

Critical remarks to Agnieszka Piróg-Balcerzak's, Bogusław Habrat's, Paweł Mierzejewski's. Niewłaściwe używanie i nadużywanie kwetiapiny. *Psychiatria Polska* 2015; 49 (1): 81–93

List polemiczny w sprawie artykułu Agnieszki Piróg-Balcerzak, Bogusława Habrata, Pawła Mierzejewskiego. *Niewłaściwe używanie i nadużywanie kwetiapiny. Psychiatria Polska* 2015; 49 (1): 81–93

Marek Zielinski, Piotr Sobol-Kołodziejczyk

Summary of the article of Agnieszka Piróg-Balcerzak, Bogusław Habrat, Paweł Mierzejewski. *Niewłaściwe używanie i nadużywanie kwetiapiny* [Misuse and abuse of quetiapine]. *Psychiatria Polska* 2015; 49 (1): 81–93:

Quetiapine (quetiapinum) is an atypical antipsychotic commonly used in psychiatry, often for symptomatic treatment of a number of mental disorders. One of the reasons for using it is the alleviation of clinical symptoms caused by the use of various psychoactive substances. The article shows and discusses reports on misuse of quetiapine, its abuse, and even psychiatric addiction as symptoms similar to those of what is known as the discontinuation syndrome, often related to withdrawal

syndrome occurring with addictions. Most of the cited reports concern men – in particular those with a history of addiction to other psychoactive substances, with personality disorders or those who are in conflict with the law. Therefore, clinicians should be alert when they prescribe quetiapine to such patients. The article discusses potential mechanisms responsible for quetiapine abuse, which is most probably related to sedative and anxiolytic activity, that results in stimulation. Thus, the similarity to the H1 receptor and antihistamine agents results in satisfying action (cf. p. 81).

Critical remarks to the article

1. Critical analysis of the article, which title was given in the heading herein, should be started with an explanation of the phenomenon called paradox of induction, which states that based on individual cases observed, general statements are proposed. Hence, colloquially speaking, this process of reasoning goes from the specific to the general. Therefore, it is unclear why A. Piróg-Balcerzak *et al.*, by referring to numerous cases (mainly Anglo-Saxon) of individual (improper) use, abuse or addiction to commonly used in psychiatry active substance quetiapine, adjudicate on some of its properties, and therefore report some



Received 17.05.2017
Accepted 25.09.2017

AFFILIATION / AFILIACJA

Daimler und Benz Stiftung, Ladenburg, Niemcy

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek Zielinski
ul. A. Asnyka 9, skr. poczt. 636, 35-001 Rzeszów
phone: 0048510210887, email: mrziel@o2.pl

(although not entirely clear) general postulates that refer to the majority of people with behavioural or mental disorders that have contact with it, which is clearly a methodological error.

2. An additional difficulty is the fact that the substance in question was not analysed based on a representative statistical sample, which – as it seems – makes useless the remarks on selective individual cases that were cited.
3. Another allegation that can be made is that the authors' considerations concern a fairly wide spectrum of mental and behavioural disorders, mostly schizophrenia (F22), bipolar affective disorder (F31) and borderline personality disorder (F60.3), but no relationship was found between a particular mental or behavioural disorder and the use of the active substance in question.
4. In addition, the (postulated?) question of the classification of quetiapine in accordance with statutory list of narcotic drugs and psychotropic substances was not addressed. It is important, considering the fact that the article cites numerous examples of abuse of addiction to this substance.
5. It may be alarming that such approach to methods of administering quetiapine (primarily: orally, intravenously, intranasally – we observed several clinical studies that question intranasal administration of high doses of quetiapine, i.e. 300–600 mg at once; moreover, we are aware of cases of taking quetiapine tablets at a daily dose exceeding 900 mg without diagnosing addiction to this active substance) and its use with other CNS agents is highly unethical because of the reason alone that the content presentation of A. Piróg-Balcerzak *et al.* is actually a guide to 'a young addict,' which was written in an accessible for the latter Polish language.
6. It is worth noticing that the authors forget, while citing other authors, that e.g. the powdered substance in question could also be administered rectally, inhaled or by rubbing it into gums.
7. Setting this issue aside, there is an immediate problem of a methodological nature, because it is impossible to explain what the fundamental thesis that motivated A. Piróg-Balcerzak *et al.* to write this somewhat chaotic text is.
8. It would be fair to ascertain whether the quoted observations made by the authors cited by A. Piróg-Balcerzak *et al.* on the effect of using quetiapine are highly correlated with the philosophical dispute on the appropriateness of naturalism or antinaturalism in psychiatry as they determine whether pharmacological treatment, especially for mental disorders, is sufficient or whether it is necessary to introduce other methods, e.g. psychotherapy. Open discussion in the subject matter literature proves that this is an important issue (see e.g. Andrzej Kapusta. *Szaleństwo i metoda: granice rozumienia w filozofii i psychiatrii [Madness and method: The limit of Understanding in Philosophy and Psychiatry]*. UMCS, Lublin, 2010: *passim*). It therefore can be argued that the authors are most likely unaware of the importance of this alternative.
9. Moving on to more specific issues, it would be important to ask how the relationship between using quetiapine and the concurrent use of other psychoactive substances was determined. In order to address this issue precisely, it is not enough to refer to elementary research, but a reflection on a higher level of abstraction is needed.
10. It is hard to ignore the fact that A. Piróg-Balcerzak *et al.* very freely use such terms as 'use,' 'abuse' or 'addiction' without specifying the meaning of these concepts. It is not only about semantics, because the way the authors presented the issue raises doubts on their understanding of the subject matter of the reference of these expressions. This issue is not clear when we consider the analyses made by Anna Konopka, Michał Wroński and Jerzy Samochowiec. *Możliwości medycyny w zakresie leczenia lęku – historia i współczesność [Medicine's options for treating anxiety – history and modernity]*. *Psychiatria* 2013; 10 (2): 55–62.
11. Quite similar is the issue of multiple and wrong use by A. Piróg-Balcerzak *et al.* of legal language concepts, such as 'prisoner,' 'imprisoned,' 'prison' and 'prison sentence' when discussing the cited clinical studies conducted in penal institutions. The authors incorrectly use, for example, the term 'prison sentence,' which is used only colloquially (it should be 'custodial sentence' or 'taken into police custody'); or when writing about a 'prisoner' (which is also colloquial), it is not known whether the authors mean a person 'imprisoned,' 'sentenced,' 'punished' or 'temporarily detained,' which might be relevant for making general conclusions.
12. In this context, the trivial simplifications made by the authors are not surprising. It is not true that quetiapine as an atypical antipsychotic has a clearly defined spectrum of action, which the authors either consciously or unconsciously postulate (it cannot be unequivocally stated based on the presentation of content).
13. Thus, the following – difficult, yet important – questions come to mind almost immediately: what are the interactions between certain amount of quetiapine and specific amount of e.g. alcohol (with the distinction for e.g. low-alcohol and high-alcohol) as a substance 'facilitating' the former psychoactive substance?
14. What is the amount of quetiapine in the form of tablets that is equivalent to the amount of quetiapine taken intravenously or intranasally, and how do they affect those who receive quetiapine in these last two forms?
15. What is the highest observed daily dose of quetiapine that is safe (considering the dose of prolonged-release quetiapine)?

16. What dependencies occur between using quetiapine and using other active substances used in psychiatry, e.g. lithium salt (lithium) or trazodone (trazodoni hydrochloridum)?
17. Why the half-life of intravenously or intranasally administered quetiapine was not explicitly stated?
18. What is the reason behind not addressing the issue of relationship between quetiapine and other neuroleptics – on the one hand, and between the former and other active substances that are not used in psychiatry – on the other hand?
19. What is the reason for the omission of atypical side effects that are associated with abnormal forms of using quetiapine (like irritation of the mucous membranes of the nose, or the possibility of contracting a virus, such as for example HIV)?
20. In the context of the aforementioned polemic comments, there is also the question of why the observations quoted by A. Piróg-Balcerzak *et al.* are only descriptive and inaccurate and, apart from that, they appear to be chosen in a rather selective and random way? Hence, they are exposed to the arbitrariness of the presented approach.
21. Formulation of this critical remark almost immediately prompts the questions of why the authors did not present their own clinical trials on the subject matter; it is well known that in such a case their analyses pose a dubious cognitive value.
22. Therefore in the context of the article, it is difficult to find any original solutions, not to mention the recapitulation of the conducted research, which would be a generalisation of the cited content.
23. In this regard, it is not surprising that A. Piróg-Balcerzak *et al.* did not base their work on clearly formulated methodology that would guide the discussion in question.
24. The way of formulating conclusions based on empirical evidence is also conspicuous because it is difficult to show significant finding of a general nature in the text.
25. Therefore, it is not becoming to even critically refer to numerous logic and linguistic mistakes or technical errors, among which the foreground would be an abstract written in poor or poorly translated and unacceptable English.
26. Trying to make an elementary summary, it is important to note that the text of A. Piróg-Balcerzak *et al.* is valuable only for one reason, i.e. without any doubt the discussion of certain clinical observations made in Anglo-Saxon language shows the complexity of issues related with quetiapine use, especially for non-medical purposes.
27. However, it would be highly desirable to make any reference to the results of observations obtained both by Polish outstanding figures of theoretical psychiatry (like Adam Bilikiewicz's research on psychoses) and practising clinicians in our country, which the authors forgot to do. Since those issues are basically not brought up, it may be considered as lack of research courage and inquisitiveness of authors to formulate own reflections and statements on the issues in question.
28. Furthermore, it is incomprehensible that the analyses undertaken by the authors are based on outdated literature. This is because only a few of the dozens of quoted papers were published within the last five years.

Streszczenie artykułu Agnieszki Piróg-Balcerzak, Bogusława Habrata, Pawła Mierzejewskiego. *Niewłaściwe używanie i nadużywanie kwetiapiny*. *Psychiatria Polska* 2015; 49 (1): 81–93:

Kwetiapina (*quetiapinum*) jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym zwykle stosowanym w psychiatrii, często w symptomatycznym leczeniu wielu zaburzeń umysłowych. Jednym z powodów jej stosowania jest łagodzenie objawów klinicznych powodowanych użyciem różnych substancji psychoaktywnych. W artykule prezentuje się i dyskutuje się doniesienia na temat niewłaściwego użycia kwetiapiny, jej nadużycia, a nawet psychicznego uzależnienia jako symptomów podobnych do tak zwanego syndromu zakończenia często powiązanego z syndromem wycofania się występującym w przypadku uzależnienia. Większość przytaczanych raportów dotyczy mężczyzn – w szczególności tych z historią uzależnienia od innej substancji psychoaktywnej, z zaburzeniami

osobowości oraz mającymi konflikt z prawem. Toteż klinicyści powinni być czujni wtedy, gdy przepisują kwetiapinę takim pacjentom. W artykule dyskutuje się potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za nadużywanie kwetiapiny, które jest zapewne związane z sedatywną i anksjolityczną aktywnością, w rezultacie której dochodzi do stymulacji bodźców. Zatem podobieństwo zarówno do receptora H1, jak i czynników antyhistaminowych powoduje działanie dające satysfakcję (por. s. 81).

Uwagi krytyczne do artykułu

1. Krytyczną analizę odnoszącą się do artykułu, którego tytuł został podany w nagłówku tego tekstu, warto rozpocząć od wyjaśnienia tak zwanego paradoksu indukcji, który polega na tym, że na podstawie pojedynczych zaobserwowanych przypadków wnioskuje się

- o własnościach ogólnych. Stąd kolokwialnie mówiąc: ten proces wnioskowania przebiega od szczegółu do ogółu. W związku z tym nie jest jasne, dlaczego A. Piróg-Balcerzak i wsp., powołując się na przywołane przez licznych autorów (głównie z kręgu anglosaskiego) jednostkowe przypadki (niewłaściwego) używania, nadużywania lub uzależnienia od powszechnie stosowanej w psychiatrii substancji czynnej o nazwie kwetiapina, orzekają zarazem o niektórych jej własnościach, a zatem zgłaszają pewne (choć nie do końca jasne) ogólne postulaty odnoszące się do większości osób z zaburzeniami zachowania lub osób zaburzonych psychicznie mających z nią styczność, co rzecz jasna stanowi błąd metodologiczny.
2. Dodatkową trudność rodzi fakt tego rodzaju, iż w kwestii omawianej substancji nie zostały podjęte analizy w oparciu o reprezentatywną próbę statystyczną, co czyni – jak się wydaje – mało przydatnymi spostrzeżenia na temat wybiórczych przypadków przez nich cytowanych.
 3. Kolejny zarzut, jaki można postawić autorom pracy, z którą piszący te słowa polemizują, polega na tym, że rozważania podjęte przez nich dotyczą dość szerokiego spektrum zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania, czyli przede wszystkim schizofrenii (F22), choroby afektywnej dwubiegunowej (F31) i osobowości chwiejnej emocjonalnie typu bordenline (F60.3). Nie dostrzeżono bowiem zależności występujących pomiędzy danym zaburzeniem psychicznym lub zaburzeniem zachowania a stosowaniem omawianej substancji czynnej.
 4. Ponadto nie odniesiono się do kwestii (postulowanej?) klasyfikacji kwetiapiny zgodnie z ustawowym wykazem środków odurzających i substancji psychotropowych. Jest to ważne w kontekście tego, że w artykule przytacza się wiele przykładów nadużywania lub uzależnienia od tej substancji.
 5. Może być zatrważające, iż takie, a nie inne ujęcie problematyki na temat sposobów podania kwetiapiny (przede wszystkim: doustnie, dożylnie, donosowo – piszący te słowa zaobserwowali kilka studiów klinicznych, które podają w wątpliwość donosowe przyjmowanie wysokich dawek kwetiapiny, czyli jednorazowo 300–600 mg; ponadto autorom tego tekstu znane są przypadki przyjmowania w tabletkach kwetiapiny w dawce dziennej powyżej 900 mg bez stwierdzenia uzależnienia od tej substancji czynnej) oraz jej przyjmowania z innymi substancjami działającymi na OUN jest wysoce nieetyczne, chociażby tylko z tego powodu, że prezentacja treści dokonana przez A. Piróg-Balcerzak i wsp. przypomina właściwie poradnik dla „młodego narkomana”, który został napisany przystępnym dla tego ostatniego językiem polskim.
 6. Zauważyć należy, że autorzy zapominają, cytując prace innych autorów, np. o tym, iż omawianą substancję sproszkowaną można by zapewne przyjąć także doodbytniczo, wziewnie lub przez wcieranie w dziąsła.
 7. Pomijając tę kwestię, niemal natychmiast rodzi się problem natury metodologicznej, ponieważ nie sposób jest wyjaśnić, jaka teza podstawowa przyświecała A. Piróg-Balcerzak i wsp. w trakcie pisania tego nieco chaotycznego tekstu.
 8. Wypadałoby określić, czy przytoczone obserwacje dokonane przez autorów cytowanych przez A. Piróg-Balcerzak i wsp. na temat skutków używania kwetiapiny są mocno skorelowane z filozoficznym sporem dotyczącym zasadności naturalizmu bądź antynaturalizmu w psychiatrii, ponieważ opozycje te rozstrzygają o tym, czy leczenie wyłącznie farmakologiczne, zwłaszcza zaburzeń psychicznych, jest wystarczające, czy też należy wprowadzić inne oddziaływania, na przykład psychoterapię. Prowadzone dyskusje w literaturze przedmiotu świadczą, że jest to zagadnienie ważne (zob. np. Andrzej Kapusta. Szaleństwo i metoda: granice rozumienia w filozofii i psychiatrii. UMCS, Lublin, 2010: *passim*). Można zatem stwierdzić, iż autorzy prawdopodobnie nie zdają sobie sprawy z doniosłości tej alternatywy.
 9. Przechodząc do kwestii bardziej szczegółowych, wypada zapytać o to, w jaki sposób w omawianym artykule został określony związek pomiędzy stosowaniem kwetiapiny i równoczesnym zażywaniem innych SPA. Aby precyzyjnie omówić ten problem, nie wystarczy odwołać się do elementarnych badań; potrzeba raczej refleksji na wyższym poziomie abstrakcji.
 10. Nie da się nie zauważyć, że A. Piróg-Balcerzak i wsp. nadzwyczaj swobodnie żonglują takimi terminami, jak: „używanie”, „nadużywanie” i „uzależnienie” – nie precyzując zarazem znaczenia tych pojęć. Nie jest to kwestia wyłącznie semantyczna, albowiem sposób postawienia sprawy przez autorów rodzi wątpliwość o zrozumienie przez nich problematyki przedmiotowej referencji tych wyrażen. Zagadnienie to nie jest jasne, gdy weźmie się pod uwagę analizy dokonane chociażby przez Annę Konopkę, Michała Wrońskiego i Jerzego Samochowca. *Możliwości medycyny w zakresie leczenia lęku – historia i współczesność*. Psychiatria 2013; 10 (2): 55–62.
 11. Niemal podobnie ma się sprawa w przypadku wielokrotnego, błędnego używania przez A. Piróg-Balcerzak i wsp. takich pojęć wziętych z języka prawnego, jak na przykład „więzień”, „uwięziony”, „więzienie”, „kara więzienia”, gdy omawiają oni przytaczane studia kliniczne przeprowadzone w zakładach karnych. Otóż autorzy niewłaściwie posługują się na przykład zwrotem „kara więzienia”, który jest pojęciem wyłącznie potocznie wygłaszanym (powinno być: „kara pozbawienia wolności” lub „umieszczenie w areszcie śledczym”); natomiast pisząc na przykład o „więźniu” (co jest sformułowaniem także potocznym) nie wiadomo, czy autorzy rozumieją pod nim „osadzonego”, „skazanego”, „ukaranego”, czy też „tymczasowo

- aresztowanego”, co mogłoby mieć znaczenie w prowadzeniu wniosków ogólnych.
12. W tym kontekście nie dziwią więc banalne uproszczenia dokonane przez autorów. Nie jest bowiem tak, iż kwetiapina jako atypowy lek przeciwpsychotyczny posiada wyraźnie określone spektrum działania, co świadomie bądź nieświadomie (na podstawie prezentacji treści nie można bowiem jednoznacznie tego ustalić) postulują autorzy.
 13. Tym samym niemal natychmiast przychodzą na myśl następujące trudne, a zarazem ważne pytania: jakie są interakcje pomiędzy pewną ilością przyjętej w kwetiapiny a określoną ilością na przykład spożytego alkoholu (z różnieniem na np. alkohole niskoprocentowe i wysokoprocentowe) jako substancji „wspomagającej” działanie tej pierwszej SPA?
 14. Jaka ilość kwetiapiny dozowanej w tabletkach jest równoważna ilości kwetiapiny przyjętej dożylnie lub donosowo, a także w jaki sposób oddziałują na osoby je przyjmujące te dwie ostatnie formy jej stosowania?
 15. Jaka jest bezpieczna najwyższa zaobserwowana dobową dawka zażytej kwetiapiny (biorąc pod uwagę dawkę kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu)?
 16. Jakie zależności występują pomiędzy stosowaniem kwetiapiny a używaniem innych substancji czynnych stosowanych w psychiatrii, na przykład soli litu (*lithium*) czy trazodonu (*trazodoni hydrochloridum*)?
 17. Dlaczego w sposób wyraźny nie został określony czas półtrwania kwetiapiny przyjętej dożylnie lub donosowo?
 18. Z jakiego powodu nie podjęto problematyki relacji zachodzących z jednej strony pomiędzy kwetiapiną a innymi neuroleptykami, z drugiej strony pomiędzy tą pierwszą a innymi substancjami czynnymi nieznanymi zastosowania w psychiatrii?
 19. Z jakiej przyczyny w artykule pomija się atypowe skutki uboczne, które towarzyszą nietypowym formom zażywaniu kwetiapiny (np. podrażnienie błon śluzowych nosa, możliwość zarażenia się wirusem, np. HIV)?
 20. W kontekście powyższych uwag polemicznych wygłaszanych przez piszących te słowa nasuwa się także pytanie o to, dlaczego obserwacje przytoczone przez A. Piróg-Balcerzak i wsp. mają charakter wyłącznie opisowy i są mało precyzyjne, a oprócz tego wydają się wybrane dość wybiórczo i przypadkowo? Stąd właśnie są one narażone na arbitralność zaprezentowanego ujęcia.
 21. Sformułowanie tej uwagi krytycznej niemal natychmiast wymusza pytanie o to, z jakiego powodu autorzy nie przedstawili własnych badań klinicznych dotyczących interesującego ich zagadnienia? Wiadomo przecież, że w takim przypadku ich analizy mają wątpliwą wartość poznawczą.
 22. Toteż w kontekście omawianego artykułu trudno stwierdzić o jakichkolwiek oryginalnych rozwiązaniach, nie wspominając o rekapitulacji przeprowadzonych badań, które byłoby uogólnieniem referowanych treści.
 23. W tym ujęciu nie dziwi nieoparcie się przez A. Piróg-Balcerzak i wsp. o wyraźnie sformułowaną metodologię lub metodykę przyświecającą prowadzonym rozważaniom.
 24. Razi także sposób formułowania wniosków na podstawie świadectw empirycznych, ponieważ w tekście trudno jest wskazać na istotne ustalenia o charakterze ogólnym.
 25. Zatem nie wypada nawet krytycznie odnieść się do licznych błędów logiczno-językowych oraz usterek technicznych, wśród których na pierwszy plan wysuwa się abstrakt napisany takim językiem angielskim, który jest nie do przyjęcia, chociażby tylko ze względu na spolszczenie tego języka obcego.
 26. Próbuując dokonać elementarnego podsumowania, wypada powiedzieć, że tekst pióra A. Piróg-Balcerzak i wsp. jest cenny wyłącznie z jednego powodu: bez wątpienia omówienie pewnych obserwacji klinicznych dokonanych w anglosaskim kręgu językowym ukazuje złożoność problematyki związanej ze stosowaniem kwetiapiny, zwłaszcza w celach pozamedycznych.
 27. Byłoby jednak bardzo pożądanym jakiegokolwiek odniesienie się do wyników obserwacji uzyskanych zarówno przez polskich koryfeuszy psychiatrii teoretycznej (np. badania Adama Bilikiewicza nad psychozami), jak i przez praktykujących klinicystów w naszym kraju, o czym autorzy zapominają. Jako że problematyka ta nie została w zasadzie podjęta, można to poczytywać zapewne jako brak odwagi badawczej i dociekliwości autorów co do formułowania własnych refleksji i rozstrzygnięć w sprawie podjętych przez nich zagadnień.
 28. Ponadto niezrozumiałe jest to, iż analizy podjęte przez autorów są oparte na mało aktualnym piśmiennictwie. Jest tak dlatego, że zaledwie kilka z kilkudziesięciu cytowanych prac pochodzi z ostatnich pięciu lat.

Conflict of interest and financial support not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this paper has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione

w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: MZ – core contribution to the concept and design of work (66%) / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy (66%); PS-K – secondary contribution in the concept and design of work (34%) / drugoplanowy wkład w koncepcję i projekt pracy (34%).