

Leki przeciwpadaczkowe a ryzyko samobójstwa u chorych na padaczkę

Antiepileptic drugs and the risk of suicide in patients with epilepsy

Centrum Medyczne NeuroProtect, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Marcin Kopka, Centrum Medyczne NeuroProtect, ul. Klaudyń 16C/1. piętro, 01-684 Warszawa, e-mail: marcin.kopka@wp.pl

ORCID iD

Marcin Kopka  <https://orcid.org/0000-0002-5092-088X>

Streszczenie

Szacuje się, że ryzyko samobójstwa w grupie chorych z padaczką jest około trzech razy większe niż w populacji ogólnej. Do czynników ryzyka samobójstwa w padaczkę zalicza się: wiek, płeć, czynniki społeczno-ekonomiczne, schorzenia psychiatryczne w wywiadzie i czynniki związane z samą padaczką. Zgodnie z ostrzeżeniem wydanym w 2008 roku przez Agencję ds. Żywności i Leków ryzyko wzmagają także leki przeciwpadaczkowe. Ostrzeżenie to, oparte na metaanalizie randomizowanych kontrolowanych badań 11 cząsteczek, ze względu na ograniczenia metodologiczne było krytykowane przez licznych badaczy i grupę zadaniową przy Międzynarodowej Lidze Przeciwpadaczkowej. Chociaż niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą mieć negatywny wpływ na nastrój, co prowadzi potencjalnie do myśli samobójczych, rzeczywiste ryzyko samobójstwa wydaje się niewielkie. Należy brać pod uwagę, że przerwanie terapii lekami przeciwpadaczkowymi może zwiększyć ryzyko samobójstwa w znacznie większym stopniu niż ich przyjmowanie. Wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy nie potwierdziły podwyższonego ryzyka samobójstwa u chorych leczonych lekami przeciwpadaczkowymi. Prawie 15 lat po wydaniu przez Agencję ds. Żywności i Leków ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku samobójstwa związanym ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych wciąż toczy się poważna debata na ten temat. Dostępne dane z literatury nie potwierdzają oczywistego związku przyczynowego między lekami przeciwpadaczkowymi a ryzykiem samobójczym. Autorzy badań podkreślają złożoność związku między samobójstwem a padaczką, zwracając uwagę na dwukierunkowe zależności i wpływ licznych czynników.

Słowa kluczowe: padaczka, leki przeciwpadaczkowe, samobójstwo

Abstract

It is estimated that the risk of suicide in epileptic patients is about three times higher than in the general population. Suicide risk factors in this group of patients include age, gender, socio-economic factors, history of psychiatric disorders and epilepsy itself. According to a warning issued by the Food and Drug Administration in 2008, which was based on a meta-analysis of randomised controlled trials of 11 compounds, antiepileptic drugs are one of them. This warning was criticised by many investigators and the International League Against Epilepsy task force because of methodological limitations. Although some of the antiepileptic drugs may have negative influence on mood, contributing to suicidal ideation, the actual risk of suicide seems to be low. It should be taken into account that the discontinuation of antiepileptic therapy may increase the risk of suicide to a greater extent than taking antiepileptic drug alone. A recent meta-analysis did not confirm the increased risk of suicide in patients treated with antiepileptics. Almost 15 years after the Food and Drug Administration issued the alert about an increased suicidality risk with antiseizure medications, there is still considerable debate on this subject. The available literature data has shown no obvious causal relationship between antiseizure medications and the risk of suicide. The authors of the studies point to the complex relationship between suicide and epilepsy, highlighting the bidirectional relationship and the influence of many factors.

Keywords: epilepsy, anticonvulsants, suicide

EPIDEMIOLOGIA SAMOBÓJSTW

Zgodnie z szacunkami Światowej Organizacji Zdrowia samobójstwo popelnia rocznie ponad 700 000 osób, czyli co 40 sekund ktoś odbiera sobie życie (World Health Organization, 2023), przy czym 78% przypadków odnotowuje się w krajach o niskich i umiarkowanych dochodach. Samobójstwo to druga, po wypadkach komunikacyjnych, przyczyna przedwczesnych zgonów w grupie wiekowej 15–30 lat (Bertolote i Fleischmann, 2002). Szacuje się, że w populacji chorych z padaczką ryzyko samobójstwa jest około trzech razy większe niż w populacji ogólnej (Bell *et al.*, 2009a; Christensen *et al.*, 2007).

CZYNNIKI RYZYKA SAMOBÓJSTWA U CHORYCH Z PADACZKĄ

Do czynników ryzyka samobójstwa u pacjentów z padaczką zalicza się: wiek, płeć, czynniki społeczno-ekonomiczne, schorzenia psychiatryczne w wywiadzie oraz czynniki związane z samą padaczką (Giambarberi i Munger Clary, 2022). Ryzyko samobójstwa ma tendencję do zmniejszania się wraz z wiekiem i jest najwyższe wśród młodzieży z padaczką (Christensen *et al.*, 2007; Nigussie *et al.*, 2021). W analizowanej tu populacji myśli samobójcze występują częściej u kobiet – nawet niezależnie od depresji (Kim *et al.*, 2020; Nigussie *et al.*, 2021), natomiast więcej prób samobójczych i samobójstw obserwuje się wśród mężczyzn (Abraham *et al.*, 2019). Bycie singlem, osobą rozwiedzioną, owdowiałą lub mającą słabe wsparcie społeczne istotnie podnosi ryzyko myśli samobójczych (Nigussie *et al.*, 2021). U chorych z padaczką częściej niż w populacji ogólnej współistnieją zaburzenia psychiatryczne, które również istotnie zwiększają ryzyko zachowań samobójczych (Christensen *et al.*, 2007; Erlangsen *et al.*, 2020; Hesdorffer *et al.*, 2016; Josephson i Jetté, 2017). Myśli samobójcze dotyczą częściej chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku samobójstw – niezależnie od depresji (Kim *et al.*, 2020; Nigussie *et al.*, 2021). Wpływ czynników związanych z padaczką nie jest jednoznaczny. Zdaniem niektórych badaczy ryzyko samobójstwa rośnie wkrótce po rozpoznaniu padaczki oraz jest podwyższone u chorych z co najmniej jednym napadem padaczkowym w miesiącu (Christensen *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2020). Rodzi się pytanie: czy same leki przeciwpadaczkowe wzmagają ryzyko samobójstwa?

OSTRZEŻENIE WYDANE PRZEZ FDA

W 2008 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration, FDA) wydała ostrzeżenie odnośnie do zwiększonego ryzyka samobójstwa u chorych przyjmujących leki przeciwpadaczkowe (*antiseizure medications*, ASMs). Ostrzeżenie to oparto na wynikach metaanalizy 199 randomizowanych badań kontrolowanych z placebo, które dotyczyły 11 leków przeciwpadaczkowych (felbamatu, gabapentyny, karbamazepiny,

kwasu walproinowego, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbamazepiny, pregabaliny, tiagabiny, topiramatu i zonisamidu). Wśród 43 892 chorych (27 863 otrzymujących ASMs i 16 029 – placebo) leczonych z powodu padaczki (31% badań), schorzeń psychiatrycznych (28% badań) oraz innych (41% badań), głównie bólu, ryzyko samobójstwa w porównaniu z grupą placebo było 1,8 razy większe (Food and Drug Administration, 2008). Samobójstwa odnotowano u 4,3 na 1000 osób leczonych ASMs i u 2,2 na 1000 przyjmujących placebo (Food and Drug Administration, 2008). Zgodnie z decyzją FDA w ulotkach ASMs dodano ostrzeżenie o ryzyku samobójstwa.

OGRODICZENIA METODOLOGICZNE OSTRZEŻENIA FDA

Już po roku wskazywano na ograniczenia metodologiczne ostrzeżenia FDA. Po pierwsze badana grupa była heterogenna, a dane zbierano retrospektywnie. Po drugie ASMs analizowano łącznie, podczas gdy w przypadku 7 leków odnotowano nieistotny wzrost, a w 2 – nawet spadek ryzyka. Po trzecie wskazania do stosowania leków były różne (tylko 31% badań dotyczyło padaczki). Po czwarte analizowano zarówno monoterapię, jak i terapie dodane. Po piąte nie uwzględniano wyjściowego ryzyka samobójstwa (Hesdorffer i Kanner, 2009). Ostatnie z wymienionych zastrzeżeń jest o tyle ważne, że w badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Danii ryzyko samobójstwa u osób podejmujących kolejną próbę okazało się znacznie większe niż w przypadku próby pierwszej (Christiansen i Jensen, 2007). W okresie obserwacji trwającym 5 lat drugą próbę podjęło 30% osób, a pierwszą – tylko 0,32%. Podobnie wyniki uzyskano w odniesieniu do samobójstw dokonanych (2,33% vs 0,04%) (Christiansen i Jensen, 2007).

STANOWISKO ILAE DOTYCZĄCE OSTRZEŻENIA FDA

W 2013 roku grupa zadaniowa powołana przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (International League Against Epilepsy, ILAE) opublikowała stanowisko poświęcone ostrzeżeniu FDA (Mula *et al.*, 2013). W dokumencie podkreślono między innymi, że ocena ryzyka samobójstwa została oparta na „spontanicznych” zgłoszeniach chorych zamiast na kwestionariuszach rutynowo wypełnianych przez wszystkich badanych. Ostrzeżenie FDA wskazywało na wzrost ryzyka samobójstwa dla wszystkich ASMs, podczas gdy istotność statystyczną potwierdzono w przypadku 2 (topiramatu i lamotryginy) z 11 ocenianych leków. W stanowisku zaznaczono również, że w niektórych regionach geograficznych ryzyko samobójstwa jest wyższe, a więc dane nie mogą być uogólniane. Ponadto ILAE podkreśliła, iż w badaniach analizowanych przez FDA u większości chorych (92%) z padaczką stosowano dodatkowe leki, także psychiatryczne (Mula *et al.*, 2013). Ryzyko samobójstwa podczas terapii ASMs zależało od wskazania,

zgodnie z którym stosowano leki. W brytyjskim badaniu populacyjnym ASMs nie zwiększały ryzyka zachowań samobójczych (*suicide-related events*) w padaczkę (bez współistniejącej depresji i choroby dwubiegunowej), tylko w samej depresji oraz u osób leczonych ASMs z innymi wskazaniami (Arana *et al.*, 2010).

NEGATYWNE KONSEKWENCJE OSTRZEŻENIA FDA

Badacze zwracają uwagę, że ostrzeżenie FDA może mieć negatywne konsekwencje. Wyniki analizy przeprowadzonej przez FDA wskazywały na istotnie (1,95 razy) zwiększone ryzyko samobójstwa u chorych przyjmujących inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) (Hammad *et al.*, 2006), podczas gdy systematycznie zbierane dane nie sugerowały związku między samobójstwem a stosowaniem SSRIs (Mann *et al.*, 2006). Chociaż po publikacji ostrzeżenia dzieciom i młodzieży przepisywano mniej leków przeciwdepresyjnych, w analizowanej grupie wiekowej wzrosła częstość samobójstw (Gibbons *et al.*, 2007; Nemeroff *et al.*, 2007).

RYZIKO SAMOBÓJSTWA ZWIĄZANE Z PRZERWANIEM TERAPII

Warto podkreślić, że ryzyko samobójstwa związane z przerwaniem lub nierozpoczęciem terapii może być wyższe od ryzyka towarzyszącego stosowaniu ASMs (Bell *et al.*, 2009b; Hesdorffer i Kanner, 2009). Odsetek samobójstw u osób z padaczką jest wyższy niż w populacji ogólnej, ale liczba zgonów samobójczych wydaje się znacznie mniejsza od liczby zgonów spowodowanych wypadkami i nagłych nieoczekiwanych śmierci w padaczkę (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP), które są związane z niekontrolowanymi napadami (Bell *et al.*, 2009a; Christensen *et al.*, 2007; Forsgren *et al.*, 2005; Surges *et al.*, 2009). Potwierdzono, że nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania ASMs może mieć poważne lub śmiertelne konsekwencje dla osób z padaczką i wiązać się z trzykrotnym wzrostem ryzyka zgonu w porównaniu z pacjentami, którzy zaleceń przestrzegają (Faught *et al.*, 2008).

WPŁYW LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH NA NASTRÓJ I ZACHOWANIE

Terapia z użyciem ASMs nadal stanowi główną metodę leczenia padaczki, ale oprócz zmniejszania liczby napadów padaczkowych może mieć wpływ na nastrój i zachowanie chorego. Niektóre (ale nie wszystkie) ASMs mogą wywoływać uboczne objawy psychiatryczne i prowadzić do myśli samobójczych. Stopień ryzyka suicydalnego musi jeszcze zostać określony, niemniej wydaje się bardzo niski (Mula *et al.*, 2013). Występowanie depresji jest często konsekwencją pobudzenia układu GABA-ergicznego. Zgodnie z zalecaniami ILAE oraz FDA na etapie włączania lub zmiany

ASMs lekarz prowadzący powinien instruować chorych o konieczności zgłaszania zmian nastroju i pojawiania się myśli samobójczych (Mula *et al.*, 2013, 2003).

OCENA RYZYKA SAMOBÓJSTWA

Oceny ryzyka samobójstwa można dokonywać za pomocą dostępnych skal. Jedną z nich jest skala C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale), opracowana przez badaczy z Uniwersytetu Columbia, Uniwersytetu Pensylwanii i Uniwersytetu w Pittsburgu (Oquendo *et al.*, 2003). Przydatność narzędzia w zakresie oceny myśli i zachowań samobójczych w warunkach klinicznych i badawczych potwierdzono w badaniach (Posner *et al.*, 2011). Przy użyciu skali C-SSRS można kompleksowo ocenić zachowania i myśli samobójcze oraz porównać wyniki w populacjach klinicznych. Od 2008 roku zgodnie z rekomendacjami FDA ryzyko samobójstwa musi być oceniane prospektywnie w badaniach klinicznych, do czego od 2011 roku używa się skali C-SSRS.

RYZIKO SAMOBÓJSTWA U CHORYCH LECZONYCH ASMS – NAJNOWSZE DANE

W 2021 roku przeprowadzono metaanalizę 17 randomizowanych badań kontrolowanych, w których prospektywnie oceniano ryzyko samobójstwa u osób leczonych pięcioma ASMs: eslikarbazepiną, perampanelem, briwaracetamem, kannabidiolem i cenobamatem (Klein *et al.*, 2021). W badaniach uczestniczyło łącznie 5996 pacjentów, z których 4000 przyjmowało ASMs. W siedmiu pracach posłużono się skalą C-SSRS. Nie potwierdzono podwyższonego ryzyka samobójstwa u chorych na padaczkę leczonych ww. częściami.

PODSUMOWANIE

Prawie 15 lat po wydaniu przez FDA ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku samobójstwa podczas stosowania ASMs wciąż toczy się poważna debata na ten temat. Ogólnie dostępne dane z literatury nie potwierdzają oczywistego związku przyczynowego między ASMs a ryzykiem suicydalnym. Wręcz przeciwnie – autorzy podkreślają złożony związek między samobójstwem a padaczką, dwukierunkowe zależności i wpływ licznych czynników.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Abraham N, Buvanawari P, Rathakrishnan R et al.: A meta-analysis of the rates of suicide ideation, attempts and deaths in people with epilepsy. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 1451.
- Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL et al.: Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010; 363: 542–551.
- Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL et al.: Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 2009a; 50: 1933–1942.
- Bell GS, Mula M, Sander JW: Suicidality in people taking antiepileptic drugs: what is the evidence? *CNS Drugs* 2009b; 23: 281–292.
- Bertolote JM, Fleischmann A: A global perspective in the epidemiology of suicide. *Suicidologi* 2002; 7: 6–8.
- Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB et al.: Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 693–698.
- Christiansen E, Jensen BF: Risk of repetition of suicide attempt, suicide or all deaths after an episode of attempted suicide: a register-based survival analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 257–265.
- Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y et al.: Association between neurological disorders and death by suicide in Denmark. *JAMA* 2020; 323: 444–454.
- Faught E, Duh MS, Weiner JR et al.: Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM study. *Neurology* 2008; 71: 1572–1578.
- Food and Drug Administration: Antiepileptic drugs and suicidality. 2008. Available from: <https://www.epilepsy-society.org.au/downloads/2008-SuicideandAEDs-FDA.pdf> [cited: 26 June 2023].
- Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E et al.: Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 11: 18–27.
- Giambareri L, Munger Clary HM: Suicide and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022; 22: 441–450.
- Gibbons RD, Brown CH, Hur K et al.: Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1356–1363.
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J: Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 332–339.
- Hesdorffer DC, Kanner AM: The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: fire or false alarm? *Epilepsia* 2009; 50: 978–986.
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Webb DJ et al.: Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 80–86.
- Josephson CB, Jetté N: Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29: 409–424.
- Kim SJ, Kim HJ, Jeon JY et al.: Clinical factors associated with suicide risk independent of depression in persons with epilepsy. *Seizure* 2020; 80: 86–91.
- Klein P, Devinsky O, French J et al.: Suicidality risk of newer antiseizure medications: a meta-analysis. *JAMA Neurol* 2021; 78: 1118–1127.
- Mann JJ, Emslie G, Baldessarini RJ et al.: ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 473–492.
- Mula M, Kanner AM, Schmitz B et al.: Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia* 2013; 54: 199–203.
- Mula M, Trimble MR, Yuen A et al.: Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology* 2003; 61: 704–706.
- Nemeroff CB, Kalali A, Keller MB et al.: Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 466–472.
- Nigussie K, Tesfaye B, Lemma A et al.: Magnitude and associated factors of suicidal ideation and attempt among people with epilepsy attending outpatient treatment at primary public hospitals in northwest Ethiopia: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2021; 11: e043227.
- Oquendo MA, Halberstam B, Mann JJ: Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In: First MB (ed.): *Standardized Evaluation in Clinical Practice*. American Psychiatric Publishing, 2003: 103–130.
- Posner K, Brown GK, Stanley B et al.: The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1266–1277.
- Surges R, Thijs RD, Tan HL et al.: Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 492–504.
- World Health Organization: Suicide prevention. Available from: https://www.who.int/health-topics/suicide#tab=tab_1 [cited: 26 June 2023].