wspomnieć, że niedawno opublikowane wyniki badania przeprowadzonego przez Gao i wsp. sugerują, iż QUE-XR może nie różnić się od placebo pod względem skuteczności przeciwdepresyjnej u osób, u których GAD współwystępuje z ChAD typu I lub II [27]). Kim i wsp. odnotowali, że QUE-XR cechuje się podobną efektywnością przeciwdepresyjną jak węglan litu, ale pozwala skuteczniej zmniejszać nasilenie zaburzeń snu [22]. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa Pompili i wsp. wskazali, że szybki początek działania QUE-XR oraz korzystny wpływ tego leku na jakość snu mogą istotnie przyczyniać się do ograniczenia ryzyka samobójczego u chorych na depresję w przebiegu ChAD lub MDD [28].

Wydaje się, że osoby przyjmujące QUE-XR nie są obciążone dużym ryzykiem występowania poważnych efektów ubocznych. Suppes i wsp. stwierdzili, że stosowanie QUE-XR wiąże się z istotnie większym ryzykiem występowania suchości w ustach (37,2% vs 7,1%;  $p < 0,05$ ), senności w ciągu dnia (29,2% vs 5,7%;  $p < 0,05$ ), uspokojenia polekowego (23,4% vs 7,1%;  $p < 0,05$ ) oraz istotnego klinicznie (tzn.  $\geq 7\%$ ) zwiększenia masy ciała (8,2% vs 0,8%;  $p < 0,05$ ) [25].

Obecnie jedynym zbiorem wytycznych, w którym QUE-XR włączono do grupy leków zalecanych chorym na ChAD, jest uzgodnione stanowisko ekspertów skupionych w grupach roboczych Canadian Networks for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) oraz International Society for Bipolar Disorders (ISBD) [17]. Badacze ci uznali, że stosowanie QUE-XR w monoterapii jest jedną z opcji leczenia pierwszego wyboru u osób z manią lub depresją dwubiegunową (zarówno w przebiegu ChAD typu I, jak i II).

Podsumowując, obecnie brak jest danych jednoznacznie przemawiających na korzyść QUE-XR lub QUE-IR w terapii osób z ChAD. Podstawowym kryterium wyboru preparatu kwetiapiny powinny być indywidualne preferencje chorego [16].

### Duża depresja

Przeprowadzono kilka RCT z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej poświęconych kwestii skuteczności QUE-XR (stosowanej w dawkach 50, 150 lub 300 mg/d) w monoterapii chorych z ostrą fazą MDD [29, 30]. Czas obserwacji wynosił od sześciu do ośmiu tygodni. W dwóch spośród cytowanych badań w grupie kontrolnej stosowano leczenie aktywne (przy użyciu duloksetyny lub escitalopramu). QUE-XR okazała się skutecznie zmniejszać nasilenie objawów depresji. Co istotne, poprawę można było zaobserwować już w czwartym dniu leczenia. Ten szybki pozytywny efekt był związany przede wszystkim z poprawą snu i redukcją napięcia, natomiast w póź-



niejszym okresie leczenia można było zaobserwować poprawę w zakresie wszystkich objawów depresji.

Sanford [31] dokonał podsumowania wyników badań na temat skuteczności QUE-XR w ramach leczenia uzupełniającego u chorych na MDD, którzy nie uzyskali zadowolających wyników terapii przy użyciu leków przeciwdepresyjnych (LPD). Zdaniem tego autora dostępne dane sugerują, że stosowanie QUE-XR zarówno w dawce 150 mg/d, jak i 300 mg/d pozwala skutecznie zmniejszyć nasilenie objawów depresyjnych, a także wiąże się z większą szansą uzyskania remisji (w porównaniu z placebo). Jakość życia osób przyjmujących QUE-XR zdaje się jednak nie różnić od dobrostanu chorych otrzymujących placebo.

Po przeprowadzeniu metaanalizy wyników trzech RCT (w których uczestniczyło 1 497 chorych na MDD) Maneeton i wsp. [32] stwierdzili, że w porównaniu z grupą zażywających placebo przyjmowanie QUE-XR wiąże się z istotnym zmniejszeniem nasilenia objawów depresji i lęku, a także przyczynia się do poprawy jakości snu. Chorzy z grupy QUE-XR rezygnowali z leczenia podobnie często jak osoby przypisane do grupy placebo. Autorzy pokreślili jednak, że najczęstszą przyczyną przerywania terapii przy użyciu QUE-XR były działania niepożądane.

### Zaburzenia lękowe

Autorzy opublikowanych w 2014 r. kanadyjskich wytycznych postępowania klinicznego u osób z zaburzeniami lękowymi przypisali najważniejszą rolę lekom z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Jednak zarówno w niektórych badaniach klinicznych nad zaburzeniami lękowymi, jak i w samych wytycznych zwraca się uwagę na rolę atypowych LPP, w tym QUE-XR [33]. Dotychczas jednak przeprowadzono stosunkowo niewiele badań na temat skuteczności QUE-XR w leczeniu chorych z zaburzeniami lękowymi (tab. 3). Najwięcej danych naukowych dotyczy wpływu QUE-XR na stan psychiczny osób z rozpoznaniem GAD [34].

Katzman i wsp. oceniali długoterminową (> 12 tygodni) skuteczność tego leku względem placebo u osób z GAD. Początkowo wszyscy pacjenci otrzymywali QUE-XR (aż do uzyskania stabilizacji stanu psychicznego), a następnie chorych przypisywano losowo do jednej z czterech grup: QUE-XR w dawce 50 mg/d, 150 mg/d, 300 mg/d bądź placebo. U pacjentów kontynuujących leczenie przy użyciu QUE-XR zaobserwowano istotne zmniejszenie ryzyka ponownego wystąpienia objawów lękowych, mniejsze ryzyko przerywania terapii oraz poprawę jakości życia [35].

W innym badaniu klinicznym (przeprowadzonym przez Khana i wsp. [36]) analizowano zmiany nasilenia objawów lękowych u chorych z GAD, stosujących jeden z dwóch schematów leczenia farmakologicznego: SSRI/SNRI + QUE-XR lub SSRI/SNRI + placebo. Po ośmiu tygodniach terapii u pacjentów otrzymujących QUE-XR w ramach leczenia uzupełniającego nie zaobserwowano statystycznie istotnego zmniejszenia nasilenia objawów lękowych ani istotnej statystycznie poprawy jakości życia.

Do nieco odmiennych wniosków doszli w swojej pracy Endicott i wsp., którzy przeanalizowali wyniki trzech RCT dotyczących stosowania QUE-XR w monoterapii

u dorosłych z rozpoznaniem GAD oraz jednego RCT, w którym uczestniczyli chorzy w podeszłym wieku. Uczestnicy badania przyjmowali QUE-XR w dawce 50 mg/d, 150 mg/d lub 300 mg/d. Po 8 tygodniach terapii u pacjentów otrzymujących ten lek w dawce 150 mg/d zaobserwowano istotną poprawę jakości życia. U osób przyjmujących QUE-XR w innych dawkach nie stwierdzono takiego efektu. Zarazem jednak QUE-XR (niezależnie od dawki) wykazywała istotną skuteczność przeciwłkową [37].

Autorzy kanadyjskich wytycznych postępowania klinicznego wskazują, że QUE-XR może być skuteczniejsza w leczeniu GAD niż escitalopram. Wyniki metaanaliz przeprowadzonych przez Depping i wsp. [38] oraz LaLonde'a i Van Lieshouta [39] sugerują, że QUE-XR jest istotnie skuteczniejsza niż placebo i co najmniej tak skuteczna jak LPD w leczeniu osób z GAD. Jednak w porównaniu ze stosowaniem LPD lub placebo terapia przy użyciu QUE-XR niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zwiększenie masy ciała lub uspokojenie polekowe, a także wiąże się z większym ryzykiem rezygnacji z leczenia. Dlatego też autorzy tych wytycznych zalecają stosowanie QUE-XR (w monoterapii lub w ramach leczenia uzupełniającego) jako opcji leczenia drugiego wyboru. Terapia przy użyciu QUE-XR może być szczególnie korzystna u chorych, u których stosowanie LPD lub pochodnych benzodiazepiny może być szkodliwe.

Tabela 3. Zestawienie wyników badań z randomizacją dotyczących skuteczności kwetiapiny XR u osób z zaburzeniami lękowymi

Bandelow i wsp., 2010 [40]	
Populacja	873 osoby z rozpoznaniem GAD (kwetiapina XR 50 mg/d = 221, 150 mg/d = 218, paroksetyna = 217, placebo 217).
Interwencja w grupie badanej	QUE-XR w dawce 50 mg/d bądź 150 mg/d lub paroksetyna 20 mg/d (przez 8 tygodni).
Interwencja w grupie kontrolnej	Placebo.
Wyniki	Obniżenie poziomu lęku w skali HAM-A: placebo LSM (-12,3), QUE-XR 50 mg/d LSM (-13,95), $p < 0,05$ , QUE-XR 150 mg/d LSM (-15,96), $p < 0,001$ , paroksetyna LSM (-14,45), $p < 0,01$ . Większy odsetek remisji u pacjentów stosujących QUE-XR w dawce 150 mg/d (42,6%, $p < 0,01$ ) niż w grupach otrzymujących paroksetynę (38,8%, $p < 0,05$ ) czy placebo (27,2%).
Katzman i wsp., 2011 [35]	
Populacja	432 chorych z GAD (grupa badana: 216; grupa kontrolna: 216).
Interwencja w grupie badanej	Pacjenci otrzymywali 3 dawki kwetiapiny XR: 50 (26,4%), 150 (49,1%) oraz 300 mg/d (24,5%).
Interwencja w grupie kontrolnej	Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali jedynie placebo.
Wyniki	QUE-XR istotnie wydłużyła czas do nawrotu objawów lękowych w porównaniu z placebo (HR = 0,19; 95% CI = 0,12–0,31; $P < 0,001$ ). QUE-XR w istotny sposób zredukowała liczbę przerwanych terapii: 119 (55,1% placebo) i 54 (25,0% QUE-XR). Odsetek zgłaszanych objawów ubocznych w porównanych grupach był podobny: 51,9% (QUE-XR) i 51,4% (placebo).

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Merideth i wsp., 2012 [34]	
Populacja	854 osoby z GAD (placebo = 215, QUE-XR 150 mg/d = 219, 300 mg/d = 207, escitalopram = 213).
Interwencja w grupie badanej	Pacjenci otrzymywali przez okres 8 tygodni w zależności od randomizacji QUE-XR 150 mg/d, 300 mg/d lub escitalopram 10 mg/d.
Interwencja w grupie kontrolnej	Placebo.
Wyniki	Znacząca redukcja całkowitej punktacji w skali HAM-A w grupach otrzymujących escitalopram (-12,3, $p < 0,05$ ), kwetiapinę XR 150 mg/d (-13,9, $P < 0,001$ ) i 300 mg/d (-12,3, $p < 0,05$ ) w porównaniu z grupą placebo (-10,7).
Khan i wsp., 2013 [36]	
Populacja	409 chorych z GAD (grupa badawcza 209, grupa placebo 200).
Interwencja w grupie badanej	Pacjenci otrzymywali SSRI/SNRI + QUE-XR w dawce 150 mg/d lub 300 mg/d przez 8 tygodni.
Interwencja w grupie kontrolnej	Pacjenci otrzymywali SSRI/SNRI + placebo przez 8 tygodni.
Wyniki	Nie zaobserwowano statystycznie istotnego zmniejszenia punktacji w skali HAM-A w grupie badawczej po 8 tygodniach badania (-10,74; $p = 0,079$ ). Redukcję punktacji w skali HAM-A w 1. (-6,43; $p < 0,001$ ) i 6. (-11,13; $p < 0,05$ ) tygodniu terapii. Po 8 tygodniach terapii w grupie badanej nie stwierdzono istotnej poprawy jakości życia (w porównaniu z placebo).

Wykaz skrótów: CI (confidence interval) – przedział ufności, GAD (generalized anxiety disorder) – zaburzenie lękowe uogólnione, HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) – skala lęku Hamiltona, HR (hazard ratio) – hazard względny, LSM (least squares method) – metoda najmniejszych kwadratów, QUE-XR – kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu, SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, SNRI (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors) – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

### Podsumowanie

W przedstawionym artykule zaprezentowano podsumowanie aktualnego stanu wiedzy o zastosowaniach QUE-XR u chorych z zaburzeniami psychicznymi. Pomimo licznych zalet QUE-XR przedstawione dane nie są wystarczające, aby jednoznacznie stwierdzić, czy lepiej stosować formę IR, czy XR kwetiapiny. Istnieje potrzeba prowadzenia bezpośrednich badań porównawczych tych postaci omawianego leku, obejmujących większe grupy uczestników. Nadal podstawowym klinicznym kryterium wyboru rodzaju preparatu kwetiapiny powinny być indywidualne preferencje pacjenta oraz wiedza i doświadczenie lekarza prowadzącego. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że nowoczesna psychiatria nie dąży tylko do usunięcia objawów psychopatologicznych, ale bierze sobie za cel poprawę jakości życia i funkcjonowania pacjentów także w trakcie remisji objawowej [41, 42], QUE-XR w związku z wygodą stosowania i równocześnie potwierdzoną skutecznością może przyczynić się do dalszej poprawy współpracy w leczeniu.

## Piśmiennictwo

1. Tyszkowska M, Podogrodzka M. *Stygmatyzacja na drodze zdrowienia w chorobach psychicznych – czynniki bezpośrednio związane z leczeniem psychiatrycznym*. Psychiatr. Pol. 2013; 47(6): 1011–1022.
2. Baldwin CM, Scott LJ. *Quetiapine extended release: in schizophrenia*. CNS Drugs 2009; 23(3): 261–269.
3. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M. i wsp. *Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews*. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 4: CD007768.
4. European Medicines Agency. Seroquel XR – Article 6(13) referral – Annex I, II, III, IV; 2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Seroquel\\_XR\\_6/WC500099193.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Seroquel_XR_6/WC500099193.pdf) [dostęp: 06.10.2014]
5. Seroquel XR (opis substancji). Med. Prakt.; <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=7652> [dostęp: 06.10.2014].
6. Peuskens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F. i wsp. *Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients*. Psychiatry 2007; 4(11): 34–50.
7. Moller HJ, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svensson O, Miller F. 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(2): 95–105.
8. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O. i wsp. *Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J. Clin. Psychiatry 2007; 68(6): 832–842.
9. Lindenmayer JP, Brown D, Liu S, Brecher M, Meulien D. *The efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in hospitalized patients with acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Psychopharmacol. Bull. 2008; 41(3): 11–35.
10. Peuskens J, Trivedi JK, Brecher M, Miller F, Study I. *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. Loebel A, Cucchiario J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. *Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study*. Schizophr. Res. 2013; 147(1): 95–102.
12. Naber D, Peuskens J, Schwarzmann N, Goltz M, Kruger H, Lambert M. i wsp. *Subjective well-being in schizophrenia: a randomised controlled open-label 12-month non-inferiority study comparing quetiapine XR with risperidone (RECOVER)*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2013; 23(10): 1257–1269.
13. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiario J, Maruff P, Loebel A. *Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2013; 23(11): 1373–1382.
14. Loebel A, Cucchiario J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali AH. i wsp. *Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial*. Schizophr. Res. 2013; 145(1–3): 101–109.

15. Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, Eggens I, Huizar K, Meulien D. i wsp. *Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia*. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24(1): 21–32.
16. Malhi GS, Bargh DM, McIntyre R, Gitlin M, Frye MA, Bauer M. i wsp. *Balanced efficacy, safety, and tolerability recommendations for the clinical management of bipolar disorder*. *Bipolar Disord.* 2012; 14(supl. 2): 1–21.
17. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M. 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): 1–44.
18. Rybakowski JK. *Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: current status of knowledge*. *CNS Drugs* 2013; 27(3): 165–173.
19. Riesenberga 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.
20. Cristancho MA, Thase ME. *The role of quetiapine extended release in the treatment of bipolar depression*. *Adv. Ther.* 2010; 27(11): 774–784.
21. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. *Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009; 33(2): 199–204.
22. Kim SJ, Lee YJ, Lee YJ, Cho SJ. *Effect of quetiapine XR on depressive symptoms and sleep quality compared with lithium in patients with bipolar depression*. *J. Affect. Disord.* 2014; 157: 33–40.
23. Sanford M, Keating GM. *Quetiapine: a review of its use in the management of bipolar depression*. *CNS Drugs* 2012; 26(5): 435–460.
24. 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.
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(1–2): 106–115.
26. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Hidalgo RB, Janavs J, McElroy SL, Amado D. i wsp. *Randomized, placebo-controlled trial of quetiapine XR and divalproex ER monotherapies in the treatment of the anxious bipolar patient*. *J. Affect. Disord.* 2013; 145(1): 83–94.
27. Gao K, Wu R, Kemp DE, Chen J, Karberg E, Conroy C. i wsp. *Efficacy and safety of quetiapine-XR as monotherapy or adjunctive therapy to a mood stabilizer in acute bipolar depression with generalized anxiety disorder and other comorbidities: a randomized, placebo-controlled trial*. *J. Clin. Psychiatry* 2014; 75(10): 1062–1068.
28. Pompili M, Rihmer Z, Gonda X, Serafini G, Sher L, Girardi P. *Early onset of action and sleep-improving effect are crucial in decreasing suicide risk: the role of quetiapine XR in the treatment of unipolar and bipolar depression*. *Riv. Psichiatr.* 2012; 47(6): 489–497.
29. Earley W, McIntyre A, Wang G, Raines S, Ericsson HA. *Double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder (MDD)*. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2008; 12(supl. 4): 332.
30. Katila H, Mezhebowski I, Mulroy A, Berggren L, Datto C, Erikson HA. i wsp. *Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine-fumarate (quetiapine XR) monotherapy in*

- elderly patients with major depressive disorder (MDD)*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2008; 18(supl. 4): 337.
31. Sanford M. *Quetiapine extended release: adjunctive treatment in major depressive disorder*. CNS Drugs 2011; 25(9): 803–813.
  32. 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.
  33. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. i wsp. *Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders*. BMC Psychiatry 2014; 14(supl. 1): S1.
  34. Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. *Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo controlled and active-controlled study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2012; 27(1): 40–54.
  35. Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, Olausson B, Liu S, Eriksson H. *Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2011; 26(1): 11–24.
  36. Khan A, Atkinson S, Mezhebovsky I, She F, Leathers T, Pathak S. *Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in patients with generalized anxiety disorder and a history of inadequate treatment response: a randomized, double-blind study*. Ann. Clin. Psychiatry 2013; 25(4): E7–E22.
  37. Endicott J, Svendsater H, Locklear JC. *Effects of once-daily extended release quetiapine fumarate on patient-reported outcomes in patients with generalized anxiety disorder*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2012; 8: 301–311.
  38. Depping AM, Komossa K, Kissling W, Leucht S. *Second-generation antipsychotics for anxiety disorders*. Cochrane Database Syst. Rev. 2010(12): CD008120.
  39. LaLonde CD, Van Lieshout RJ. *Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis*. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31(3): 326–333.
  40. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggers I, Liu S. i wsp. *Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010; 13(3): 305–320.
  41. Górna K, Jaracz K, Jaracz J, Kiejda J, Grabowska-Fudala B, Rybakowski J. *Funkcjonowanie społeczne i jakość życia u chorych na schizofrenię – zależność z remisją objawową i czasem trwania choroby*. Psychiatr. Pol. 2014; 48(2): 277–288.
  42. Tyszkowska M, Jarema M. *Między zdrowiem a schizofrenią*. Psychiatr. Pol. 2013; 47(4): 587–597.

Adres: Rafał Jaeschke  
Zakład Zaburzeń Afektywnych  
Katedra Psychiatrii UJ CM  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21a

Otrzymano: 22.10.2014

Zrecenzowano: 13.11.2014

Przyjęto do druku: 20.11.2014