

Praca pogładowa Review

RAFAŁ JAESCHKE¹, MARCIN SIWEK^{1,2,3}, DOMINIKA DUDEK^{1,2,3}

Problem samobójstw w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

Suicidality in Bipolar Disorder

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

²Katedra Psychiatrii UJ CM w Krakowie

³Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

STRESZCZENIE

Duże ryzyko samobójcze w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (bipolar disorders – BD) jest poważnym problemem w psychiatrii. Zachowania suicydalne występują głównie u chorych na BD w trakcie epizodów depresyjnych lub mieszanych z dysforią. Wydaje się, że ryzyko samobójcze jest podobne w BD typu I i II.

Najskuteczniejszą metodą zapobiegania zachowaniom samobójczym w BD jest stosowanie właściwej farmakoterapii. Lekiem o uznanej skuteczności w zapobieganiu samobójstwom u chorych na BD jest węglan litu, wykazujący działanie przeciwsamobójcze niezależne od efektu normotymicznego. Wyniki porównań skuteczności przeciwsamobójczej litu i innych leków normotymicznych (walproinianów lub karbamazepiny) są niejednorodne. Pośrednie dane wskazują na skuteczność klozapiny, olanzapiny i kwetiapiny w zapobieganiu samobójstwom u chorych na BD. Wyniki badań kohortowych sugerują, że leki przeciwpsychotyczne mogą zwiększać ryzyko samobójcze w tej grupie pacjentów. Dane na temat zależności między stosowaniem leków przeciwdepresyjnych a tendencjami samobójczymi w BD są bardzo skąpe.

SUMMARY

Large suicide risk in course of BD is one of psychiatry's serious problems. Suicidal behaviors take place mainly during depressive or mixed dysphoric episodes. Suicidal risk seems to be similar in patients with BD type I or II.

Proper pharmacotherapy is the most effective way of reducing suicidal risk in BD. Lithium carbonate is the drug of established effectiveness in preventing suicides among the BD patients. Lithium's antisuicidal properties are independent from its mood stabilizing effects. Comparisons of antisuicidal effectiveness of lithium and other mood stabilizers (valproate or carbamazepine) bring mixed results. Indirect data suggest that clozapine, olanzapine and quetiapine might be effective in dealing with suicidal risk among the BD patients. On the contrary, results of longitudinal studies say that antipsychotic drugs might increase suicidal risk in this group of patients. Data concerning the relationship between antidepressants intake and suicidal tendencies in BD are scarce.

Słowa kluczowe: zaburzenie afektywne dwubiegunowe, samobójstwo, farmakoterapia

Key words: Bipolar disorder, suicide, pharmacotherapy

WPROWADZENIE

Chorzy z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (*bipolar disorder* – BD) obarczeni są szczególnie dużym ryzykiem samobójczym. W tej grupie pacjentów prawdopodobieństwo popełnienia samobójstwa jest 15-krotnie większe niż w populacji ogólnej, 25–

50% chorych podejmuje co najmniej jedną próbę samobójczą w ciągu życia (Baldessarini i wsp., 2006A), a 7–15% ginie śmiercią samobójczą (Malhi, 2009) (według Harris i Barraclough oraz Tondo i wsp. wskaźnik ten jest jeszcze większy i wynosi >23% – tabela 1.) (Harris i Barraclough, 1997; Tondo i wsp., 2003). Proporcja prób samobójczych do samobójstw

Tabela 1. Ryzyko samobójstwa w zaburzeniach psychicznych

Zaburzenie	Ryzyko względne	Wskaźnik samobójstw (% rocznie)	Ryzyko w ciągu całego życia (%)
BD	28	0,39	23,4
Ciężka MDD	21	0,29	17,4
Nadużywanie substancji psychoaktywnych	20	0,28	16,8
Ciężkie zaburzenia lękowe	11	0,15	9,0
Umiarkowana depresja	9	0,13	7,8
Schizofrenia	9	0,12	7,2
Zaburzenia osobowości	7	0,10	6,0
Choroba nowotworowa	2	0,03	1,8
Populacja ogólna	1	0,014	0,8

Na podstawie: Harris i Barraclough 1997, Tondo i wsp. 2003

dokonanych w BD wynosi 3–5:1 (w porównaniu z 10–20:1 w populacji ogólnej), co świadczy o tym, że chorzy na BD wykazują większą determinację w podejmowaniu prób samobójczych i sięgają po bardziej legalne środki niż osoby bez tego zaburzenia (Dudek, 2010; Datka i Siwek, 2002; Baldessarini, 2006A; Zalsman i wsp., 2006). Przeprowadzona przez Tondo i wsp. metaanaliza wyników 28 badań (w których uczestniczyło 21484 chorych) wykazała istnienie trendu w kierunku większego ryzyka zgonu w następstwie próby samobójczej u kobiet chorych na BD (standaryzowany współczynnik umieralności: 21,1; 95% CI: 15,4–26,7) w porównaniu z mężczyznami cierpiącymi na to zaburzenie (standaryzowany współczynnik umieralności: 14,9; 95% CI: 13,1–16,7), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (Tondo i wsp., 2003).

Zachowania suicydalne występują głównie u chorych na BD w trakcie epizodu depresyjnego (Bogdanowicz i wsp., 1980; Beręsewicz i wsp., 1986) lub mieszanego z dysforią. Ryzyko samobójcze podczas epizodu maniakalnego jest znacznie mniejsze. Próby samobójcze w trakcie epizodów hipomanii należą do rzadkości. Dane na temat zależności między prawdopodobieństwem popełnienia samobójstwa a BD o przebiegu z częstą zmianą faz (*rapid cycling*) są niejednoznaczne (Dudek 2010), choć Malhi i wsp. (2009) w wytycznych terapii BD swojego autorstwa twierdzą, że taki przebieg choroby wiąże się z istotnie większym ryzykiem podjęcia próby samobójczej. Pozostałe czynniki ryzyka samobójstwa w BD wymieniono w tabeli 2.

Wprawdzie często uważa się, że osoby z BD typu II obarczone są większym ryzykiem podjęcia próby samobójczej niż chorzy na BD typu I, to dane na ten temat są niejednoznaczne. Wyniki najnowszego prze-

glądu systematycznego z metaanalizą (obejmującego 24 badania na temat częstości prób samobójczych w BD typu II i 21 badań zawierających dane dotyczące tego zagadnienia w BD typu I lub II; do metaanalizy włączono 15 badań) świadczą o tym, że prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej w grupie

Tabela 2. Czynniki ryzyka podjęcia próby samobójczej przez chorych na BD

1. epizod depresyjny lub mieszany
2. próby samobójcze lub zachowania agresywne w wywiadzie
3. dodatni wywiad rodzinny w kierunku samobójstwa lub niedawne doświadczenie samobójstwa w najbliższym otoczeniu
4. pierwsze lata choroby
5. ciężkie i/lub częste epizody depresji w wywiadzie (% dni w ciągu ostatnich 2 lat, kiedy nastroj był obniżony)
6. epizod depresyjny jako pierwszy epizod choroby
7. nadużywanie substancji psychoaktywnych
8. poczucie beznadziei i cierpienia
9. aktualnie występujące stresory (utrata, separacja, kryzys finansowy, skandal)
10. dostęp do broni lub toksyn
11. impulsywność (ograniczony wpływ na ryzyko samobójcze w BD)
12. występowanie omamów nakazujących lub innych objawów psychotycznych albo nasilonego lęku
13. nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych
14. BD typu II (?)
15. przebieg BD typu rapid cycling (?)
16. czynniki ryzyka wczesnego podjęcia skutecznej próby samobójczej po epizodzie depresyjnym BD: dodatni wywiad rodzinny w kierunku samobójstwa, współwystępowanie zaburzenia osobowości typu borderline

Na podstawie: Dudek 2010, Malhi i wsp. 2009, Tondo i wsp. 2003, Keck i McElroy 2009, Galfalvy i wsp. 2006, Valtonen i wsp. 2006, Marangell i wsp. 2006

BD typu I jest podobne, jak w grupie BD typu II (OR: 1,21; 95% CI: 0,98–1,48). Mimo tej konstatacji autorzy przywoływanej pracy zwracają uwagę na konieczność zachowania szczególnej ostrożności w przypadku chorych na BD typu II, gdyż podejmowane przez nie próby samobójcze niosą ze sobą istotnie większe ryzyko zgonu niż próby samobójcze podejmowane przez osoby z BD typu I (Novick i wsp., 2010).

Jakkolwiek dość wiele wiadomo na temat czynników ryzyka samobójstwa, to nasza wiedza na temat czynników protekcyjnych jest skąpa. Wydaje się, że wśród takich czynników znajdują się dobre relacje rodzinne, dostępność sieci wsparcia społecznego, liczna rodzina, silne przekonania religijne oraz ograniczanie dostępu do środków umożliwiających targnięcie się na życie (Rihmer, 2009).

Na szczególne podkreślenie zasługuje ogromna rola pracowników służby zdrowia w zapobieganiu samobójstwom. Trzeba pamiętać, że 75–80% ofiar samobójstw kontaktuje się z lekarzem co najmniej raz w ciągu roku przed śmiercią, a 20% w ciągu ostatniego tygodnia życia. 80% takich osób komunikuje swój zamiar bezpośrednio lub pośrednio (Dudek, 2010). Niestety, zaledwie 3–30% chorych na BD, którzy zdecydowali się na odebranie sobie życia, otrzymuje prawidłowe leczenie farmakologiczne. Ponieważ około dwie trzecie ofiar samobójstw umiera w wyniku pierwszej próby (niezależnie od tego, czy u osoby takiej występowały zaburzenia psychiczne), pacjenci z BD muszą być traktowani jako grupa szczególnego ryzyka, nawet jeśli wcześniej nie wykazywali zachowań samobójczych (Rihmer, 2007; Rihmer, 2009).

FARMAKOTERAPIA ZABURZENIA AFEKTYWNEGO DWUBIEGUNOWEGO A RYZYKO SAMOBÓJSTWA

Mówiąc o efektywności (*effectiveness*) farmakoterapii zaburzeń nastroju należy pamiętać, że nie zawsze jest ona równoznaczna ze zmniejszeniem ryzyka samobójczego (Yerevanian i wsp., 2007A).

Lekiem o uznanej skuteczności w zapobieganiu samobójstwom u chorych na BD jest węglan litu (Scho-du, 1998). Dowodem tego są wyniki metaanaliz przeprowadzonych przez Baldessarinię i wsp. (2006B) oraz Ciprianię i wsp. (2005), w myśl których ryzyko zachowań samobójczych lub samobójstwa dokonanego u osób przyjmujących lit jest 4–5-krotnie mniejsze niż u pacjentów z grupy kontrolnej (tabela 3.). Gonzalez-Pinto i wsp. (2006) wykazali również, że ryzyko samobójcze u osób nieregularnie przyjmujących ten lek jest ok. 5-krotnie większe niż u pacjentów z BD regularnie stosujących lit.

Uważa się, że istotą antysuicydalnego działania litu jest zmniejszenie nasilenia objawów epizodów depresyjnych lub mieszanych (z agitacją i dysforią). Może on również wykazywać swoiste działanie przeciwsamobójcze niezależne od efektu normotymicznego. Wśród jego składowych wymienia się zmniejszenie impulsywności oraz osłabianie zachowań agresywnych lub wrogich, prawdopodobnie mediowanych przez ośrodkowy układ serotonergiczny (Tondo i wsp., 2003).

W latach 90. XX wieku nastąpiło znaczne zmniejszenie zainteresowania stosowaniem litu na korzyść

Tabela 3. Wyniki metaanaliz dotyczących wpływu stosowania węglanu litu na ryzyko popełnienia samobójstwa przez chorych na BD

Badanie	Punkt końcowy	Ryzyko w grupie leczonej aktywnie	Ryzyko w grupie kontrolnej	RR lub OR (95% CI)	NNT (95% CI)
Baldessarini i wsp. (2006B)	zgon lub celowe samouszkodzenie	7/838	27/894	RR: 0,35 (0,18–0,71)	51 (40–114)
Cipriani i wsp. (2005) (lit vs placebo lub inny lek* stosowane u chorych na zaburzenia nastroju**)	samobójstwo	2/503	11/601	OR: 0,26 (0,09–0,77)	75 (61–241)
	samobójstwo lub zachowania autoagresywne	2/670	18/781	OR: 0,21 (0,08–0,50)	56 (48–88)
	zgon z dowolnej przyczyny	9/696	22/788	OR: 0,42 (0,21–0,87)	63 (46–283)

RR – ryzyko względne (relative risk)

OR – iloraz szans (odds ratio)

CI – przedział ufności (confidence interval)

NNT – number needed to treat (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu lub uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy)

* amitryptylina (3 badania), karbamazepina (9), sól semisodowa kwasu walproinowego (1), fluwoksamina (1), imipramina (3), lamotrygina (2), mianseryna (1), maprotylina (1), nortryptylina (1)

** depresja jednobiegunowa, BD (w tym o przebiegu typu rapid cycling), zaburzenie schizoaafektywne lub dystymia

leków przeciwpadaczkowych (mimo braku przekonujących danych naukowych uzasadniających tę zmianę). W USA w latach 1992–1996 liczba chorych leczonych ambulatoryjnie z użyciem litu zmalała o połowę, a w latach 1996–1999 sprzedaż walproinianów wzrosła trzykrotnie (Blanco i wsp., 2002). Wątpliwości wobec słuszności takiego podejścia terapeutycznego nasiliły się w 2003 r., kiedy to Goodwin i wsp. ogłosili wyniki badania, zgodnie z którymi skorygowane ryzyko (*adjusted risk*) śmierci samobójczej u osób przyjmujących sól semisodową kwasu walproinowego było 2,7 razy większe niż u chorych otrzymujących lit (w przypadku prób samobójczych niezakończonych zgonem ryzyko było 1,7 razy większe). Główną słabością tej analizy był jednak fakt, że część chorych równocześnie przyjmowała LPD; nie uwzględniono w niej również jakości współpracy w leczeniu (*adherence*) (Goodwin i wsp., 2003).

W 2007 r. Yerevanian i wsp. podjęli próbę udzielenia rzetelnej odpowiedzi na pytanie o różnice w skuteczności przeciw samobójczej litu i innych leków normotymicznych (LNT) – walproinianów lub karbamazepiny. Poddali oni analizie dane pochodzące od 405 chorych na BD, spośród których 192 otrzymywało inne niż lit LNT w monoterapii przez co najmniej 1 miesiąc. W czasie 3 lat obserwacji u osób stosujących inne LNT w monoterapii nie odnotowano samobójstw dokonanych ani prób samobójczych; 11 chorych poddano hospitalizacji z powodu myśli lub zamiarów samobójczych. Ryzyko hospitalizacji z tych przyczyn było podobne w grupach litu, soli semisodowej kwasu walproinowego i karbamazepiny ($p = 0,61$; warto zauważyć, że wyniki kilku innych badań wskazują na większą skuteczność litu niż karbamazepiny w zapobieganiu samobójstwom – p. artykuł

przeglądowy autorstwa Tondo i wsp. – 2003). Jednak w okresie pod ostawieniu leku obraz ten uległ dramatycznej zmianie: ryzyko wystąpienia próby samobójczej było 16 razy większe niż w okresie terapii LNT ($p = 0,0002$). Efekt ten był podobny w przypadku wszystkich analizowanych leków ($p = 0,38$) (Yerevanian i wsp., 2007A).

Cytowani autorzy wskazują na trzy możliwe interpretacje takich następstw odstawienia leków normotymicznych. Po pierwsze – wszystkie trzy badane leki wykazują właściwości ochronne przeciw zachowaniom samobójczym, a rezygnacja z ich stosowania odsłania prawdziwe ryzyko wystąpienia takich zachowań w przebiegu BD. Po drugie – gwałtowne zwiększenie tego ryzyka można traktować jako efekt „z odbicia” (*rebound phenomenon*). Wreszcie po trzecie – zarówno rezygnacja z leczenia, jak i zachowania samobójcze mogą być wyrazem braku nadziei chorego, a ujmując rzecz w kategoriach klinicznych: niepowodzenia terapeutycznego. Tak gwałtowne zwiększenie ryzyka samobójczego po odstawieniu leków normotymicznych może być składnikiem szerszego „zespołu odstawiennego”, jak również może ono posiadać swoiste podłoże neurobiologiczne. Jednocześnie Yerevanian i wsp. podkreślają ogromną rolę psychoedukacji w terapii BD, gdyż wielu chorych podejmuje – jakże brzemienne w skutkach – decyzję o przerwaniu terapii bez konsultacji z lekarzem, a często nawet nie informując go o tym (Yerevanian, 2007A).

Drugą (obok LNT) grupą leków znajdujących szerokie zastosowanie w terapii BD są leki przeciwpsychotyczne (LPP). LPP I generacji stosowano głównie u chorych z objawami ostrej manii lub z symptomami psychotycznymi ujawniającymi się w przebiegu BD (Yerevanian, 2007C). Bardziej zróżnicowane wska-

Tabela 4. Przyczyny umieralności w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

Przyczyna	Standaryzowany współczynnik umieralności	
	Mężczyźni	Kobiety
Samobójstwo	15,0	22,4
Gwałtowny zgon o nieustalonej przyczynie	10,3	14,2
Zabójstwo	5,0	2,3
Wypadek drogowy	4,4	3,2
Uzależnienia, otępienie	3,7	4,8
Zakażenie	3,4	2,4
Wypadek	3,3	4,0
Choroby układu oddechowego	3,1	3,2
Choroby serca	1,9	2,6
Choroby mózgowo-naczyniowe	1,9	2,0

Na podstawie: Ösby i wsp. 2001, Druss i wsp. 2001

zania pojawiły się wraz z wprowadzaniem na rynek kolejnych atypowych LPP.

Mimo ugruntowanego statusu tych leków w terapii BD, do niedawna niewiele było wiadomo na temat ich wpływu na ryzyko samobójcze. Pośrednie dane – pochodzące z badań prowadzonych wśród chorych na schizofrenię – sugerowały, że klozapina może skuteczniej zapobiegać występowaniu zachowań samobójczych niż olanzapina (Hennen i Baldessarini, 2005). Również Angst i wsp. (2005) wskazywali – na podstawie obserwacji 406 chorych z zaburzeniami afektywnymi – że klozapina może zmniejszać ryzyko samobójcze u pacjentów z BD, jednak problem ten wciąż nie został odpowiednio głęboko zbadany ze względu na fakt, iż klozapina stosowana jest głównie u chorych lekoopornych (Yerevanian, 2007C). W tym samym roku Calabrese i wsp. wykazali, że chorzy na depresję dwubiegunową, przyjmujący kwetiapinę, osiągają mniejsze wyniki w podskali myśli samobójczych skali depresji Montgomery-Asberg (MADRS) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (Calabrese i wsp., 2005). Do podobnych wniosków doszli Houston i wsp. (2006) w odniesieniu do olanzapiny stosowanej u chorych w trakcie epizodu mieszanego w przebiegu BD typu I. Z kolei autorzy badania STEP-BD odkryli, że u osób przyjmujących LPP II generacji myśli samobójcze występowały częściej niż u pacjentów niestosujących tych leków (26% vs 17%) (Goldberg i wsp., 2005).

W analizowanej przez siebie kohorcie Yerevanian i wsp. badali wpływ stosowania LPP na ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u chorych na BD. Pacjenci ci byli obserwowani przez okres 8 lat. Ponad połowa z nich otrzymywała LNT w monoterapii lub LPP w kombinacji z LNT. Wśród osób stosujących LPP przeważali chorzy na typ dwubiegunowy zaburzenia schizofrenicznego lub BD typu I. Wprawdzie w żadnej z badanych grup nie odnotowano samobójstw dokonanych, to zgromadzone wyniki wskazują, że łączne stosowanie LPP i LNT u chorych na BD wiązało się z 3–4-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych niż u osób otrzymujących LNT w monoterapii ($p = 0,0001$). Z kolei monoterapia LPP w porównaniu z monoterapią LNT wiązała się z niemal 10-krotnie większym ryzykiem takich zachowań ($p < 0,0001$). W liczbach bezwzględnych różnice te przedstawiały się następująco: największym ryzykiem hospitalizacji z powodu próby samobójczej obarczeni byli chorzy przyjmujący LPP w monoterapii (32,8/100 pacjentolat), najmniejszym – osoby leczone wyłącznie LNT (3,48/100 pacjentolat), a pacjenci otrzymujący terapię kombinowaną lokowali się pomiędzy tymi grupami (12,29/100 pacjentolat) (Yerevanian i wsp., 2007C).

Mimo tych uderzających wniosków, autorzy zwracają uwagę na kilka trudności interpretacyjnych. Po pierwsze – dużą część chorych otrzymujących LPP stanowiły osoby z zaburzeniem schizofrenicznym (21%, spośród których 32–54% otrzymywało LPP; zaledwie 11% pacjentów z tej grupy stosowało LNT w monoterapii). Fakt ten może oznaczać, że prawdopodobieństwo wystąpienia zachowań samobójczych w większym stopniu zależy od charakteru zaburzenia niż od przyjmowania (bądź nie) LPP. Nie wiadomo ponadto, do jakiego stopnia modyfikacja ryzyka samobójczego u chorych na BD w wyniku stosowania LPP zależy od wpływu tych leków na objawy psychotyczne i afektywne. Po wtóre – LPP są często włączane w odpowiedzi na pogorszenie się stanu klinicznego pacjenta z BD (w tym także w następstwie wystąpienia tendencji samobójczych). Dlatego też zachowania samobójcze mogą być przyczyną, a nie skutkiem zastosowania LPP. Wreszcie, nie należy dać się zwieść efektowi grupowemu leków. Potencjalnie duży wpływ LPP *en masse* na ryzyko samobójcze nie musi oznaczać, że wszystkie atypowe LPP niosą ze sobą podobne ryzyko. Problem ten wymaga jednak dalszych badań (Yerevanian i wsp., 2007C).

Na koniec warto poświęcić nieco uwagi jednemu z najbardziej kontrowersyjnych zagadnień terapii zaburzeń afektywnych, jakim jest wpływ LPD na ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych. Debata na ten temat toczy się od początku lat 90. XX wieku, tj. od momentu, gdy światło dzienne ujrzał opis serii 6 przypadków (pacjenci w wieku 19–60 lat), sugerujący istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia zachowań agresywnych (w tym samobójczych) u osób przyjmujących fluoksetynę (Teicher i wsp., 1990). Na podstawie wyników badań sugerujących, że selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) mogą nasilać ryzyko samobójcze u dzieci i młodzieży, FDA (2004 i 2007), brytyjski urząd Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA 2003) oraz European Medicines Evaluation Agency (EMEA 2005) zaleciły zachowanie szczególnej ostrożności w przepisywaniu tych leków dla pacjentów z tej grupy wiekowej (Möller i wsp., 2008). W kolejnych latach ukazały się jednak publikacje zmieniające ten obraz. Analiza przeprowadzona przez Simona i wsp. wykazała, że LPD nie zwiększają ryzyka samobójstwa niezależnie od wieku chorego (średni wiek 82285 uczestników badania wynosił 44 lata; zakres: 5–105 lat), gdyż największe ryzyko poważnej próby samobójczej zaobserwowano w ciągu miesiąca poprzedzającego rozpoczęcie leczenia. Wydaje się zatem, że ryzyko samobójcze jest funkcją choroby podstawowej, a nie

stosowania LPD (Simon i wsp., 2006). Wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez grono ekspertów World Psychiatric Association wskazują, że u chorych <25 r.ż. prawdopodobieństwo wystąpienia myśli samobójczych w następstwie stosowania SSRI jest niewielkie, a w miarę zbliżania się pacjentów do wieku 30–40 lat ryzyko to systematycznie zmniejsza się. Autorzy podkreślają, że ten potencjalny efekt niepożądany wykorzystywania LPD równoważony jest ich skutecznością w niwelowaniu objawów depresji, lęku (w tym także lęku panicznego), obsesyjno-kompulsyjnych oraz wynikających z nich tendencji samobójczych. Decyzję o włączeniu LPD za każdym razem powinien poprzedzać staranny bilans korzyści i ryzyka (Möller, 2008). Empirycznym potwierdzeniem niesłuszności obaw dotyczących stosowania LPD są dane pochodzące z 2007 r., wskazujące na coraz większą liczbę przypadków samobójstw wśród dzieci i nastolatków w USA, co zbiegło się w czasie z zaleceniem FDA nakazującym zachowanie szczególnej ostrożności w przepisywaniu tych leków ludziom młodym (Gibbons i wsp., 2007); z kolei w Wielkiej Brytanii nie odnotowano takiej tendencji (Wheeler i wsp., 2008). Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach tych nie przeprowadzono analizy wpływu stosowania LPD na ryzyko samobójcze w różnych grupach chorych. Nie można zatem wyciągać z nich wniosków na temat relacji między stosowaniem LPD a prawdopodobieństwem targnięcia się na własne życie przez osoby z BD. Obecnie dostępne dane na ten temat są bardzo skąpe.

Odpowiedź na pytanie o to, czy LPD zwiększają ryzyko samobójcze w przebiegu BD, dodatkowo utrudnia domniemany potencjał tych leków do wywołania zmiany fazy z depresyjnej w maniacką oraz prowokowania przebiegu typu *rapid cycling* (choć niewielka liczba badań z randomizacją dotyczących tego zagadnienia sprawia, że wpływ ten wciąż jest uważany za hipotetyczny – Licht i wsp., 2008). El-Mallakh i wsp. (2008) przedstawili możliwe wyjaśnienie zależności między powikłaniami stosowania LPD u chorych na BD: przebiegiem z szybką zmianą faz i zachowaniami samobójczymi. Jeśli założyć, że leki te przyczyniają się do wywoływania stanów mieszanych i depresji agitowanej, to związek ich stosowania ze zwiększeniem ryzyka samobójczego wydaje się mieć uzasadnienie. Ponadto Grunze sugeruje, że bardziej obciążone prawdopodobieństwem wystąpienia zachowań samobójczych mogą być osoby z temperamentem cyklotymicznym oraz z zaburzeniami osobowości, predysponującymi do podejmowania zachowań ryzykownych lub autoagresywnych (Grunze, 2008). Na podstawie przeprowadzonego przez siebie prze-

glądu publikacji McElroy i wsp. (2006) twierdzą, że jakkolwiek dane na temat wpływu LPD na ryzyko samobójcze w BD są niejednoznaczne, to wydaje się iż osoby w trakcie epizodu depresyjnego BD odnoszą korzyści z kombinowanej terapii z użyciem LPD i LNT.

Dane pochodzące z długoterminowych (Rihmer i Akiskal, 2006) i krótkoterminowych badań (Khan i wsp., 2003) istotnie różnią się między sobą: pierwsze z nich wskazują na to, że długotrwałe stosowanie LPD zmniejsza ryzyko zachowań samobójczych u chorych na BD; drugie prowadzą do przeciwnych wniosków. Definitywne zażegnanie tej dychotomii może być jednak bardzo trudne. Trudno bowiem wyobrazić sobie metodykę badań dostarczających wiarygodnych danych na ten temat. Po pierwsze – przeprowadzenie badania z grupą kontrolną w tym przypadku byłoby skrajnie nieetyczne. Po drugie – samobójstwo jest (na szczęście) zdarzeniem zbyt rzadkim, aby spełnić kryteria głównego punktu końcowego (tj. takiego, względem którego oblicza się moc statystyczną badania) (Grunze, 2008).

W retrospektywnej analizie kohorty 405 osób z BD Yerevanian i wsp. stwierdzili, że największym prawdopodobieństwem wystąpienia takich zachowań obarczeni są chorzy otrzymujący LPD w monoterapii (25,92 zdarzenia/100 pacjentolat), pośrednim – stosujący kombinowaną terapię z użyciem LPD i LNT (9,75/100 pacjentolat; rodzaj stosowanego LNT nie wpływał na wynik), a najmniejszym – przyjmujący LNT w monoterapii (3,48/100 pacjentolat) (Yerevanian i wsp., 2007B). Rezultat ten można interpretować jako potwierdzenie hipotezy, w myśl której wystąpienie tendencji samobójczych w przebiegu MDD może być markerem spektrum BD (Akiskal i Mallya, 1987). Ponadto uważa się, że próby samobójcze podejmowane przez adolescentów otrzymujących LPD mogą znamionować istnienie nierozpoznanego BD (co dobrze koresponduje z dwoma faktami głoszącymi, że BD często rozwija się wcześniej niż MDD, a wystąpienie epizodu depresyjnego w wieku przedpokwitaniowym jest czynnikiem ryzyka pojawienia się tego pierwszego zaburzenia, zwłaszcza w sytuacji dodatniego wywiadu rodzinnego). Autorzy wskazują, by zachować szczególną ostrożność w stosowaniu LPD u chorych w trakcie mieszanego epizodu depresyjnego (depresji agitowanej) (Yerevanian i wsp., 2007B).

Do odmiennych wniosków prowadzi analiza danych zebranych w ramach *Zurich cohort study* (obejmującego zarówno chorych na BD, jak i na depresję jednobiegunową). Wynika z niej, że długotrwałe stosowanie LPD w monoterapii albo w kombinacji z LPP,

jak też podawanie litu w połączeniu z LPD i/lub LPP istotnie zmniejszało ryzyko samobójcze (pomimo faktu, że u osób poddawanych farmakoterapii stwierdzano większe nasilenie objawów niż u chorych nieotrzymujących leków) (Angst i wsp., 2005).

PODSUMOWANIE

Zgromadzone dane wskazują, że chorzy z BD obarczeni są dużym ryzykiem samobójczym. Zachowania suicydalne najczęściej występują w trakcie epizodu depresyjnego lub mieszanego z dysforią. Mimo rozpowszechnionego przekonania o większym prawdopodobieństwie podjęcia próby samobójczej przez chorych na BD typu II wydaje się, że ryzyko to jest podobne w BD typu I i II. Lekiem o dowiedzionej skuteczności w zapobieganiu samobójstwom w przebiegu BD jest węglan litu (zmniejszający impulsywność oraz osłabiający zachowania agresywne lub wrogie). Wydaje się jednak, że również inne LNT (walproiniany lub karbamazepina) wykazują podobną skuteczność przeciw samobójczą. Odstawienie LNT wiąże się ze znacznym zwiększeniem ryzyka samobójczego. Dane dotyczące skuteczności przeciw suicydalnej LPP u chorych na BD są niejednoznaczne. Dostępnych jest bardzo niewiele wyników badań nad zależnością pomiędzy ryzykiem samobójczym a stosowaniem LPD przez tę grupę pacjentów.

Najważniejszym sposobem zapobiegania samobójstwom u osób z BD jest prawidłowe leczenie depresji i efektywna profilaktyka nawrotów epizodów chorobowych.

Powstanie niniejszej pracy nie było finansowane z grantów ani z innych źródeł.

PIŚMIENNICTWO

1. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 68–73.
2. Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 42–44 years' follow up. *Arch. Suicide Res.* 2005; 9: 279–300.
3. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: Risks and management, *CNS Spectr* 2006; 11: 465–471.
4. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review, *Bipolar Disord* 2006; 8: 625–639.
5. Beręsewicz M, Walecka W, Bogdanowicz E, Kalinowski A, Bidzińska E, Załuska M i wsp., Kliniczne i środowiskowe uwarunkowania samobójstw w chorobach afektywnych, *Psychiatr Pol* 1986; 20: 268–275.
6. Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA. Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists, *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1005–1010.
7. Bogdanowicz E, Kalinowski A, Pużyński S, Samobójstwo jako przyczyna zgonu chorych z zaburzeniami afektywnymi typu endogenego, *Psychiatr Pol* 1980; 14: 29–36.
8. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH 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.
9. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805–1819.
10. Datka W., Siwek M. Najgorsze rozwiązanie. Problematyka samobójstw. W: *Depresja. Wiedzieć, aby pomóc.* Dudek D, Zięba A (red.) Krakowskie Wydawnictwo Medyczne, Kraków, 2002; 149–158.
11. Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Quality of Medical Care and Excess Mortality in Older Patients with Mental Disorders. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58: 565–572.
12. Dudek D. Rozmowy o samobójstwie. W: *Psychoedukacja w praktyce lekarza psychiatry.* Heitzman J (red.), Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań, 2010; 136–147.
13. El-Mallakh RS, Ghaemi GS, Sagduyu K, Thase ME, Wisniewski RS, Nierenberg AA i wsp. Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (ACID) in STEP-BD patients. *J Affect Disord* 2008; 111: 372–377.
14. Galfalvy H, Oquendo MA, Carballo JJ, Sher L, Grunebaum MF, Burke A i wsp., Clinical predictors of suicidal acts after major depression in bipolar disorder: a prospective study, *Bipolar Disord* 2006; 8: 586–595.
15. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA i wsp. Early evidence of the effects of the regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1356–1363.
16. Goldberg JF, Allen MH, Miklowitz DA, Bowden CL, Endick CJ, Chessick CA i wsp. Suicidal ideation and pharmacotherapy among STEP-BD patients. *Psychiatr. Serv.* 2005; 1534–1540.
17. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, Purificación L, Ramírez F, Vieta E i wsp. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment, *Bipolar Disord* 2006; 8: 618–624.
18. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex, *JAMA* 2003; 290: 1467–1473.
19. Grunze HCR. Switching, Induction of Rapid Cycling, and Increased Suicidality With Antidepressants in Bipolar Patients: Fact of Overinterpretation?. *CNS Spectr* 2008; 13 (9): 790–795.
20. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis, *Br J Psychiatry* 1997; 170: 205–228.
21. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2005; 73: 139–145.
22. Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ, Tohen M, Baldessarini RJ. Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo-controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1246–1252.
23. Keck PE, McElroy SL. Treatment of Bipolar Disorder. W: *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology.* 4th Edition. Schatzberg AF, Nemeroff CB. (red.), American Psychiatric Publishing Inc., Washington D.C. – London, 2009; 1113–1133.

24. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 790–792.
25. Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J. Are antidepressants safe in treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 337–346.
26. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA i wsp. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 (Suppl. 439): 27–46.
27. Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, Wisniewski SR, Allen MH, Mithlowitz DJ i wsp., Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorder followed for up to 2 years. *Bipolar Disord* 2006; 8: 566–575.
28. McElroy SL, Kotwal R, Keneria R, Keck Jr PE, Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 596–617.
29. Möller HJ, Baldwin DS, Goodwin G, Kasper S, Okasha A, Stein DJ i wsp. Do SSRI or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (Suppl. 3): 3–23.
30. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2010; 12 (1): 1–9.
31. Ösby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess Mortality in Bipolar and Unipolar Disorders in Sweden. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58: 844–850.
32. Rihmer Z, Akiskal HS. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 2006; 94: 3–13.
33. Rihmer Z. Suicide and bipolar disorders. W: *Bipolar Depression: Molecular Neurobiology, Clinical Diagnosis and Pharmacotherapy*. Zarate CA, Manji HK (red.), Birkhäuser Verlag, Schwajcaria, 2009; 47–56.
34. Rihmer Z. Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20 (1): 17–22.
35. Rybakowski J, Jaracz J. *Leksykon manii i depresji*. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań, 2010.
36. Schou M. The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. *J Affect Disord* 1998; 50: 253–259.
37. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 41–47.
38. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 207–210.
39. Tondo L, Isacson G, Baldessarini RJ. Suicide Behaviour in Bipolar Disorder. Risk and Prevention. *CNS Drugs* 2003; 17 (7): 491–511.
40. Valtonen HM, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä ET. Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2006; 8: 576–585.
41. Wheeler BW, Gunnell D, Metcalfe C, Stephens P, Martin RM. The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: ecological study. *BMJ* 2008; 336: 542–545.
42. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J, Akiskal HS. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part 2: The impact of antidepressants. *J Affect Disord* 2007; 103 : 13–21.
43. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part 3: Impact of antipsychotics. *J Affect Disord* 2007; 103: 23–28.
44. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicide behavior. Part I: Lithium, divalproex and carbamazepine. *J Affect Disord* 2007; 103: 5–11.
45. Zalsman G, Braun M, Arendt M, Grunebaum MF, Sher L, Burke AK i wsp. A comparison of the medical lethality of suicide attempts in bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord* 2006; 8 (5 Pt 2): 558–565.

Adres korespondencyjny:

Rafał Jaeschke

Klinika Psychiatrii Dorosłych SU

ul. Kopernika 21A

31–501 Kraków

tel. (12) 424 87 28, fax (12) 424 87 45, e-mail: rafal.jaeschke@gmail.com
