

DOI:10.12923/2353-8627/2024-0025

Czasopismo indeksowane  
na liście MNiSW - 70 pkt.

## Safety of pharmacotherapy with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in patients on the autism spectrum - Case report

Bezpieczeństwo farmakoterapii Selektywnymi Inhibitorami Wychwytu Zwrotnego Serotoniny u  
pacjentów w spektrum autyzmu - Opis przypadku

Klaudia Kister E, <https://orcid.org/0000-0003-2058-5395>,

Agata Makarewicz ADE, <https://orcid.org/0000-0002-4478-8608>,

Michał Dzikowski AB, <https://orcid.org/0000-0002-4252-7308>,

Ewelina Drzał BD, <https://orcid.org/0000-0003-1247-1558>,

Paulina Wróbel-Knybel EF, <https://orcid.org/0000-0002-4741-5911>,

I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, Poland

### Abstract

**Introduction:** Depression is one of the most common mental disorders in the world, and treatment of this condition often includes the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Despite their widespread use and effectiveness, SSRI can cause adverse effects, especially in the pediatric and adolescent population, which requires close specialized supervision. A particularly vulnerable group are patients with autism spectrum disorders, where reactions to SSRI can be atypical and unpredictable.

**Purpose:** The aim of this study is to report an atypical response to sertraline treatment in a minor patient with a diagnosis of Asperger's syndrome, resulting in impulsive and aggressive behavior with legal consequences.

**Case description:** A 16-year-old patient with Asperger syndrome was treated with sertraline for depression and suicidal thoughts. Within three weeks of starting therapy, he developed severe symptoms of agitation, delusions and aggressive behavior that led to conflict with the law. The patient was referred for forensic psychiatric observation, where he was diagnosed with acute psychosis with symptoms of delusions of grandeur meeting the criteria for acute manic state F30.2. according to the ICD-10 classification.

**Conclusions:** This case illustrates the risks of using SSRI in autistic patients, indicating the need for further studies on the safety of pharmacotherapy with this group of drugs in this population. The authors suggest special caution and the need to monitor children and adolescents taking SSRIs and to consider hospital conditions for the treatment of at-risk patients.

*Keywords:* sertraline, SSRI, pharmacotherapy safety, ssri side effects

### Streszczenie

**Wstęp:** Depresja jest jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych na świecie, a leczenie tej choroby często obejmuje stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Mimo powszechności ich użycia i skuteczności, SSRI mogą powodować niepożądane działania, zwłaszcza w populacji dzieci i młodzieży, co wymaga ścisłego nadzoru specjalistycznego. Wyjątkowo wrażliwą grupą są pacjenci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, gdzie reakcje na SSRI mogą być nietypowe i nieprzewidywalne.

**Cel:** Celem pracy jest przedstawienie nietypowej reakcji na leczenie sertralina u niepełnoletniego pacjenta z rozpoznaniem zespołu Aspergera, skutkującej impulsywnymi i agresywnymi zachowaniami o konsekwencjach prawnych.

**Opis przypadku:** Szesnastoletni pacjent z zespołem Aspergera został poddany leczeniu sertralina z powodu depresji i myśli samobójczych. W ciągu trzech tygodni od rozpoczęcia terapii wystąpiły u niego silne objawy pobudzenia, urojenia oraz agresywne zachowania, które doprowadziły do konfliktu z prawem. Pacjent został skierowany na obserwację sądowo-psychiatryczną, gdzie zdiagnozowano ostrą psychozę z objawami urojeń wielkościowych spełniającą kryteria ostrego stanu

maniakalnego F30.2. wg klasyfikacji ICD-10.

**Wnioski:** Przypadek ten ilustruje ryzyko stosowania SSRI u osób z autyzmem, wskazując na konieczność przeprowadzania dalszych badań nad bezpieczeństwem farmakoterapii tej grupy leków w tej populacji. Autorzy sugerują szczególną ostrożność i konieczność monitorowania dzieci i młodzieży przyjmujących SSRI oraz rozważenie warunków szpitalnych dla terapii pacjentów z grupy ryzyka.

*Słowa kluczowe:* sertralina, SSRI, bezpieczeństwo farmakoterapii, działania niepożądane ssri

## 1. Introduction

Depression is listed among the most common mental disorders in the world [1,4]. According to world data, about 5% of the population may suffer from it [2]. Many studies have been devoted to this disease entity in the literature [3,4]. For many years, special attention has been paid to the prevalence of depression among children and adolescents. The drugs used for this condition are associated with numerous side effects, and the disease itself is characterized by a high relapse rate [5].

The original drugs for the treatment of depression were TPPD - tricyclic antidepressants. They exhibited a wide profile of side effects, which translated into unsatisfactory treatment effects [6]. In order to optimize treatment effects, new substances with a better profile were sought. Research led to the development of serotonin reuptake inhibitors – SSRI [7].

Targeted treatment of depression with SSRI drugs began in the 1980s with the introduction of fluoxetine. It was the first drug from this group to be developed. The mechanism of action of SSRI is to block the reuptake of the neurotransmitter serotonin at the synaptic transporter. As a result, there is an increase in the concentration of the substance in the postsynaptic membrane [8]. The reactions occurring at the synapse lead to the development of so-called 'neuronal stress' in the brain. The effect of this mechanism is to adjust serotonin levels in various cortical and subcortical areas. The effectiveness of SSRI drugs were demonstrated relatively quickly, so that after only a few years this group of substances became the first-line therapy for the treatment of depression. Its specific positive effects have led to the expansion of the indications for SSRI use to other psychiatric disorders as well [9]. The primary indication is depression. Subsequent clinical trials expanded the indications to include anxiety disorders. In subsequent years, a new group of drugs was developed for the same indications – SNRI (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor)[10].

Serotonin reuptake inhibitors displaced the previously used tricyclic antidepressants. Unlike their predecessors, they were characterized by better

tolerability [11]. Quite quickly, this resulted in better treatment outcomes and higher patient compliance rates [9]. The most popular drug of this group is sertraline. Others include: fluoxetine, fluvoxamine, escitalopram, citalopram and paroxetine. SSRI drugs, although preferred by both patients and doctors, still have some side effects. They oblige specialists to carefully monitor therapy.

Although SSRI drugs were originally developed to treat psychiatric disorders, the U.S. Food and Drug Administration FDA has approved the group to treat other disorders beyond psychiatry as well. In addition, clinically, these drugs are prescribed off-label for other indications [12], due to their broad efficacy. Examples include fibromyalgia, premature ejaculation, neurocardiogenic syncope [13], migraine headaches and neuropathic pain in diabetes [14]. In children and adolescents, the FDA's official indications for SSRI drugs are narrower than for adult patients. SSRIs are officially approved for obsessive-compulsive disorder [15] and are used for ages 6-17 [16]. In practice, they are among the most commonly prescribed drugs for the treatment of depressive disorders in juvenile patients. They are used in monotherapy or in combination with psychotherapy [17].

Among the side effects associated with SSRI therapy, gastrointestinal symptoms specific to children and adolescents are most commonly mentioned [18]. Their occurrence depends on the severity of the underlying disease. Psychotherapy has been shown to be effective for such adverse symptoms [19]. Unambiguous assessment of the effect of SSRIs on the development of the above complaints is prevented by the complex clinical picture presented by patients - nausea, abdominal pain, cramps or indigestion.

Sleep disturbances are another common side effect during SSRI pharmacotherapy. These include both excessive sleepiness and insomnia. Randomized studies have shown that children undergoing SSRI therapy for problems such as obsessive-compulsive disorder, depressive disorder and anxiety reported insomnia symptoms in up to 19%. A higher risk of insomnia has been shown for sertraline compared to groups using placebo [18]. Sleep disorders also affect patients treated

with fluoxetine and fluvoxamine, where stronger sedation has been demonstrated compared to other substances of the group in question [19]. The aforementioned symptoms, as well as fatigue and tiredness, may mask symptoms of depressive disorders in adolescents. Consequently, it is difficult to accurately assess the patient's condition in relation to pharmacotherapy. Other potential causes include headaches, often reported by adolescents. Pain syndromes are common among adolescent patients with depressive and anxiety disorders. In pharmacotherapy, they may depend on synaptic serotonergic responses [20].

Among the side effects, weight fluctuations are also mentioned, depending on the substance taken. In the case of SSRI drugs, weight gain, especially in adolescents, appears late in the course of long-term treatment. In contrast, SNRI drugs can produce a weight loss effect. The two SSRIs associated with the greatest weight gain in prospective studies of adolescents with anxiety and depressive disorders are paroxetine and citalopram [21]. Among the less common side effects of the substances in question are sexual side effects, xerostomia and increased sweating.

Despite the spread of SSRI drugs and their popularity, still not all the mechanisms of action of these substances have been understood. Tolerance to antidepressants is poorly characterized by specialists, especially in the adolescent population. It is associated with a syndrome of symptoms: excessive agitation, activation, impulsivity and feelings of restlessness. The first observations on the subject were published in the early 1990s. Despite the passage of years, the above reactions still remain a mystery to clinicians [22]. In addition, suicidal behavior, such as suicidal thoughts and attempts, and hostility manifested by aggression and risk-taking behavior have been observed in clinical studies. Typically, these reactions involve minors. Young patients, especially those exhibiting suicidal behavior, should be closely monitored throughout the course of treatment. In the case of outpatient therapy, they should remain in regular contact with a specialist. The FDA is issuing a warning about the increased risk of suicide exacerbated at the beginning of SSRI therapy due to scientific reports of adverse effects of the first weeks of therapy. In contrast to the above, risky behavior is a rare topic in the literature, and is an important issue because of the safety of the patient, those around him, and the possible unconscious entanglement in legal and criminal consequences. This article presents the case of a teenage boy who, as a result of an existing intolerance to an SSRI drug, presented risky behavior and committed a crime with legal consequences. In addition, the purpose of the paper is to draw attention to the problem of the safety of SSRI drugs in underage patients.

## 2. Case description

A 16-year-old previously untreated psychiatric patient with a diagnosis of Asperger's syndrome presented to a psychiatrist due to depressed mood, anxiety, suicidal thoughts and self-harming behaviors. The diagnosis of Asperger's syndrome was made in early childhood. The patient's depressive symptoms had been increasing for several years. They were caused by years of problems with peer relationships and loneliness. In order to establish social relationships during his previous education, the patient had changed schools several times. In each new class there were conflicts with peers due to miscommunication and problems with interpreting others' emotions. The patient experienced bullying because of his dissimilarity and distinctive behavior. The social problems leading to the development of the depressive episode were a direct result of the difficulties characteristic of Asperger's syndrome. The psychiatrist at the appointment diagnosed: major depressive disorder. Single episode F32.1.

The patient was given the drug sertraline 50 mg to be taken once a day. During pharmacotherapy, he did not take any other psychoactive substances or consume alcohol. He was not being treated for any other illness.

Over the next three weeks, the patient developed atypical behavior in the form of verbal and physical aggression, agitation and lack of need for sleep. The boy started getting up early in the morning, which had never happened before. The patient would leave the house and wander aimlessly around the city for hours during mile-long walks. Delusions of grandeur appeared - he convinced his parents that he would save the world. Moreover, he constantly felt an uncontrollable surge of energy. Persecutory delusions followed - the patient checked the door locks several times at night convinced of intruders trying to break into the family home. In the second week, the patient shaved half his head bald, an unexpected behavior at odds with his previous rigidity about his appearance. He reached for cigarettes for the first time.

The decompensation of the mental state occurred in the third week of taking sertraline, when stressful situations arose in the patient's life: rejection by a girlfriend and conflict in the classroom. The boy ran out of school in the middle of class and went to the grocery store, where he attacked the clerk by threatening to use a knife. He committed the theft of several bottles of alcohol and packs of cigarettes and then fled the store. He headed toward a cab rank, where, again threatening to use a knife, he forced the driver to give him a ride to another city district. After leaving the vehicle, he wandered around the city for several hours. The young man was detained by the police. He was charged with robbery with a dangerous instrument.

In the course of court proceedings, he was sent for medical observation for six weeks in a psychiatric ward for children and adolescents. During his stay in the hospital, the patient had no memory of the preceding events and his unusual behavior. During the first days of his observation stay, persistent increased agitation, stereotypy, motor mannerisms, and motor hyperactivity were noted. Vocabulary was present. The patient did not report the presence of delusions or hallucinations, his behavior did not indicate being under their influence. He negated suicidal thoughts and tendencies. No auto-aggressive behavior was observed during hospitalization.

During his stay in the ward, psychiatric experts drew up an opinion on the presence of mental disorders that could have a significant impact on the patient's dangerous behavior. The experts ruled that the described symptoms met the criteria for acute psychosis with symptoms of delusions of grandeur meeting the criteria for manic syndrome, severe with psychotic symptoms F30.2 or brief psychotic disorder F23. The dangerous behaviors that occurred in the patient were caused by an atypical reaction to the drug used - sertraline - and the accumulation of tension resulting from the stressful situations experienced - rejection by the girlfriend and peers, fear of criticism, demands of the new school, which consequently led to impulsive and aggressive behavior. Atypical reactions taking place in the body caused a change in behavior and agitation leading to crime. The patient acted in a state of reduced accountability and was incapable of recognizing the act or assessing his behavior.

Taking into account the above data: the opinions of expert psychiatrists and psychologists, as well as a comprehensive picture of the situation, the court decided to place the patient under the supervision of a probation officer and referred the boy to mandatory outpatient psychiatric therapy and psychotherapy. Due to intolerance of sertraline and its consequences, it was decided to include doxepin 25 mg 2 times and hydroxyzine 25 mg 3 times two tablets a day in the therapy. The boy reported to individual and family psychotherapy.

### 3. Discussion

The case presented here shows that further studies and evaluations are still needed on the issue of tolerance of drugs of the SSRI group, and patients, especially minors, should be under close specialized observation. The described behavior resulted from intolerance to the antidepressant drug manifested by aggression and agitation, which consequently led to breaking the law and a situation directly threatening the life of another person. The severity of the atypical response to the new drug was amplified due to the patient's additional diagnosis of autism spectrum disorder. International studies have

published results indicating that this type of disorder is a significant factor in the occurrence of agitation and aggression with SSRI drugs [23]. Researchers suggest that the side effects are a direct result of mechanisms going on between neurotransmitters in the brain. Activation and similar side effects are estimated to occur in about 4% of adolescents taking SSRI drugs [24].

This situation is described in the literature under the name "raptus melancholicus". It is defined as a kind of psychomotor spurt during which the patient may exhibit violence toward others or attempt suicide [25]. The presence of an autism spectrum diagnosis confers a much higher risk of SSRI intolerance compared to mental disorders from other categories [26]. As a direct cause, specialists consider the elevated levels of serotonin in the brain in autism spectrum patients compared to other psychiatric patients, as reported in a study by Gabrielle et al. [27]. In addition, the use of SSRI drugs in patients on the autism spectrum is still under discussion and clinical trials. To date, the benefits of using the described drugs in this group of patients, especially minors, have not been clearly confirmed [28]. In contrast, international studies have shown that people on the spectrum often experience lower treatment efficacy and side effects [29]. SSRI drugs are increasingly being prescribed to these patients [30], despite insufficient evidence from randomized controlled trials for their efficacy in this patient group [31]. The lack of a clear answer as to the appropriateness of using these drugs in autistic patients underscores the need for further studies [9, 28].

There are isolated case reports in the literature of the appearance of similar reactions in adolescents, which translates into further diagnostic and treatment difficulties. Kaprinis et al. [32] describe an analogous problem of an atypical reaction to sertraline. The patient developed insomnia and psychotic symptoms, possibly due to taking SSRI drugs. In another case, Walker et al. described a case in which sertraline intolerance was misdiagnosed as panic attack symptoms [33]. This problem is important because agitation and aggression can lead to violations, as occurred in the case described. Our article shows that intolerance to SSRIs can lead to risky and violent behavior. The issue of criminal liability raises debates and doubts about proceeding due to the lack of regulated laws. There are sporadic studies in the literature on the relationship between antidepressants and violent behavior. Most are case reports [32]. Relatively few clinical studies have been published in the literature that unequivocally show an association between crime and SSRIs. Cases of drug intolerance, especially of psychiatric drugs, are readily published in the media and mass media coverage, which negatively influences public opinion and consequently discourages the public from

using pharmacotherapy. Those who speak in the media not infrequently lack the specialized knowledge and required education. Despite this, they are regarded as experts and willingly share their insights. For example, in a single month in 2014, searches for online information linking antidepressants to homicides exceeded one hundred thousand times, while searches for connections to violence surpassed one million [33]. The above narrative may result in premature abandonment of treatment or no treatment at all [34]. The literature has not proven that SSRIs directly affect the development of violent and criminal behavior in patients, however Marcotte et al. indicate that rates of antidepressant use are significantly associated with increasing rates of crime, as evidenced by a 1997-2004 US study [37].

The published results may be due to the high prevalence of mental disorders among criminals, so the problem needs to be thoroughly reexamined. Some researchers, such as Mason et al., pointed out that the direct cause of committed crimes among psychiatric patients is the drugs they use - especially antidepressants. The authors believed that escalation to the drug initiated a series of neurobiological processes that led to risky behavior [38]. Similar facts were described by Merklebach et al. [39]. The opposite position is taken by Bouvy et al, who studied the association of antidepressant therapy for adolescent patients in the Netherlands with crime rates. The authors pointed to a negative association between the above parameters due to an increase in the number of antidepressant prescriptions in the population, and reported crime rates in the country [36]. Similar results were obtained by Tardif et al. [40] and Barber et al. [41].

Understanding the problem we raised is complicated by the fact that the described patient committed a crime for the first time in his life, and had no record of other offenses. He grew up in a complete family, and both parents had a university education. There was no violence or substance abuse in the family. Also, the patient himself had no contact with any prohibited compounds that might have influenced his behavior.

Molero et al. [42] examined the relationship between SSRI drugs and criminal trials of violent crimes. The authors tracked the pharmacotherapy registry from 2006 to 2009, and then compared the data obtained with criminal charges and convictions. The results showed a significant association between SSRI drugs used and crimes committed in a group of young people between 15 and 24 years old. Among the group of older patients, the result proved statistically insignificant. The authors of the publication note that in the case of risky behavior, the young age of the patient should be considered a risk factor, as similarly described in this paper. Molero et al. emphasize that in similar situations, emphasis should

be placed on studying groups of adolescents and young adults, and then consider introducing a warning in the characteristics of medicinal products about the possibility of risky behavior during SSRI therapy. However, the need to evaluate the benefits and risks of SSRI drugs is indicated. They have proven efficacy in the treatment of depression. The presence of the above warning will certainly discourage some young people from starting SSRI pharmacotherapy, which will then translate into higher rates of untreated depression and the occurrence of its most serious consequence - suicide.

Due to the inconclusive results of international studies, the role of the antidepressants used in acts of crime remains unexplained. The problem is complex insofar as clinical studies on the therapeutic substances used are conducted in adult populations to the exclusion of underage patients due to various ethical and legal barriers [43].

The legal complication in the described case was the finding of partial accountability of the boy during the act of violence and the limited assessment of his behavior. The Criminal Code does not provide a direct definition of insanity, however it lists situations in which it occurs. Such conditions include, among others, a manic state, and this is what the psychiatric experts assessed for the court opinion. The above condition was not caused by a mental illness, but an atypical reaction to a drug, which, given the lack of mention of such a situation as a cause of violence, raises doubts about the correct assessment of the boy's behavior and understanding of the situation for a person without medical expertise - in this case, a judge. Consequently, in the future, if analogous situations arise due to the taking of different drugs, the judge may make an incorrect judgment and apply an inadequate sentence in relation to the degree of the offense. In this way, young people seeking specialized help may become victims of the system. An undeserved stay in a correctional facility or, in the case of adults, in a prison, can result in an increase in depressive disorders and, moreover, a refusal to take medication.

The presented case shows a complex problem involving medical, ethical and legal components, therefore the authors emphasize the need to conduct further specialized research on the safety of drugs used - not only from the SSRI group. Patients from risk groups should be under constant specialist care.

#### 4. Conclusions

Based on the research conducted, the authors present the following conclusions:

1. The need to introduce clinical trials on the tolerance of SSRI drugs among patients from risk groups is emphasized.

2. The need to introduce SSRI pharmacotherapy in patients with autism spectrum disorders in hospital settings should be considered.
3. A benefit-risk assessment should be performed when introducing SSRIs routinely in minor patients.
4. Drug-induced agitation should also be considered as a cause of unaccountability.

## 1. Wstęp

Depresja wymieniana jest wśród najczęstszych zaburzeń psychicznych na świecie [1,4]. Według danych światowych może chorować na nią około 5% populacji [2]. Tej jednostce chorobowej w literaturze poświęcono wiele badań [3,4]. Od wielu lat szczególną uwagę poświęca się występowaniu depresji wśród dzieci i młodzieży. Leki stosowane w tym wskazaniu wykazują wiele działań niepożądanych, ponadto chorobę charakteryzuje wysoki odsetek nawrotów [5].

Pierwotnymi lekami w leczeniu depresji były leki TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Wykazywały one szeroki profil działań niepożądanych, co przekładało się na niezadowalające efekty terapii [6]. W celu zoptymalizowania efektów leczenia poszukiwano nowych substancji o lepszym profilu. Badania doprowadziły do opracowania inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny - SSRI [7].

Celowane leczenie depresji przy użyciu leków SSRI rozpoczęło się w latach osiemdziesiątych XX wieku od wprowadzenia na rynek fluoksetyny. Była ona pierwszym opracowanym lekiem z tej grupy. Mechanizm działania SSRI polega na blokowaniu wychwytu zwrotnego neuroprzekaźnika serotoniny w transporterze synaptycznym. W efekcie dochodzi do wzrostu stężenia substancji w błonie postsynaptycznej [8]. Reakcje zachodzące w synapsie doprowadzają do rozwoju tzw. ‘stresu neuronalnego’ w mózgowiu. Efektem tego mechanizmu jest dostosowanie poziomu serotoniny w różnych obszarach korowych oraz podkorowych.

Dość szybko wykazano skutecznie działanie leków SSRI, tak, że już po kilku latach ta grupa substancji stała się terapią pierwszego rzutu w leczeniu depresji. Jej konkretne, pozytywne działania spowodowały rozszerzenie wskazań stosowania SSRI również o inne zaburzenia psychiczne [9]. Podstawowym wskazaniem jest depresja. Kolejne badania kliniczne rozszerzyły wskazania o zaburzenia lękowe. W kolejnych latach opracowano nową grupę leków dla tych samych wskazań – SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) [10].

Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny wyparły poprzednio stosowane trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. W przeciwieństwie do poprzedników charakteryzowały się lepszą tolerancją [11]. Dość szybko

zaowocowało to lepszymi wynikami terapii oraz wyższym odsetkiem przestrzegania zaleceń przez pacjentów [9]. Najpopularniejszym lekiem tej grupy jest sertralina. Do pozostałych zaliczyć należy: fluoksetynę, fluwoksaminę, escitalopram, citalopram i paroksetynę.

Leki z grupy SSRI choć są preferowane zarówno przez pacjentów jak i lekarzy, nadal wykazują pewne działania niepożądane. Obligują specjalistów do uważnego monitorowania terapii.

Choć pierwotnie leki SSRI opracowano w celu leczenia zaburzeń psychicznych, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA zatwierdziła tę grupę do leczenia także innych zaburzeń, wykraczających poza psychiatrię. Ponadto klinicznie leki te są przepisywane poza wskazaniami w innych przypadkach [12], ze względu na swoją szeroką skuteczność. Wśród przykładów należy wymienić m.in.: fibromialgię, przedwczesny wytrysk, omdlenie neurokardiogenne [13], migrenowe bóle głowy oraz ból neuropatyczny w cukrzycy [14].

W grupie dzieci i młodzieży oficjalne wskazania FDA dla leków SSRI są węższe niż w przypadku pacjentów dorosłych. Oficjalnie SSRI zostały zatwierdzone dla zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych [15] i są stosowane w wieku 6-17 lat [16]. W praktyce są jednymi z najczęściej przepisywanych leków w leczeniu zaburzeń depresyjnych u niepełnoletnich pacjentów. Stosowane są w monoterapii lub w połączeniu z psychoterapią [17].

Wśród działań niepożądanych związanych z terapią SSRI najczęściej wymienia się objawy żołądkowo-jelitowe charakterystyczne dla dzieci i młodzieży [18]. Ich wystąpienie jest zależne od ciężkości choroby podstawowej. Wykazano, że na tego rodzaju objawy niepożądane skuteczna jest psychoterapia [19]. Jednoznaczna ocena wpływu SSRI na rozwój powyższych dolegliwości uniemożliwia złożony obraz kliniczny prezentowany przez pacjentów – nudności, ból brzucha, skurcze czy niestrawność.

Kolejnym często występującym działaniem niepożądanym w trakcie farmakoterapii SSRI są zaburzenia snu. Dotyczą one zarówno nadmiernej senności jak i bezsenności. Randomizowane badania wykazały, że dzieci poddane terapii SSRI w przebiegu problemów takich jak zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zaburzenia depresyjne oraz lękowe zgłaszały objawy bezsenności nawet w 19 %. Dla sertraliny wykazano

większe ryzyko wystąpienia bezsenności w porównaniu do grup używających placebo [18]. Zaburzenia snu dotyczą również pacjentów leczonych fluoksetyną oraz fluwoksaminą, gdzie wykazano silniejszą sedację w porównaniu do innych substancji omawianej grupy [19]. Wymienione objawy, jak również znużenie oraz zmęczenie mogą maskować objawy zaburzeń depresyjnych u młodzieży. W konsekwencji utrudniona jest jednoznaczna ocena stanu pacjenta w związku z farmakoterapią. Wśród innych potencjalnych przyczyn należy wymienić bóle głowy, często zgłaszane przez młodzież. Zespoły bólowe są często spotykane wśród pacjentów nastoletnich z zaburzeniami depresyjnymi oraz lękowymi. W farmakoterapii mogą być zależne od synaptycznych reakcji serotonergicznycych [20].

Wśród działań niepożądanych wymienia się także wahania masy ciała, zależne od przyjmowanej substancji. W przypadku leków SSRI przyrost masy ciała zwłaszcza u młodzieży pojawia się późno w trakcie leczenia długoterminowego. W przeciwieństwie do nich leki SNRI mogą wywołać efekt utraty wagi. Dwa SSRI związane z największym przyrostem masy ciała w prospektywnych badaniach młodzieży z zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi to paroksetyna i citalopram [21]. Wśród rzadziej występujących działań niepożądanych omawianych substancji należy pamiętać o seksualnych skutkach ubocznych, kserostomii oraz zwiększonej potliwości.

Pomimo rozpowszechniania leków SSRI i ich popularności nadal nie wszystkie mechanizmy działania tych substancji zostały poznane. Tolerancja leków przeciwdepresyjnych jest słabo scharakteryzowana przez specjalistów, zwłaszcza w populacji młodzieży. Wiąże się ona z zespołem objawów: nadmiernego pobudzenia, aktywacji, impulsywności oraz uczucia niepokoju. Pierwsze obserwacje na ten temat zostały opublikowane na początku lat 90-tych. Mimo upływu lat, nadal powyższe reakcje pozostają zagadką dla klinicystów [22]. W badaniach klinicznych zaobserwowano ponadto zachowania samobójcze, takie jak myśli i próby suicydialne oraz wrogość manifestującą się agresją i zachowaniami ryzykownymi. Typowo reakcje te dotyczą osób niepełnoletnich. Osoby młode, dzieci, zwłaszcza z występującymi zachowaniami samobójczymi powinny być poddane ścisłej obserwacji podczas całego przebiegu leczenia, a w przypadku terapii ambulatoryjnej powinny pozostać w stałym kontakcie ze specjalistą. FDA wydała ostrzeżenie o zwiększonym ryzyku samobójczym nasilonym na początku terapii SSRI ze względu na doniesienia naukowe o niekorzystnych skutkach pierwszych tygodni terapii. W przeciwieństwie do powyższych, zachowania ryzykowne są rzadkim tematem w literaturze, a stanowią ważną kwestię ze

względem na bezpieczeństwo pacjenta, jego otoczenia oraz możliwe nieświadome wikłanie się w konsekwencje prawne i przestępcze. Ten artykuł prezentuje przypadek nastoletniego chłopca, który w wyniku zaistniałej nietolerancji na lek z grupy SSRI zaprezentował zachowania ryzykowne i popełnił przestępstwo, co pociągnęło za sobą konsekwencje prawne. Ponadto celem pracy jest zwrócenie uwagi na problem bezpieczeństwa stosowania leków SSRI u pacjentów niepełnoletnich.

## 2. Opis przypadku

16-letni pacjent dotychczas nieleczony psychiatrycznie z rozpoznaniem zespołu Aspergera zgłosił się do lekarza psychiatry z powodu obniżonego nastroju, lęku, myśli samobójczych oraz dokonania aktów samookaleczenia. Rozpoznanie zespołu Aspergera zostało postawione w okresie wczesnoszkolnym. Objawy depresyjne, które wystąpiły u pacjenta, narastały od kilku lat. Zostały spowodowane wieloletnimi problemami w kontaktach rówieśniczych oraz samotnością. W celu nawiązania relacji społecznych w czasie dotychczasowej edukacji pacjent kilkakrotnie zmieniał szkoły. W każdej nowej klasie dochodziło do konfliktów z rówieśnikami z powodu nieumiejętnej komunikacji oraz problemów z interpretacją cudzych emocji. Pacjent doświadczył prześladowania z powodu swojej odmienności i wyróżniającego się zachowania. Problemy społeczne prowadzące do rozwoju epizodu depresyjnego wynikały bezpośrednio z trudności charakterystycznych dla zespołu Aspergera. Lekarz psychiatra na wizycie rozpoznał: epizod depresji umiarkowanej F32.1.

Pacjent otrzymał lek sertralinę w dawce 50 mg do przyjmowania raz dziennie. Podczas farmakoterapii nie przyjmował żadnych innych substancji psychoaktywnych ani nie spożywał alkoholu. Nie był leczony na żadną inną chorobę.

W ciągu kolejnych 3 tygodni rozwinęły się u pacjenta nietypowe zachowania w postaci agresji słownej i fizycznej, pobudzenia oraz braku potrzeby snu. Chłopiec zaczął wstawać wcześniej rano, co nigdy do tej pory nie zdarzało się. Pacjent wychodził z domu i błąkał się po mieście godzinami bez celu podczas kilometrowych spacerów. Pojawiły się urojenia wielkościowe – przekonywał rodziców, że zbawi świat. Co więcej, nieustannie czuł niekontrolowany przypływ energii. Kolejno pojawiły się urojenia prześladowcze – pacjent kilkakrotnie w nocy sprawdzał zamki w drzwiach przekonany o intruzach próbujących włamać się do rodzinnego domu. W drugim tygodniu pacjent ogolił pół głowy na łyso, co było niespodziewanym zachowaniem w sprzeczności do jego dotychczasowej sztywności w kwestii wyglądu. Po raz pierwszy sięgnął po papierosa.

Dekompensacja stanu psychicznego nastąpiła w

trzecim tygodniu przyjmowania sertraliny, gdy pojawiły się sytuacje stresowe w życiu pacjenta: odrzucenie przez dziewczynę oraz konflikt w klasie. Chłopiec w połowie zajęć lekcyjnych wybiegł ze szkoły i udał się do sklepu spożywczego, gdzie zaatakował sprzedawcę grożąc użyciem noża. Dokonał kradzieży kilku butelek alkoholu i paczek papierosów a następnie uciekł ze sklepu. Skierował się w kierunku postoju taksówek, gdzie ponownie grożąc użyciem noża wymusił na kierowcy podwiezienie do innej dzielnicy miasta. Po opuszczeniu pojazdu przez kilka godzin wędrował po mieście. Młodzieniec został zatrzymany przez policję. Postawiono mu zarzut rozboju z użyciem niebezpiecznego narzędzia.

W toku postępowania sądowego został skierowany na obserwację lekarską trwającą 6 tygodni na oddziale psychiatrycznym dla dzieci i młodzieży. Podczas pobytu w szpitalu pacjent nie pamiętał poprzedzających wydarzeń oraz swoich nietypowych zachowań. Podczas pierwszych dni pobytu na obserwacji stwierdzono utrzymujące się nasilone pobudzenie, stereotypie, manieryzmy ruchowe, nadpobudliwość ruchową. Wystąpił słowotok. Pacjent nie zgłaszał występowania urojeń ani omamów, jego zachowanie nie wskazywało na przebywanie pod ich wpływem. Negował myśli i tendencje samobójcze. W trakcie hospitalizacji nie obserwowano zachowań autoagresywnych.

Podczas pobytu w oddziale biegli psychiatrzy sporządzili opinię na okoliczność wystąpienia zaburzeń psychicznych mogących mieć istotny wpływ na niebezpieczne zachowanie pacjenta. Biegli orzekli, że opisane objawy spełniły kryteria ostrej psychozy z objawami urojeń wielkościowych spełniającej kryteria ostrego stanu maniakałnego F30.2 lub ostrej psychozy F23. Niebezpieczne zachowania, które wystąpiły u pacjenta, były spowodowane atypową reakcją na stosowany lek - sertralinę oraz kumulacją napięcia wynikającego z przeżywanych sytuacji stresowych - odrzucenia przez dziewczynę i rówieśników, lęku przed krytyką, wymaganiami nowej szkoły, co w konsekwencji doprowadziło do zachowań impulsywnych i agresywnych.

Atypowe reakcje zachodzące w organizmie spowodowały zmianę zachowania oraz pobudzenie prowadzące do przestępstwa. Pacjent działał w stanie ograniczonej poczytalności i nie był zdolny do rozpoznania czynu ani do oceny swojego postępowania.

Mając na uwadze powyższe dane: opinie biegłych psychiatrów i psychologów oraz kompleksowy obraz sytuacji sąd zdecydował o objęciu pacjenta nadzorem kuratora oraz skierował chłopca na obowiązkową terapię psychiatryczną ambulatoryjną oraz psychoterapię. Z uwagi na nietolerancję sertraliny i jej konsekwencje,

zadecydowano o włączeniu do terapii doksepinę 25 mg 2 razy oraz hydroksyzynę 25 mg 3 razy po dwie tabletki dziennie. Chłopiec zgłosił się na psychoterapię indywidualną oraz rodzinną.

### 3. Dyskusja

Przedstawiony przypadek ukazuje, że nadal w kwestii tolerancji leków grupy SSRI konieczne są kolejne badania i oceny, a pacjenci zwłaszcza niepełnoletni powinni być pod ścisłą obserwacją specjalistyczną. Opiswane zachowanie wynikało z nietolerancji na lek przeciwdepresyjny manifestujące się agresją oraz pobudzeniem, co w konsekwencji doprowadziło do złamania prawa oraz sytuacji bezpośrednio zagrażającej życiu drugiej osoby. Nasilenie atypowej reakcji na nowy lek zostało wzmożone ze względu na dodatkowe rozpoznanie zaburzenia ze spektrum autyzmu u pacjenta. W badaniach międzynarodowych opublikowano wyniki wskazujące, że ten rodzaj zaburzeń jest znaczącym czynnikiem występowania pobudzenia oraz agresji w przypadku stosowania leków SSRI [23]. Badacze sugerują, że działania niepożądane wynikają bezpośrednio z mechanizmów toczących się między neuroprzekaźnikami w mózgu. Aktywacja oraz podobne działania niepożądane według szacunków występują u około 4% nastolatków przyjmujących leki z grupy SSRI [24].

Ta sytuacja opisywana jest w literaturze pod nazwą „raptus melancholicus”. Definiuje się ją jako pewnego rodzaju zryw psychomotoryczny, w trakcie której pacjent może zastosować przemoc względem drugiej osoby lub popełnić samobójstwo [25]. Obecność diagnozy spektrum autyzmu daje o wiele wyższe ryzyko nietolerancji SSRI w porównaniu z zaburzeniami psychicznymi z innych kategorii [26]. Za bezpośrednią przyczynę specjaliści uważają podwyższony poziom serotoniny w mózgu u osób ze spektrum autyzmu w porównaniu do innych pacjentów psychiatrycznych według badań Gabrielle i wsp. [27]. Ponadto nadal kwestia stosowania leków SSRI u pacjentów ze spektrum autyzmu jest przedmiotem dyskusji i badań klinicznych. Do chwili obecnej nie potwierdzono jednoznacznie korzyści ze stosowania opisywanych leków w tej grupie chorych, zwłaszcza niepełnoletnich [28]. Natomiast badania międzynarodowe wykazały, że osoby ze spektrum często doświadczają niższej skuteczności terapii oraz działań niepożądanych [29]. Leki z grupy SSRI są coraz częściej przepisywane tym pacjentom [30], mimo niewystarczających dowodów z randomizowanych badań kontrolnych na ich skuteczność w tej grupie chorych [31]. Brak jednoznacznej odpowiedzi co do słuszności stosowania tych leków u chorych z autyzmem podkreśla potrzebę kolejnych analiz [9, 28].

W literaturze występują pojedyncze opisy



przypadków pojawienia się podobnych reakcji u młodzieży, co przekłada się na dalsze trudności diagnostyczne i lecznicze. Kaprinis i wsp. [32] opisują analogiczny problem nietypowej reakcji na sertralinę. U pacjenta wystąpiły: bezsenność oraz objawy psychotyczne, których pacjent możliwie doświadczył z powodu przyjmowania leków SSRI. W innym przypadku Walker i wsp. opisali przypadek, w którym nietolerancja sertraliny rozpoznano błędnie jako objawy ataku paniki [33]. Ten problem jest o tyle istotny, ponieważ pobudzenie i agresja może prowadzić do naruszenia prawa, jak wystąpiło w opisywanym przypadku. Nasz artykuł pokazuje, że nietolerancja SSRI może prowadzić do zachowań ryzykownych i przemocowych. Kwestia odpowiedzialności karnej budzi dyskusje oraz wątpliwości co do postępowania ze względu na brak uregulowanych przepisów. W literaturze pojawiają się sporadycznie badania dotyczące związku leków przeciwdepresyjnych z zachowaniami przemocowymi. Najczęściej są to opisy przypadków [32]. Stosunkowo niewiele w literaturze opublikowano badań klinicznych, które jednoznacznie wskazywałyby na związek przestępstw z SSRI. Przypadki nietolerancji leków, zwłaszcza psychiatrycznych są chętnie publikowane w mediach oraz przekazach ogólnomasowych, co negatywnie wpływa na opinię publiczną, a w konsekwencji zniechęca społeczeństwo do stosowania farmakoterapii. Osoby wypowiadające się w mediach nierzadko nie posiadają specjalistycznej wiedzy oraz wymaganego wykształcenia, a mimo to są uznawane za ekspertów i chętnie dzielą się swoimi spostrzeżeniami. Tylko w jednym miesiącu w 2014 roku odnotowano liczbę wyszukiwań informacji internetowych z tematów związku leków przeciwdepresyjnych z zabójstwami ponad sto tysięcy razy, a związku z przemocą ponad milion razy [33]. Powyższa narracja może skutkować przedwczesną rezygnacją z leczenia lub nie podejmowania żadnej terapii [34]. W literaturze nie dowiedziono, że SSRI bezpośrednio wpływają na rozwój zachowań przemocowych i przestępczych u pacjentów, jednak Marcotte i wsp. wskazują, że wskaźniki częstości stosowania leków przeciwdepresyjnych są istotnie związane z rosnącymi wskaźnikami przestępczości, co potwierdzają badania prowadzone w USA w latach 1997-2004 [37]. Opublikowane wyniki mogą wynikać z wysokiego rozpowszechnienia zaburzeń psychicznych wśród przestępców, dlatego problem wymaga dokładnego i ponownego zbadania. Niektórzy badacze, jak Mason i wsp. zwrócili uwagę, że bezpośrednią przyczyną popełnionych przestępstw wśród pacjentów psychiatrycznych są stosowane przez nich leki - zwłaszcza przeciwdepresyjne. Autorzy uważali, że ekspozycja na lek zainicjowała szereg procesów neurobiologicznych, które doprowadziły do zachowania ryzykownego [38]. Podobnie opisywali Merklebach i wsp.

[39]. Przeciwnie stanowisko zajmują Bouvy i wsp., którzy badali związek terapii antydepresyjnej nastoletnich pacjentów w Holandii ze wskaźnikami przestępczości. Autorzy wskazali na negatywny związek powyższych parametrów, ze względu na wzrost liczby przepisywanych leków antydepresyjnych w populacji, a odnotowanymi przypadkami przestępczości w tym kraju [36]. Podobne wyniki uzyskali Tardif i wsp. [40] oraz Barber i wsp. [41].

Zrozumienie poruszonego przez nas problemu komplikuje fakt, że opisywany pacjent dopuścił się przestępstwa po raz pierwszy w życiu, nie był notowany za inne wykroczenia. Wychowywał się w rodzinie pełnej, a oboje rodzice posiadali wykształcenie wyższe. W rodzinie nie było aktów przemocy ani nadużywania substancji psychoaktywnych. Również sam pacjent nie miał kontaktu z żadnymi zakazanymi związkami, które mogłyby wpłynąć na jego zachowanie.

Molero i wsp. [42] zbadali związek między lekami SSRI, a procesami karnymi o przestępstwa z użyciem przemocy. Autorzy prześledzili rejestr farmakoterapii w latach 2006 - 2009, a następnie porównali uzyskane dane z oskarżeniami karnymi oraz wyrokami. Wyniki pokazały istotny związek między stosowanymi lekami SSRI, a popełnionymi przestępstwami w grupie ludzi młodych z przedziału od 15 do 24 lat. Wśród grupy starszych pacjentów wynik okazał się nieistotny statystycznie. Autorzy publikacji zwracają uwagę, że w przypadku zachowań ryzykownych należy uznać za czynnik ryzyka młody wiek pacjenta, co podobnie opisano w tej pracy. Molero i wsp. podkreślają, że w podobnych sytuacjach należy położyć nacisk na badania grupy nastolatków oraz młodych dorosłych, a następnie rozważyć wprowadzenie ostrzeżenia w charakterystyce produktów leczniczych o możliwości wystąpienia zachowań ryzykownych podczas terapii SSRI. Jednakże wskazuje się na konieczność oceny korzyści oraz ryzyka związanego ze stosowaniem leków SSRI. Mają one udowodnioną skuteczność w terapii depresji. Obecność powyższego ostrzeżenia z pewnością zniechęci część młodych ludzi do rozpoczęcia farmakoterapii SSRI, co następnie przełoży się na wyższe wskaźniki nieleczonej depresji oraz wystąpienie jej najpoważniejszych konsekwencji - samobójstw.

Ze względu na niejednoznaczność wyników badań międzynarodowych, rola stosowanych leków przeciwdepresyjnych w aktach przestępstw pozostaje niewyjaśniona. Problem jest o tyle złożony, że badania kliniczne dotyczące stosowanych substancji leczniczych prowadzi się w populacjach osób dorosłych z pominięciem pacjentów niepełnoletnich ze względu na różnorodne bariery etyczne i prawne [43].

Komplikacją prawną w opisywanym przypadku było stwierdzenie częściowej poczytalności chłopca

w trakcie aktu przemocy oraz ograniczona ocena jego postępowania. W kodeksie karnym nie podaje się bezpośredniej definicji niepoczytalności, jednakże wymienia się sytuacje, w których ona występuje. Do takich stanów zaliczamy m.in. stan maniackalny i tak też ocenili biegli specjaliści psychiatrii na potrzeby opinii sądowej. Powyższy stan nie był wywołany chorobą psychiczną, ale atypową reakcją na lek, co mając na uwadze brak wymieniania takiej sytuacji jako przyczyny przemocy niesie wątpliwości co do prawidłowej oceny postępowania chłopca oraz zrozumienia sytuacji dla osoby nieposiadającej specjalistycznej wiedzy medycznej – w tym przypadku sędziego. W konsekwencji w przyszłości, jeśli pojawią się analogiczne sytuacje spowodowane przyjmowaniem różnych leków, sędzia może dokonać błędnego osądu oraz zastosować nieadekwatny wyrok w stosunku do stopnia przewinienia. W ten sposób młodzi ludzie szukający pomocy specjalistycznej mogą stać się ofiarami systemu. Niezasłużony pobyt w zakładzie poprawczym lub w przypadku osób dorosłych w zakładzie karnym, może skutkować nasileniem zaburzeń depresyjnych i co więcej, odmową przyjmowania leków.

Przedstawiony przypadek ukazuje złożony problem poruszający składowe medyczne, etyczne oraz prawne, dlatego autorzy podkreślają konieczność prowadzenia dalszych specjalistycznych badań na temat bezpieczeństwa stosowanych leków - nie tylko z grupy SSRI. Pacjenci z grup ryzyka powinni przebywać pod stałą opieką specjalistyczną.

#### 4. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy przedstawiają następujące wnioski:

1. Podkreśla się konieczność wprowadzenia badań klinicznych dotyczących tolerancji leków SSRI wśród pacjentów z grup ryzyka.
2. Należy rozważyć konieczność wprowadzania farmakoterapii SSRI u pacjentów ze spektrum autyzmu w warunkach szpitalnych.
3. Należy przeprowadzić ocenę korzyści i ryzyka w razie wprowadzania rutynowo SSRI u niepełnoletnich pacjentów.
4. Należy rozważyć dołączenie do przyczyn niepoczytalności również pobudzenie wywołane substancjami leczniczymi.

#### Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

#### References:

1. Joannès C, Redmond NM, Kelly-Irving M, Klinkenberg J, Guillemot C, Sordes F et al., The level of education is associated with an anxiety-depressive state among men and women -

- findings from France during the first quarter of the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1405.
2. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. No. WHO/MSD/MER/2017.2. World Health Organization, 2017.
3. Chang J, Choi Y. Depression diagnosis based on electroencephalography power ratios. *Brain Behav*. 2023;21:3173.
4. Wan B, Wu Y, Ma N, Zhou Z, Lu W. Four modifiable factors that mediate the effect of educational time on major depressive disorder risk: A network Mendelian randomization study. *PLoS One*. 2023;18(7):0288034.
5. Mud Shukri MI, Minhat HS, Ahmad N, Ismail F, Kanthavelu C, Nurfarahin D et al., Prevalence and factors associated with depression, anxiety and stress in Malaysia during COVID-19 pandemic: A systematic review. *PLoS One*. 2023;18(7):0288618.
6. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(2):5356.
7. Nepal H, Black E, Bhattarai M. Self-Harm in Sertraline-Induced Akathisia. *Prim. Care Companion CNS Disord*. 2016;18(6).
8. Clevenger SS, Malhotra D, Dang J, Vanle B, IsHak WW. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2018;8(1):49-58.
9. Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
10. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA et al., Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol. Int*. 2021;13(3):387-401.
11. Robert L. Findling, Nora K. McNamara, Robert J. Stansbrey et al., The Relevance of Pharmacokinetic Studies in Designing Efficacy Trials in Juvenile Major Depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2006;16:1-2.
12. Guy EJ, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*. 1999;57:507-533.
13. Hoffman R. Off-Label Uses for Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Am. Fam. Physician*. 2005;71:43.
14. Stone KJ, Viera AJ, Parman CL, Off-label applications for SSRIs. *Am. Fam. Physician*. 2003;68:498-504.
15. Skånland SS, Cieślak-Pobuda A. Off-label uses of drugs for depression. *Eur. J. Pharmacol*. 2019;865:172732.
16. Beesdo-Baum K, Knappe S. Developmental epidemiology of anxiety disorders. *Child. Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am*. 2012;21(3):457-78.
17. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/zoloft>
18. Strawn JR, Dobson ET, Giles LL. Primary Pediatric Care Psychopharmacology: Focus on Medications for ADHD, Depression, and Anxiety. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*. 2017;47(1):3-14
19. Rynn MA, Walkup JT, Compton SN, Walkup JT, Sakolsky DJ, Sherrill JT et al., Child/adolescent anxiety multimodal study: evaluating safety. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2015;54(3):180-190.
20. Crawley SA, Caporino NE, Birmaher B, Ginsburg G, Piacentini J, Albano M et al., Somatic complaints in anxious youth. *Child. Psychiatry Hum. Dev*. 2014;45(4):398-407.
21. Hamill Skoch S, Mills JA, Ramsey L, Strawn JR. Letter to the editor: sleep disturbances in selective serotonin reuptake inhibitor-treated youth with anxiety disorders and obsessive compulsive disorder-a Bayesian hierarchical modeling meta-analysis. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol*. 2021;31(5):387-388.

22. Nakonezny PA, Mayes TL, Byerly MJ, Emslie GJ. Predicting placebo response in adolescents with major depressive disorder: The Adolescent Placebo Impact Composite Score (APICS). *Journal of Psychiatric Research*. 2015;68:346-353.
23. Garcia-Delgar B, Morer A, Varela E, Romero S, García M, Coffey BJ et al., Activation in Children and Adolescents Treated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Weighty Reason? *J. Clin. Psychopharmacol.* 2018;38(5):475-480.
24. Safer DJ. Age-grouped differences in adverse drug events from psychotropic medication. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2011;21:299-309.
25. Telesnicki S, Patla M, Bożoz H, Depression as one of the conditionings of crime. *Arch. Med. Sad. Krym.* 2005;45:220-224.
26. Carlson GA, Mick E. Drug-induced disinhibition in psychiatrically hospitalized children. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2003;13:153-163.
27. Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014;24:919-929.
28. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):004677.
29. Secci I, Petigas L, Cuenod A, Klauser P, Kapp C, Novatti A et al., Case report: Treatment-resistant depression, multiple trauma exposure and suicidality in an adolescent female with previously undiagnosed Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry.* 2023;14:1151293.
30. Reiersen AM, Handen, B. Commentary on 'Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD)'. *Evid. Based Child. Health Cochrane Rev. J.* 2011;6:1082-1085.
31. Williams K, Wheeler DM, Silove N, Hazell P. Cochrane Review: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Evid. Based Child. Health Cochrane Rev. J.* 2011;6:1044-1078.
32. Kaprinis S, Parlapani E, Raikos N, Goulas A, Karpouza V. Psychotic episode associated with sertraline and drug-related delirium: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2014;34(4):527-9.
33. Walker L. Sertraline-induced akathisia and dystonia misinterpreted as a panic attack. *Psychiatric Services.* 2002;53(11):1477-1478.
34. Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law. *PLoS Med.* 2006;3:372.
35. Tiihonen J, Lehti M, Aaltonen M, Kivivuori J, Kautiainen H, Virta LJ et al., Psychotropic drugs and homicide: A prospective cohort study from Finland. *World Psychiatry.* 2015;14(2):245-7.
36. Bouvy PF, Liem M. Antidepressants and lethal violence in the Netherlands 1994-2008. *Psychopharmacology.* 2012;222:499-506.
37. Marcotte DE, Markowitz S. A cure for crime? Psychopharmaceuticals and crime trends. NBER Working Paper. 2009;15354.
38. Mason SE. Prozac and crime: who is the victim? *Am. J. Orthopsychiatry.* 2002;72:445-455.
39. Merckelbach H, Jelicic M, de Ruiter C. De B. heeft een persoonlijkheidsstoornis en doodt zijn vriendin. *MGv.* 2009;64:747-759.
40. Tardiff K, Marzuk PM, Leon AC. Role of antidepressants in murder and suicide. *Am. J. Psychiatry.* 2002;159:1248-1249
41. Barber CW, Azrael D, Hemenway D, Olson LM, Nie C, Schaechter J et al., Suicides and suicide attempts following homicide. Victim-suspect relationship, weapon type, and presence of antidepressants. *Homicide Studies.* 2008;12:285-297.
42. Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, Gumpert CH, Fazel S. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Violent Crime: A Cohort Study. *PLoS Med.* 2015;12(9):1001875.
43. Sato Y, Takatsu Y, Ito H, Kataoka K, Takeuchi Y, Matsumori A. SSRI Antidepressant Medications: Adverse; Effects and Tolerability. *Heart Vessel.* 1996;11:218-20.

#### Corresponding author

Klaudia Kister

e-mail: [klaudia2178@gmail.com](mailto:klaudia2178@gmail.com)

I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention of Medical University in Lublin

Otrzymano: 12.11.2024

Zrecenzowano: 29.11.2024

Przyjęto do publikacji: 19.12.2024