

Mania indukowana lekami przeciwdepresyjnymi – charakterystyka zjawiska u dzieci i młodzieży

Mania induced by antidepressants – characteristics and specific phenomena in children and adolescents

Elżbieta Stawicka^{1,2}, Tomasz Wolańczyk²

¹ Pracownia Neurodiagnostyki,
Dziecięcy Szpital Kliniczny im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

² Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Wieków Rozwojowego

Summary

The phenomenon of drug-induced mania, i.e., a manic episode associated with the use of pharmacotherapy (in particular antidepressants) is well defined and described in groups of adult patients. The negative effect on the course of bipolar disorder has been confirmed. In the group of children and adolescents, this subject is still poorly known and rarely described because of controversies in diagnosing early-onset bipolar disorder. The authors present an overview of current research on this problem starting from case reports, through open studies to randomized trials. Because the results of studies are ambiguous, the main problems that hinder the formulation of objective conclusions and the most important directions for further research are also discussed. The authors also present current hypotheses on the phenomenon of drug-induced mania in children and adolescents to systematize knowledge on the subject and provide diagnostic help in everyday clinical work. In a group of children and adolescents, there is a need to differentiate the phenomenon of drug-induced mania depending on the basic disorder, because similarly to studies that concern adult patients this problem seems to occur more frequently in patients with bipolar disorder than in other psychiatric disorders. It seems that the diagnosis of drug-induced mania is possible in children and adolescents at the present stage of knowledge, however, the assessment of the prevalence of this phenomenon requires careful evaluation in further studies.

Słowa kluczowe: mania, leki przeciwdepresyjne, adolescent

Key words: mania, antidepressant agents, adolescent

Wstęp

Problem indukcji epizodów afektywnych, takich jak mania czy hipomania, oraz epizodów mieszanych związanych ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych jest tematem nie w pełni skategoryzowanym. Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi zawartymi w DSM-IV-TR [1] wystąpienie epizodu afektywnego indukowanego farmakologicznie wykluczało rozpoznanie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Natomiast w obecnie obowiązującej klasyfikacji DSM-5 [2], poza odrębną kategorią „Zaburzenie dwubiegunowe i pokrewne wywołane substancjami psychoaktywnymi lub lekami (*substance/medication induced bipolar and related disorder*)”, istnieje możliwość rozpoznania zaburzenia dwubiegunowego, jeżeli u pacjenta wystąpi pełnoobjawowy epizod manii lub hipomanii indukowanej farmakologicznie, który utrzymuje się poza okresem związanym z czasem biologicznego działania leku. Autorzy DSM-5 podkreślają zarazem, że takie rozpoznanie należy stawiać ostrożnie, biorąc pod uwagę fakt, że pojedyncze objawy manii, takie jak np. dysforia lub agitacja, mogą być efektem ubocznym działania samego leku przeciwdepresyjnego [3].

Na obecnym etapie rozwoju wiedzy wiadomo, że w populacji dorosłych pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym potwierdzony został negatywny wpływ leków przeciwdepresyjnych na indukcję epizodów maniakałnych, zwiększenie częstości nawrotów i promowanie tendencji do zmiany przebiegu choroby w przebieg ciągły, chroniczny, bez okresów normotymii [4]. Niekorzystny wpływ takiego leczenia może być również obserwowany nawet w wypadku stosowania leku przeciwdepresyjnego u pacjentów leczonych preparatami stabilizującymi nastroj [5].

W populacji dorosłych pacjentów z zaburzeniem afektywnym jednobiegunowym częstość występowania epizodu manii lub hipomanii polekowej oceniana jest na 8–20% [6, 7]. We współczesnych pracach znajdujemy wiele badań porównujących grupy pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową bez wywiadu manii polekowej z grupami pacjentów, u których taki epizod wystąpił, oraz pacjentami z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Okazuje się, że pod względem takich zmiennych, jak m.in. wywiad rodzinny w kierunku ChAD, obecność atypowych objawów depresji, wczesny początek choroby afektywnej jednobiegunowej (< 30 r.ż.), współwystępowanie objawów lękowych, zaburzeń osobowości typu borderline, liczba prób samobójczych, pacjenci z chorobą afektywną jednobiegunową znacząco różnią się od pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową z przeżytym epizodem manii indukowanej farmakologicznie. Natomiast wiele podobieństw łączy grupę pacjentów z wywiadem manii indukowanej z grupą pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym. Dlatego autorzy prac sugerują zakwalifikowanie tej grupy pacjentów do grupy pacjentów z rozpoznaniem spektrum zaburzenia dwubiegunowego lub zaburzenia dwubiegunowego niesklasyfikowanego (NOS). Epizody manii polekowej lub agitacji u pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym lub występowaniem cech opisanych powyżej uważane są przez niektórych autorów za predyktory ChAD [8]. Podobne opinie znajdujemy również w polskich pracach, np. we wnioskach z badania TRES-DEP [9].

Specyfika zjawiska manii indukowanej farmakologicznie u dzieci i młodzieży

Powyższe obserwacje spowodowały, że obecnie problem manii indukowanej farmakologicznie staje się ważnym obszarem badań w populacji dzieci i młodzieży. W ostatnich dziesięcioleciach nastąpił znaczący wzrost stosowania leków przeciwdepresyjnych, głównie z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w tej grupie pacjentów. W latach 1987–1996 w Stanach Zjednoczonych odnotowano trzykrotny wzrost stosowania tych leków u dzieci i siedmiokrotny w grupie adolescentów, przy czym trend ten utrzymuje się do dzisiaj. Jest to niewątpliwie związane ze zwiększeniem rozpoznawalności chorób afektywnych w tej grupie wiekowej. Wzrosła również liczba badań nad częstością i nasileniem działań niepożądanych, z uwzględnieniem zagrożeń wynikających z wpływu leczenia farmakologicznego na indukcję epizodów maniakałnych.

Szczególnie istotnym problemem w tej grupie wiekowej wydaje się różnicowanie manii polekowej z objawami opisywanymi jako grupa behawioralnych działań niepożądanych (głównie nadmiernej aktywacji) związanych ze stosowaniem leków z grupy SSRI (*Activation Cluster Adverse Events* – AC-AEs) [10]. Jest to zespół objawów charakteryzujący się zwiększoną ruchliwością, pobudzeniem, agitacją, nadmierną impulsywnością, nieodczuwaniem potrzeby odpoczynku, zaburzeniami snu przy jednoczesnym braku zmian nastroju i innych objawów zespołu maniakałnego. Według niektórych autorów występowanie objawów aktywacji, szczególnie u pacjentów w najmłodszych grupach wiekowych z obciążonym wywiadem rodzinnym, należy traktować jako czynnik ryzyka wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej [11].

Przegląd badań nad manią polekową w grupie dzieci i młodzieży

Badania typu studium przypadku

W publikacji Joseph i wsp. [12] dokonano metaanalizy dostępnych opisów przypadków manii indukowanej lekami przeciwdepresyjnymi u dzieci i młodzieży, w tym: 5 przypadków manii indukowanej citalopramem, 11 – fluoksetyną, 7 – paroksetyną, 5 – sertralina i 1 wenlafaksyną. Mediana czasu do wystąpienia epizodu maniakałnego wynosiła 21 dni (2–365 dni), długość trwania epizodów wynosiła zwykle poniżej 8 tygodni, chociaż w 4 przypadkach objawy były obecne nawet przez 5–12 miesięcy. Długość obserwacji wynosiła 2–52 tygodni (średnio 20 tyg.). U 21% pacjentów stwierdzono występowanie choroby afektywnej dwubiegunowej u najbliższych krewnych, u 45% wykazano brak obciążenia chorobami afektywnymi w rodzinach. Najczęściej stosowane interwencje to obniżenie dawki leku przeciwdepresyjnego (59%) i włączenie dodatkowo stabilizatora nastroju (38%). W wypadku większości chorych po obniżeniu dawki lub całkowitym odstawieniu leku przeciwdepresyjnego ich stan się poprawiał.

Pojedyncze przypadki manii indukowanej lekami przeciwdepresyjnymi opisywano także u pacjentów z innymi diagnozami: zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym (OCD) [13–15] czy zaburzeniami lękowymi [16]. Istnieją również opisy epizodów manii indukowanej substancjami innymi niż leki przeciwdepresyjne: metylofenidatem [17]

oraz atomoksetyną [18], które mają zastosowanie w leczeniu ADHD. Obserwacje te nie znalazły jednak potwierdzenia w badaniach na większych grupach. Przykładowo w badaniu Waxmonsky'ego i wsp. [19] 106 dzieci w wieku 5–12 lat zostało podzielonych na dwie grupy: (1) pacjentów z ADHD i (2) pacjentów z tzw. *Severe Mood Dysregulation* (SMD) według Ellen Leibenluft [20–23]. Obie grupy były leczone jednakowo za pomocą preparatów metylofenidatu. W obu grupach farmakoterapia okazała się skuteczna, miała wpływ na poprawę funkcjonowania, w tym również na redukcję objawów afektywnych mierzonych za pomocą skali YMRS (*Young Mania Rating Scale*). Podobnie w badaniu Dell'Angello i wsp. [24] nie obserwowano znamiennych różnic w częstotliwości występowania epizodu manii między grupami otrzymującymi atomoksetynę i placebo.

Wpływ farmakoterapii na przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej badany na większych grupach młodych pacjentów

W badaniu DelBello i wsp. [25] 71 adolescentów z chorobą afektywną dwubiegunową, hospitalizowanych z powodu epizodu maniakalnego bądź mieszanego, obserwowano przez rok po wypisie ze szpitala. Wykazano istotne skrócenie okresu remisji między epizodami afektywnymi przy leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi. W badaniu Faedda i wsp. [26] w grupie 69 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową epizod manii indukowanej odnotowano u połowy (35 pacjentów). Większość z nich (25 pacjentów) była leczona lekami przeciwdepresyjnymi (szczególnie z grupy SSRI), 8 osób przyjmowało substancje psychostymulujące, 1 – preparat kortykosteroidowy, a 1 karbamazepinę. Baumer i wsp. [27] opublikowali dane pochodzące z obserwacji przez średnio 1,4 roku grupy 52 dzieci i adolescentów z chorobą afektywną dwubiegunową bądź ryzykiem jej wystąpienia definiowanym jako obecność tego zaburzenia u jednego z rodziców. U połowy z nich obserwowano pogorszenie przebiegu aktualnego epizodu afektywnego lub indukcję epizodu maniakalnego po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych (w 80% z grupy SSRI). Również Biedermann i wsp. [28] opisują trzykrotnie częstsze występowanie epizodu maniakalnego u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową przyjmujących leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi SSRI.

Istnieją również prace, w których udowadnia się brak związku farmakoterapii z przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej u dzieci i młodzieży. W badaniu Soutullo i wsp. [29] wśród adolescentów hospitalizowanych z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej przeprowadzono wywiad ustrukturyzowany dotyczący doświadczeń związanych z dotychczasową farmakoterapią za pomocą leków przeciwdepresyjnych. Był on następnie weryfikowany na podstawie dostępnych danych na temat dotychczasowego przebiegu choroby danego pacjenta. W badaniu nie wykazano negatywnego wpływu leczenia przeciwdepresyjnego na przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej. Podobne wnioski wynikają z badania Pagano i wsp. [30] przeprowadzanego w grupie pacjentów ambulatoryjnych. Natomiast w pracy DelBello i wsp. [31] wykazano, że u pacjentów po przebytych epizodach depresji psychotycznej przyjmujących leki przeciwdepresyjne czterokrotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej obserwowano epizody maniakalne w okresie 2 lat obserwacji.

Wpływ farmakoterapii na indukcję epizodu maniakalnego u pacjentów z innymi niż choroba afektywna zaburzeniami psychicznymi

W badaniu Wilensa i wsp. [32] w grupie 82 pacjentów leczonych za pomocą leków z grupy SSRI z powodu zaburzenia afektywnego jednobiegunowego bądź zespołu obsesyjno-kompulsyjnego (OCD) epizod manii indukowanej obserwowano u 6% badanych. Z kolei badanie farmakoepidemiologiczne Martin i wsp. [33] miało na celu ocenę podatności na indukcję epizodu maniakalnego w zależności od wieku. Analizowano dane 87 920 pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu zaburzeń lękowych i afektywnych z wykluczeniem choroby afektywnej dwubiegunowej. Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy wiekowe: 5–10, 10–14 i 14–29 lat. Czas obserwacji wynosił średnio 41 tygodni. U 5,4% pacjentów obserwowano wystąpienie epizodu maniakalnego, z czego u połowy z nich po zastosowaniu leków z grupy SSRI. Wbrew wcześniejszym hipotezom najbardziej narażona na wystąpienie epizodu manii indukowanej okazała się grupa 10–14-latków.

Podsumowując powyższe badania, można stwierdzić, że w grupie dzieci i młodzieży istnieje potrzeba różnicowania zjawiska manii indukowanej w zależności od diagnozy pierwotnej, gdyż podobnie jak w badaniach u dorosłych wydaje się ono występować częściej u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową niż w innych zaburzeniach. Ponadto pomimo rozbieżności wyników samo zjawisko występowania manii indukowanej u dzieci i młodzieży raczej nie podlega dyskusjom na obecnym etapie rozwoju wiedzy, aczkolwiek określenie skali tego zjawiska wymaga dalszych badań.

Badania kliniczne

Istotnym źródłem wiedzy na interesujący nas temat są badania kliniczne oceniające skuteczność farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi u dzieci i młodzieży. Ze względu na charakter tych prac (randomizacja, podwójnie ślepa próba, odpowiednio dobrana grupa kontrolna) publikowane dane uważane są za rzetelne, a wnioski za najbardziej obiektywne. Badania te zawierają pośrednio informacje o indukcji epizodów maniakalnych, gdyż zostają one uwzględnione w grupie objawów niepożądanych. W niektórych badaniach objawy maniakalne oceniane były w kwestionariuszach oceniających nasilenie objawów niepożądanych, w innych były raportowane spontanicznie przez pacjentów bądź badaczy.

Największa liczba badań dotyczy skuteczności fluoksetyny w leczeniu dzieci i młodzieży, jest to również jeden z nielicznych leków z grupy SSRI dopuszczonych przez FDA (Food and Drug Administration) do leczenia epizodów depresyjnych w tej grupie wiekowej. Badanie TADS (*Treatment of Adolescent Depression Study*) [34, 35] dotyczyło adolescentów leczonych ambulatoryjnie z powodu umiarkowanego lub ciężkiego epizodu depresyjnego. Epizod manii polekowej obserwowano u 4 pacjentów (3,67%) z grupy leczonej wyłącznie fluoksetyną, u 1 pacjenta (0,93%) z grupy otrzymującej fluoksetynę oraz psychoterapię poznawczo-behawioralną (*Cognitive-Behavioral Therapy* – CBT), u 1 pacjenta (0,93%) z grupy otrzymującej placebo i u żadnego z pacjentów z grupy leczonych wyłącznie CBT. Emslie i wsp. [36] w swoich badaniach obserwowali epizod

manii polekowej u 6,25% pacjentów leczonych fluoksetyną w porównaniu z 2% w grupie placebo. Natomiast w analogicznym badaniu tej grupy z 2002 roku było to odpowiednio 0,92% w grupie leczonej i 0% w grupie placebo (różnica nieistotna statystycznie) [37].

W większości badań klinicznych oceniających skuteczność innych leków przeciwdepresyjnych epizod manii indukowanej nie jest uwzględniany w raportach działań niepożądanych, a jedynie opisywany po wystąpieniu spontanicznym. W badaniu oceniającym skuteczność leczenia fluwoksaminą u pacjentów z zaburzeniami lękowymi [38] lub paroksetyną [39] brak jest informacji o epizodach manii indukowanej. W badaniach nad skutecznością SSRI w leczeniu depresji: sertraliny [40–42] – nie raportowano tego typu powikłania, escitalopramu – 1 przypadek w grupie placebo [43], wenlafaksyny [44] (badanie TORDIA – *Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents*) – udokumentowano tylko 1 przypadek manii indukowanej.

Istnieją jednak również badania, w których wykazano związek farmakoterapii ze znacznie częstszą indukcją epizodu maniakalnego – np. Shirazi i wsp. [45] odnotowali objawy maniakalne u 16,7% pacjentów leczonych citalopramem z powodu zaburzenia depresyjnego.

Podstawowe nieścisłości utrudniające stawianie konkretnych wniosków i wyznaczanie kierunków dalszych badań w interesującej nas dziedzinie są złożone, a wymienia się wśród nich:

- ograniczoną liczbę badań,
- prawdopodobieństwo „stronniczości badań”,
- przewagę prac typu studium przypadku i badań otwartych,
- różnice w definiowaniu epizodu maniakalnego, stosowanie odmiennych kryteriów diagnostycznych w badaniach,
- raportowanie zjawiska manii polekowej na podstawie spontanicznych zgłoszeń pacjentów, zamiast ujęcia formalnego,
- porównywanie badań pacjentów z różnymi zaburzeniami psychicznymi (wydaje się, że niższy odsetek manii polekowej obserwujemy w badaniach pacjentów leczonych z innymi niż zaburzenia afektywne powodów – w związku z tym należałoby dokonać odrębnej analizy zjawiska manii polekowej u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne z innych przyczyn, bo być może etiologia tego zjawiska w obu grupach nie jest jednakowa),
- różnice w kryteriach doboru do grup w badaniach pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową (dostępne są wszakże badania, w których zastosowano narzędzia służące różnicowaniu choroby afektywnej dwubiegunowej z jednobiegunową, takie jak np. wyłączenie pacjentów z wywiadem sugerującym ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej).

Joseph i wsp. [12] usystematyzowali wiedzę na temat zjawiska manii indukowanej, dokonali podziału etiologicznego, przedstawiając 7 hipotez pogrupowanych w 3 główne bloki:

- I. Efekt jatrogenny:
 1. Hipoteza „roznieczenia” (*Ignition hypothesis*).
 2. Hipoteza „napiętnowania” (*Scar hypothesis*).
 3. Mania jako efekt uboczny farmakoterapii (*Sideeffect hypothesis*).
- II. Błędna ocena naturalnego przebiegu ChAD:
 1. Hipoteza nadmiernej „czujności” klinicystów (*Vigilance hypothesis*).
 2. Hipoteza nieprawidłowej oceny naturalnego przebiegu ChAD (*Medication as irrelevant hypothesis*).
- III. Błąd diagnostyczny:
 1. Hipoteza „fałszywego alarmu” (*Falsealarms hypothesis*).
 2. Hipoteza błędu diagnostycznego (*Bipolar depression hypothesis*).

Dla każdego z modeli teoretycznych autorzy określili:

- Potencjalny udział klinicysty w indukcji epizodu maniakalnego. W niektórych modelach uwzględnione zostały potencjalne błędy w myśleniu diagnosty doprowadzające do rozpoznania epizodu maniakalnego.
- Poziom „prowokacyjności” danego modelu, czyli stopień jego popularności i kontrowersyjności czy atrakcyjności medialnej. Wbrew pozorom nie jest on równy prawdopodobieństwu konkretnej hipotezy opartemu na dowodach naukowych. Można raczej powiedzieć, że dyskusyjność danej hipotezy wynika z poziomu zakładanego „szkodzenia” pacjentowi za sprawą interwencji medycznych. Modele najbardziej kontrowersyjne to te, w których zakłada się najbardziej (a zwłaszcza nieodwracalnie) obarczające pacjenta efekty jatrogenne lub podważa diagnozę manii indukowanej jako nieadekwatną w stosunku do występujących u pacjenta objawów.
- Potencjalne prawdopodobieństwo ustalane na podstawie dostępnych dowodów naukowych w subiektywnej ocenie autorów.

1. Hipoteza „roznieczenia” (*Ignition hypothesis*)

Hipoteza zakłada wpływ farmakoterapii jako „czynnika spustowego” w indukcji epizodów maniakalnych u pacjentów z biologiczną wrażliwością wynikającą z genetycznie uwarunkowanej podatności na indukcję zaburzeń afektywnych. Hipoteza ta tłumaczy co najmniej 40-krotny wzrost rozpoznawalności choroby afektywnej dwubiegunowej w Stanach Zjednoczonych Ameryki jako efekt wzrostu zastosowania leków przeciwdepresyjnych w populacji.

Potencjalna rola diagnosty: destabilizacja pacjenta po zastosowaniu leku, którego użycie było uzasadnione charakterem dolegliwości pacjenta.

Hipoteza jest uważana za wysoce atrakcyjną, jest szeroko dyskutowana, natomiast nie ma ewidentnych dowodów naukowych przemawiających za jej słusnością. Potwierdzeniem mogłyby się okazać wyniki badań farmakogenetycznych wykazujących związek między informacją genetyczną a ubocznymi efektami farmakoterapii.

2. Hipoteza „napiętnowania” (*Scar hypothesis*)

Hipoteza zakłada wpływ farmakoterapii na wywołanie trwałych, szkodliwych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentów bez obciążenia biologicznego.

Potencjalny udział diagnosty: farmakologiczne uwrażliwienie pacjenta na chorobę afektywną dwubiegunową.

Hipoteza jest uważana za najbardziej kontrowersyjną i dyskusyjną ze względu na największy wpływ zastosowanej farmakoterapii na dalsze funkcjonowanie pacjenta (skutkuje „wywołaniem stałych, negatywnych zmian w dotychczas zdrowym mózgu” [12, s. 4].

Jak dotąd nie znajdujemy badań potwierdzających jej prawdopodobieństwo, istnieje natomiast wiele argumentów przemawiających przeciw tej hipotezie. Mało prawdopodobna wydaje się chociażby możliwość wywołania przewlekłych i trwałych zmian ośrodkowego układu nerwowego po krótkiej, jednorazowej ekspozycji na lek w świetle obecnej wiedzy na temat zdolności zmian regeneracyjnych, adaptacyjnych i plastyczności mózgu.

3. Mania jako efekt uboczny farmakoterapii (*Sideeffect hypothesis*)

Hipoteza traktująca epizod manii polekowej jako jeden z objawów niepożądanych związanych z farmakoterapią, a nie jako „prawdziwy epizod afektywny”.

Potencjalny błąd diagnosty: rozpoznanie epizodu afektywnego zamiast zaklasyfikowania objawów pacjenta do grupy działań niepożądanych.

Hipoteza zgodna z kryteriami diagnostycznymi zawartymi w klasyfikacji DSM-IV-TR, w której rozpoznanie: „Mania indukowana przez substancje” znajduje się wśród diagnoz związanych z objawami ubocznymi farmakoterapii, a nie w grupie zaburzeń afektywnych.

Hipoteza ta nie jest postrzegana jako atrakcyjna medialnie, ponieważ stanowi niewielkie zagrożenie dla pacjenta. Szkodliwość farmakoterapii rozumiana jest tutaj jako efekt krótkoterminowy, ograniczony w czasie i niepozostawiający szczególnie negatywnych konsekwencji dla chorego. Prawdopodobieństwo tej hipotezy pozostaje trudne do określenia. W celu jej potwierdzenia wymagane byłyby dalsze badania wykazujące różnice w patofizjologii i przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej w porównaniu z epizodami manii indukowanej farmakologicznie.

4. Hipoteza nadmiernej „czujności” klinicystów (*Vigilance hypothesis*)

Hipoteza zakłada nadrozpoznawalność epizodów manii polekowej wynikającą z nadmiernej wrażliwości, „czujności” klinicystów w dostrzeganiu charakterystycznych cech epizodu maniakalnego oraz zwiększonej kontroli i szczególnie uważnego monitoringu objawów afektywnych w badaniach naukowych.

Potencjalny błąd diagnosty: przecenianie częstości występowania epizodów manii indukowanej, stroniczość w badaniach.

Autorzy podkreślają medialną atrakcyjność tematu zaburzeń afektywnych u dzieci i młodzieży, co wiąże się z dążeniami do opublikowania opisu każdego zdiagnozowanego przypadku manii indukowanej.

Hipoteza ta jest oceniana nisko, gdyż stanowi ona niewątpliwie krytykę wymierzoną w autorów badań. Jednocześnie wydaje się hipotezą prawdopodobną. W badaniach na większych grupach pacjentów częstość występowania epizodów manii polekowej jest znacznie niższa, niż wynikałoby z prac typu studium przypadku.

5. Hipoteza nieprawidłowej oceny naturalnego przebiegu ChAD (*Medication as irrelevant hypothesis*)

Hipoteza definiuje epizod manii indukowanej jako nieadekwatną diagnozę wynikającą z nieprawidłowej interpretacji naturalnego przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Potencjalny błąd diagnosty: wiązanie objawów z zastosowaniem farmakoterapii.

Stopień atrakcyjności hipotezy oceniany jest nisko, głównie ze względu na niewielkie szkody dla pacjenta. Hipoteza ta niejako zdejmuje odpowiedzialność z klinicysty za jatrogenne wywołanie epizodu afektywnego. Prawdopodobieństwo tej hipotezy autorzy oceniają wysoko, jednak podkreślają brak obiektywnych dowodów i potrzebę dalszych badań.

6. Hipoteza „fałszywego alarmu” (*Falsealarms hypothesis*)

Hipoteza ta, podobnie jak poprzednia, zakłada błąd diagnosty polegający na dokonaniu nieprawidłowej interpretacji tym razem objawów innych zaburzeń jako epizodu maniakałnego. Ten błąd może wynikać m.in. z trudności różnicowania epizodu manii polekowej z innymi efektami behawioralnymi związanymi z leczeniem antydepresyjnym. Może być to również nieprawidłowa interpretacja zmiany funkcjonowania po skutecznym leczeniu antydepresyjnym. Prawdopodobieństwo hipotezy oceniane jest nisko, podobnie jak poziom prowokacyjności.

7. Hipoteza błędu diagnostycznego (*Bipolar depression hypothesis*)

Błąd diagnostyczny stanowiący podstawę tej hipotezy polega na nieprawidłowym sklasyfikowaniu objawów depresyjnych do grupy objawów choroby afektywnej jednobiegunowej i w konsekwencji zakwalifikowaniu objawów maniakałnych jako manii indukowanej farmakologicznie.

Postulowany błąd diagnosty jest analogiczny jak w hipotezie 5.

Atrakcyjność medialna tej hipotezy oceniana jest jako wysoka, prawdopodobieństwo również, co potwierdzają dane na temat podobnej manifestacji klinicznej pierwszego epizodu afektywnego w obu głównych zaburzeniach nastroju.

Podsumowanie

Badania u dorosłych pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym potwierdzają negatywny wpływ leków przeciwdepresyjnych na indukcję epizodów maniakałnych. W grupie dzieci i młodzieży zjawisko manii indukowanej farmakologicznie jest słabo poznane i opisywane stosunkowo od niedawna ze względu na problemy i kontrowersje wokół diagnozy choroby afektywnej dwubiegunowej o wczesnym początku. Należy jednak pamiętać o dowiedzionej skuteczności leków przeciwdepresyjnych również w grupie dzieci i młodzieży na poziomie znacznie przewyższającym ewentualne ryzyko indukcji epizodu maniakałnego.

Fakt, że epizod manii indukowanej nie występuje we wszystkich grupach pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, podważa założenie, że jest to jedynie objaw niepożądaný. Wydaje się raczej, że pacjenci, u których zaobserwowano objawy manii polekowej, są grupą szczególnie wrażliwą i narażoną na wystąpienie choroby afektywnej dwubiegunowej. Bardzo ważnym obszarem dalszych badań wydaje się zatem prospektyw-

na ocenę młodych chorych z przebyłym epizodem manii polekowej umożliwiającą uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy objawy manii polekowej są konsekwencją leczenia, czy czynnikiem ryzyka dla choroby afektywnej dwubiegunowej, czy może jednym i drugim.

Piśmiennictwo

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., text rev. Washington, DC: APA; 2000.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC: APA; 2013.
3. Terao T, Tanaka T. *Antidepressant-induced mania or hypomania in DSM-5*. *Psychopharmacology (Berl.)* 2014; 231(1): 315.
4. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. *Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: A controversy revisited*. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152(8): 1130–1138.
5. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, Vázquez GH, Marangoni C, Serra G, Tondo L. *Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review*. *J. Affect. Disord.* 2013; 148(1): 129–135.
6. Dumlu K, Orhon Z, Özerdem A, Tural U, Ulaş H, Tunca Z. *Treatment induced manic switch in the course of unipolar depression can predict bipolarity: Cluster analysis based evidence*. *J. Affect. Disord.* 2011; 134(1–3): 91–101.
7. Barbutia M, Pacchiarotti I, Vieta E, Azorin JM, Angst J, Bowden CL i wsp.; BRIDGE-II-Mix Study Group. *Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study*. *J. Affect. Disord.* 2017; 219: 187–192.
8. Iwanami T, Maeshima H, Baba H, Satomura E, Namekawa Y, Shimano T i wsp. *Psychomotor agitation in major depressive disorder is a predictive factor of mood-switching*. *J. Affect. Disord.* 2015; 170: 185–189.
9. Rybakowski JK. *Bipolarity and inadequate response to antidepressant drugs: Clinical and psychopharmacological perspective*. *J. Affect. Disord.* 2012; 136(1–2): e13–e19.
10. Safer DJ, Zito JM. *Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: Children versus adolescents*. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2006; 16(1–2): 159–169.
11. Luft M, Lamy M, DelBello MP, McNamara RK, Strawn JR. *Antidepressant-induced activation in children and adolescents: Risk, recognition and management*. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 2018; 48(2): 50–62.
12. Joseph MF, Youngstrom EA, Soares JC. *Antidepressant-coincident mania in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors*. *Future Neurol.* 2009; 4(1): 87–102.
13. Go FS, Malley EE, Birmaher B, Rosenberg DR. *Manic behaviors associated with fluoxetine in three 12 – to 18-year-olds with obsessive-compulsive disorder*. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1998; 8(1): 73–80.
14. Berk M, Koopowitz LF, Szabo CP. *Antidepressant induced mania in obsessive compulsive disorder*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996; 6(1): 9–11.
15. Vieta E, Bernardo M. *Antidepressant-induced mania in obsessive-compulsive disorder*. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149(9): 1282–1283.

16. Kul M, Kilincaslan A, Yumru M, Kandemir H, Adaletli H, Ceylan MF. *Escitalopram-associated mania in a child*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2008; 18(1): 119–120.
17. Chakraborty K, Grover S. *Methylphenidate-induced mania-like symptoms*. Indian J. Pharmacol. 2011; 43(1): 80–81.
18. Bahali K, Uneri OS, Ipek H. *Atomoxetine-induced mania in an adolescent patient*. Actas Esp. Psiquiatr. 2013; 41(2): 137–138.
19. Waxmonsky J, Pelham WE, Gnagy E, Cummings MR, O'Connor B, Majumdar A i wsp. *The efficacy and tolerability of methylphenidate and behavior modification in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and severe mood dysregulation*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2008; 18(6): 573–588.
20. Leibenluft E, Blair RJ, Charney DS, Pine DS. *Irritability in pediatric mania and other childhood psychopathology*. Ann. N Y Acad. Sci. 2003; 1008: 201–218.
21. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. *Defining clinical phenotypes of juvenile mania*. Am. J. Psychiatry 2003; 160(3): 430–437.
22. Leibenluft E, Cohen P, Gorrindo T, Brook JS, Pine DS. *Chronic vs. episodic irritability in youth: A community-based, longitudinal study of clinical and diagnostic associations*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2006; 16(4): 456–466.
23. Leibenluft E. *Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths*. Am. J. Psychiatry 2011; 168(2): 129–142.
24. Dell'Agnello GL, Zuddas A, Masi G, Curatolo P, Besana D, Rossi A. *Use of atomoxetine in patients with attention-deficit hyperactivity disorder and co-morbid conditions*. CNS Drugs 2009; 23(9): 739–753.
25. DelBello MP, Soutullo CA, Hendricks W, Niemeier T, McElroy SL, Strakowski SM. *Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: An association with age at onset*. Bipolar Disord. 2001; 3(2): 53–57.
26. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. *Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: A retrospective case review*. J. Affect. Disord. 2004; 82(1): 149–158.
27. Baumer FM, Howe M, Gallelli K, Simeonova DI, Hallmayer J, Chang KD. *A pilot study of antidepressant-induced mania in pediatric bipolar disorder: Characteristics, risk factors, and the serotonin transporter gene*. Biol. Psychiatry 2006; 60(9): 1005–1012.
28. Biederman J, Mick E, Spencer TJ, Wilens TE, Faraone SV. *Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2000; 10(3): 185–192.
29. Soutullo CA, DelBello MP, Ochsner JE, McElroy SL, Taylor SA, Strakowski SM i wsp. *Severity of bipolarity in hospitalized manic adolescents with history of stimulant or antidepressant treatment*. J. Affect. Disord. 2002; 70(3): 323–327.
30. Pagano ME, Demeter CA, Faber JE, Calabrese JR, Findling RL. *Initiation of stimulant and antidepressant medication and clinical presentation in juvenile bipolar I disorder*. Bipolar Disord. 2008; 10(2): 334–341.
31. DelBello MP, Carlson G, Tohen M, Bromet EJ, Schwiers ML, Strakowski SM. *Rates and predictors of developing a manic or hypomanic episode 1 to 2 years following a first hospitalization for major depression with psychotic features*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2003; 13(2): 173–185.
32. Wilens TE, Biederman J, Kwon A, Chase R, Greenberg L, Mick E i wsp. *A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2003; 13(2): 143–152.

33. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. *Age effects on antidepressant-induced manic conversion*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2004; 158(8): 773–780.
34. March JS, Vitiello B. *Clinical messages from the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS)*. Am. J. Psychiatry 2009; 166(10): 1118–1123.
35. Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S i wsp.; Columbia Suicidality Classification Group; TADS Team. *Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): Safety results*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2006; 45(12): 1440–1455.
36. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg W, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T i wsp. *A double-blind, randomized, placebo controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54(11): 1031–1037.
37. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD i wsp. *Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2002; 41: 1205–1215.
38. McConville BJ, Minnery KL, Sorter MT, West SA, Friedman LM, Christian K. *An open study of the effects of sertraline on adolescent major depression*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 1996; 6(1): 41–51.
39. Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, Krulwicz S, Fong R, Carpenter DJ i wsp. *Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2006; 45(6): 709–719.
40. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS i wsp; Sertraline Pediatric Depression Study Group. *Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: Two randomized controlled trials*. JAMA 2003; 290(8): 1033–1041.
41. March JS, Klee BJ, Kremer CM. *Treatment benefit and the risk of suicidality in multicenter, randomized, controlled trials of sertraline in children and adolescents*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2006; 16(1–2): 91–102.
42. Cook EH, Wagner KD, March JS, Biederman J, Landau P, Wolkow R i wsp. *Long-term sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2001; 40(10): 1175–1181.
43. Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2006; 45(3): 280–288.
44. Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M i wsp. *Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: The TORDIA randomized controlled trial*. JAMA 2008; 299(8): 901–913.
45. Shirazi E, Alaghband-Rad J. *An open trial of citalopram in children and adolescents with depression*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2005; 15(2): 233–239.

Adres: Elżbieta Stawicka
Pracownia Neurodiagnostyki DSK
Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego WUM
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63A
e-mail: elzbieta.stawicka@uckwum.pl

Otrzymano: 10.07.2018

Zrecenzowano: 29.08.2018

Otrzymano po poprawie: 29.04.2019

Przyjęto do druku: 15.05.2019