

Ryzyko powikłań krwotocznych związane ze stosowaniem selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny

Selective serotonin reuptake inhibitors related abnormal bleeding risk

¹ Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi. Dyrektor: lek. n. med. Wojciech Bieńkiewicz

² Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej UM w Łodzi. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. 042 675 73 71, e-mail: tpawelczyk@tlen.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

W ostatnim dwudziestoleciu nastąpił znaczny postęp w psychofarmakoterapii zaburzeń depresyjnych. Wynaleziono i wprowadzono do terapii nowe leki i grupy leków przeciwdepresyjnych, w tym selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny – SSRI, skuteczne w leczeniu depresji i, jak wynikało z przeprowadzonych badań, charakteryzujące się większym bezpieczeństwem w porównaniu z wcześniej stosowanymi preparatami, np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi – TLPD. Lepsza tolerancja i mniejsza liczba objawów niepożądanych sprawiły, że SSRI zaczęto często stosować zarówno w leczeniu szpitalnym, jak i ambulatoryjnym, przez specjalistów, a także przez lekarzy pracujących w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Już po wprowadzeniu ich na rynek pojawiły się liczne doniesienia kazuistyczne oraz badania obserwacyjne wiążące występowanie różnego rodzaju krwawień ze stosowaniem SSRI. Wśród powikłań krwotocznych opisywano drobne podbiegnięcia krwawe, wybroczyny, poważne krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe oraz wzmożone krwawienia podczas zabiegów operacyjnych. Serotonina jest jednym z promotorów agregacji płytek i odgrywa istotną rolę we wstępnej fazie aktywacji trombocytów – procesie nazywanym zmianą kształtu płytek. SSRI hamują wychwyty krążącej we krwi serotoniny i zmniejszają jej wewnątrzpłytkowe zasoby, co powoduje zaburzenia agregacji i upośledzenie pierwotnej hemostazy. Autorzy dokonali przeglądu dostępnego piśmiennictwa na temat ryzyka krwawień związanego ze stosowaniem SSRI, opisali mechanizm powstawania i prawdopodobieństwo jego wystąpienia, wyszczególnili grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku krwawień oraz przedstawili praktyczne wskazówki odnośnie do postępowania z chorymi należącymi do grup ryzyka, którzy wymagają leczenia przeciwdepresyjnego.

Słowa kluczowe: depresja, płytki krwi, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, powikłania krwotoczne

Summary

There was a noticeable progress in psychopharmacotherapy of affective disorders in the past two decades. New drugs and drug's classes were developed and introduced to daily psychiatric practice including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). They have proven to be effective in the treatment of depression in out- and inpatients and, in comparison with other antidepressants i.e. tricyclics, SSRIs seem to have fewer side effects and therefore have become more frequently recommended and widely prescribed by specialists and general practitioners. Despite better tolerability and safety, numerous case reports and observational studies have described an association between SSRIs and the risk of various bleeding disorders including ecchymoses, petechiae, gastrointestinal, genitourinary and intracranial bleeding as well as surgical hemorrhagic complications. Serotonin potentiates platelet aggregation and plays a crucial role in the early phase of platelet activation, called platelet shape change. SSRIs inhibit serotonin uptake from the blood to platelets and decrease its intracellular content, which leads to aggregation disturbances and ineffective primary hemostasis. The authors review the available literature

concerning antidepressant related bleeding risk, describe the mechanism of that adverse effect, its probability, enumerate risk groups and provide some practical considerations about management of depressive patients at increased risk of hemorrhagic complications.

Key words: depression, blood platelets, selective serotonin reuptake inhibitors, adverse effects – haemorrhage

WSTĘP

Zaburzenia afektywne, a przede wszystkim depresyjne, należą do częstych problemów zdrowotnych i zgodnie z niektórymi szacunkami do 2020 roku będą należeć w rozwiniętych społeczeństwach do chorób o największych skutkach zdrowotnych i ekonomicznych⁽¹⁾. W latach dziewięćdziesiątych XX wieku na szeroką skalę zaczęto stosować leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI, które z czasem stały się lekami pierwszego wyboru w leczeniu depresji w warunkach ambulatoryjnych. Dotyczy to szczególnie pacjentów w podeszłym wieku oraz adolescentów. Obecnie SSRI należą do jednych z najlepiej sprzedających się preparatów. Zgodnie z danymi firmy IMS Health, opublikowanymi w internetowym wydaniu magazynu „Forbes”, jeden z preparatów SSRI znajdował się w 2003 roku wśród 10 leków generujących największy zysk w branży farmaceutycznej; wartość jego globalnej sprzedaży wynosiła 3,4 mld dolarów amerykańskich⁽²⁾. W Polsce SSRI także należą do często zalecanych farmaceutyków i, biorąc pod uwagę trendy epidemiologiczne na najbliższe lata, częstość ich stosowania będzie wzrastać.

Podstawowymi zaletami inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny są ich lepsza tolerancja, relatywnie mniejsza liczba działań niepożądanych i niekorzystnych interakcji lekowych w porównaniu ze stosowanymi wcześniej trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD) i inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

W ostatnich latach pojawiły się liczne doniesienia o poważnym ryzyku związanym ze stosowaniem SSRI. W tabeli 1 zebrano działania niepożądane obserwowane w trakcie terapii tymi lekami⁽³⁾. Donoszono o możliwości zwiększenia częstości zachowań agresywnych i autoagresywnych, w tym myśli i tendencji samobójczych oraz dokonanych prób i samobójstw w pierwszych kilku tygodniach leczenia u adolescentów^(4,5). Na początku lipca 2005 roku Urząd do Spraw Żywności i Leków USA (FDA), po analizie danych pochodzących z 24 badań lekowych obejmujących 4400 pacjentów, nakazał producentom wszystkich leków przeciwdepresyjnych dostępnych w Stanach Zjednoczonych umieszczenie w lekowych ulotkach informacyjnych

ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku usiłowań i dokonanych prób samobójczych obserwowanych w pierwszych miesiącach leczenia. Lekarzom zalecono cotygodniową kontrolę stanu psychicznego i somatycznego dzieci i adolescentów w pierwszych 4 tygodniach terapii oraz sztywny harmonogram kontrolnych wizyt podczas kontynuowania leczenia. W grupie pediatrycznych pacjentów ryzyko wystąpienia myśli i tendencji samobójczych związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych wynosiło 1 na 50 kuracji⁽⁷⁾.

Wśród obserwowanych działań niepożądanych występujących podczas terapii SSRI wymienia się także powikłania krwotoczne wynikające z upośledzenia funkcji trombocytów pod wpływem tych leków.

MECHANIZM AKTYWACJI PŁYTEK KRWI. ROLA SEROTONINY, RECEPTORÓW 5HT_{2A} ORAZ WPŁYW SSRI

Płytki krwi są beźjadrowymi komórkami powstającymi w szpiku z multipotencjalnych komórek progenitorowych pnia w procesie trombocytopoezy. Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za różnicowanie i dojrzewanie płytek są trombopoetyna i IL-3. Po uwolnieniu do krwi obwodowej płytki przeżywają ok. 10 dni. Fizjologicznie około 1/3 całkowitej ich liczby podlega sekwestracji w śledzionie. Płytki są najmniejszymi morfotycznymi elementami ludzkiej krwi obwodowej. Ich wymiary wahają się w granicach 2-4 μm. Kształt krążących, pozostających w spoczynku płytek jest dyskoidalny dzięki pierścieniowi mikrotubuli złożonych z włókien tubuliny. Po aktywacji kształt trombocytów ulega zmianie za sprawą polimeryzujących włókien aktywnych, które tworzą długie wypustki (do 5 μm) składające się z mikrofilamentów. Fizjologiczna liczba płytek krwi waha się w granicach 150-300 tys./mm³⁽⁸⁾.

Serotonina jest jednym z naturalnych promotorów agregacji płytek krwi. Jest ona aktywnie wychwytywana przez płytki z surowicy i gromadzona w ziarnistościach gęstych razem z adenozyndwufosforanem (ADP) i znacznymi ilościami wapnia. Trombocyty nie syntetyzują serotoniny, a jej zawartość w płytkach jest odzwierciedleniem efektywności procesu transportu. Serotonina współdziała z kolagenem, ADP, adrenaliną i trombiną w uwolnieniu wewnątrzkomórkowych magazynów wapnia, co umożliwi polimeryzację ak-

tyny prowadzącą do zmiany kształtu płytek (*platelet shape change*, PSC), zwiększenia ich powierzchni błonowej oraz uruchomienia czynności skurczowej mikrofilamentów skutkującej degranulacją płytek i kaskadową aktywacją pobliskich trombocytów⁽⁸⁾. Serotonina potencjalizuje w sposób zależny od dawki odpowiedź płytek na małe stężenia ADP oraz trombiny; działa także jako pomocniczy agonista agregacji płytek poprzez receptory 5HT_{2A}⁽⁹⁾. Sama serotonina jest słabym i odwracalnym stymulatorem agregacji płytek krwi. Odgrywa jednak istotną rolę w początkowej fazie aktywacji płytek, tj. procesie zmiany ich kształtu⁽¹⁰⁾. W wychwycie serotoniny z krwi uczestniczy jej transporter, który jest molekularnie tożsamy z transporterem tej aminy biogennej zlokalizowanym w neuronach. Mechanizm powyższy scharakteryzowano na tyle dobrze, że w ilościowych próbach laboratoryjnych agregacji płytek krwi wykorzystuje się m.in. imipraminę blokującą aktywność transportera serotoniny w celu przerwania wychwytu znakowanej ¹⁴C-5HT⁽¹¹⁾. W badaniach eksperymentalnych potwierdzono obniżenie stężenia serotoniny i upośledzenie procesu agregacji płytek pod wpływem leków hamujących aktywność transportera serotoniny^(12,13).

RYZIKO KRWAWIEŃ ZWIĄZANE Z SSRI. OPISY PRZYPADKÓW I BADANIA OBSERWACYJNE

Wkrótce po wprowadzeniu SSRI do praktyki klinicznej w piśmiennictwie pojawiły się doniesienia wiążące zastosowanie tej grupy leków z różnorodnymi powikłaniami krwotocznymi, takimi jak: wybroczyny, plamica, krwawienie z nosa oraz dróg rodnych⁽¹⁴⁻¹⁹⁾. Badania obserwacyjne skoncentrowały się na częstości krwawień śródczaszkowych⁽²⁰⁾, z przewodu pokarmowego⁽²¹⁻²⁵⁾ oraz krwotocznych powikłaniach śród- i pooperacyjnych⁽²⁶⁾. Pierwsze badanie kliniczno-kontrolne (*case-control study*) przeprowadzone przez de Abayo i wsp. (n=1651 przypadków krwawienia łączone z 10 000 w grupie kontrolnej) wykazało trzykrotnie wyższą częstość krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych SSRI w porównaniu z grupą nieleczoną preparatami z tej grupy⁽²²⁾. Wyższe ryzyko istniało przy łączeniu SSRI z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi – NLPZ. Podobną tendencję obserwowali brytyjscy eksperymentatorzy w badaniu kohortowym⁽²⁷⁾. Większe, choć nieistotne statystycznie, ryzyko krwawień występowało w grupie pacjentów leczonych SSRI w porównaniu z pacjentami leczonymi innymi lekami psychotropowymi. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. W kolejnym populacyjnym badaniu kohortowym (n=26 005) Dalton i wsp.⁽²¹⁾ oceniali ryzyko krwawienia podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych, dzieląc je w zależności od mechanizmu działania na powodujące wychwyt zwrotny serotoniny lub noradrenaliny.

Wyszczególniono trzy grupy leków: (1) SSRI; (2) nie-SSRI; (3) inne leki przeciwdepresyjne. Do pierwszej zaliczono związki wpływające jedynie na transport serotoniny (SSRI) oraz klomipraminę (z uwagi na jej silne, dominujące działanie serotoninergiczne). W drugiej grupie analizowano leki o zrównoważonym mechanizmie działania, hamujące zarówno wychwyt serotoniny, jak również noradrenaliny, a w trzeciej znalazły się leki przeciwdepresyjne oddziałujące głównie na układ noradrenergiczny (nortryptylina, dezypramina, trimipramina, amoksapina) oraz mianseryna nie działająca na żaden z powyższych systemów transportowych. Oceniano ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego w okresie pięcioletnim. W tym badaniu zaobserwowano najwyższe ryzyko krwawień w grupie 1 (aktywnie leczonej SSRI lub klomipraminą): iloraz szans (OR) wynosił 3,6 [95% przedział ufności (CI) 2,7-4,7]. W grupie 2 (leki przeciwdepresyjne: 5HT+; NA+) OR wynosił 2,3 (95% CI 1,5-3,4), a w grupie 3 – OR 1,7 (95% CI 0,8-3,1). Wynik uzyskany w grupie 3 wskazuje na brak istotnego wzrostu ryzyka krwawienia. Wśród pacjentów stosujących równolegle SSRI i NLPZ ryzyko krwawienia było ponad dwunastokrotnie wyższe (OR 12,2; 95% CI 7,1-19,5). Przy jednoczesnym stosowaniu SSRI i aspiryny w małej dawce (tj. do 150 mg/d) OR wynosił 5,2 (95% CI=3,2-8,0). Wyniki uzyskane w tym badaniu wskazują, iż pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, silnie hamującymi transport zwrotny serotoniny, hospitalizowano z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego 3,6 raza częściej niż osoby nieprzyjmujące SSRI i klomipraminy. Uzyskany wynik odpowiada bezwzględnemu wzrostowi ryzyka opisywanych krwawień o 3,1 na 1000 osobołat leczenia, które można przypisać serotoninergicznym lekom przeciwdepresyjnym. Autorzy ostatecznie stwierdzają, że wpływ odmiennych preparatów SSRI na ryzyko jest podobny, co, biorąc pod uwagę wyjaśniony wcześniej mechanizm działania oraz stopień nasilenia efektu, wyraźnie wskazuje, iż wzrost ryzyka krwawień jest tzw. efektem całej grupy leków.

Kolejne dane pochodzą z populacyjnego badania przeprowadzonego w Kanadzie przez van Walraven i wsp.⁽²³⁾, którzy poddali ocenie w okresie sześcioletnim ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego w kohorcie 317 824 pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat), przyjmujących leki przeciwdepresyjne. Leki przydzielono do trzech grup w zależności od ich powinowactwa do transportera serotoniny (por. tabela 2). Oceniano ryzyko krwawienia w grupach leków: silnie, umiarkowanie i słabo hamujących aktywność transportera serotoniny. Relatywnie duża grupa badanych pozwoliła na stratyfikację chorych do poszczególnych grup czynników zakłócających. Wśród powyższych wzięto pod uwagę: wiek, płeć,

rok pochodzenia danych, wcześniejsze epizody krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, obecność cukrzycy, jednoczesne stosowanie innych leków, takich jak: NLPZ, aspiryna, glikokortykosteroidy, leki przeciwrzepliwie, zmniejszające kwaśność soku żołądkowego. Ryzyko krwawienia wiązało się z występowaniem każdego z czynników zakłócających, a szczególnie wzrastało wraz z wiekiem oraz obecnością krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie. Dla każdego czynnika zakłócającego zauważono wzrost ryzyka krwawień razem ze zwiększeniem powinowactwa do transportera serotoniny, choć w całej kohorcie ten trend nie osiągnął poziomu istotności. W całej populacji badanej obserwowano wzrost względnego ryzyka (*relative risk in-*

crease) krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego prawie o 20% związany z zastosowaniem leku o wysokim powinowactwie do transportera serotoniny zamiast leku o niskim powinowactwie. Wzrost bezwzględnego ryzyka (*absolute risk increase*) krwawienia wyniósł 1,3 na 1000 osobolat, co odpowiada 1 dodatkowemu krwawieniu na 769 pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi o wysokim powinowactwie do transportera serotoniny zamiast lekiem o niskim powinowactwie (*number needed to harm*, NNH). Warto zaznaczyć, że powyższy wskaźnik (NNH) ulegał znacznemu obniżeniu (tj. wzrastało ryzyko krwawień) w następujących grupach pacjentów: stosujących NLPZ (NNH=87), z wywiadem wcześniejszego krwawienia z górnego odcinka prze-

Częste działania niepożądane SSRI (15-30%)	
DN	Uwagi
Objawy żołądkowo- jelitowe: - nudności (25-30%) - rzadziej: biegunka, zaparcia, wymioty, bóle brzucha, suchość w ustach, wzdęcie, zmiana smaku	Najczęściej występują przy przyjmowaniu <i>sertraliny</i> , 5-7% pacjentów odstawia SSRI z powodu nasilonych nudności i wymiotów.
Utrata apetytu i masy ciała	Głównie <i>fluoksetyna</i> i <i>sertralina</i> stosowane w wyższych dawkach, odpowiednio powyżej 60 i 150 mg/d; Najczęściej u osób powyżej 75. r.ż.
Bóle głowy (15-20%)	Najczęściej występują przy przyjmowaniu <i>sertraliny</i> i <i>fluoksetyny</i> ; U części pacjentów obserwowano zmniejszenie nasilenia istniejących bólów głowy po zastosowaniu SSRI.
Zaburzenia seksualne: zmniejszenie libido, opóźnienie orgazmu aż do całkowitej anorgazmii (25-30%)	Nasilenie zależne od dawki, mają tendencję do utrzymywania się w trakcie leczenia SSRI, rzadziej obserwowane przy stosowaniu <i>citalopramu</i> (3-10%).
Bezsenna (10-20%), latencja fazy REM snu i zmniejszenie częstości jej występowania podczas snu	Bezsenna należy do objawów zespołu depresyjnego, SSRI poprawiają sen u osób z bezsenną pochodzenia depresyjnego, jednak same mogą prowadzić do bezsenności, szczególnie na początku leczenia.
Niepokój (2-15%)	Najczęściej <i>fluoksamina</i> i <i>sertralina</i> (10-15%), szczególnie na początku leczenia, obserwowano występowanie <i>de novo</i> ataków paniki w trakcie leczenia SSRI, niepokój jest także objawem depresji i z reguły ustępuje po rozwinięciu działania przeciwdepresyjnego Sarii.
Rzadziej obserwowane działania niepożądane SSRI (poniżej 5%)	
Objawy pozapiramidowe (EPS): parkinsonizm, akatyzja, dystonie, dyskinezy	Najrzadziej <i>citalopram</i> , po włączeniu SSRI należy się spodziewać nasilenia już istniejących EPS, kazuistyczne doniesienia o utrzymywaniu się EPS po zakończeniu leczenia SSRI.
Zaburzenia hematologiczne: tendencja do przedłużonego krwawienia	Związane z zaburzeniami wychwytu serotoniny przez płytki krwi: upośledzenie agregacji trombocytów, upośledzenie I fazy tworzenia skrzepu, tzw. hemostazy pierwotnej.
Bradykardia	Częstsza u osób starszych i z istniejącymi chorobami układu krążenia.
Hiponatremia i zespół nieadekwatnego wydzielania ADH (SIADH)	Częstsza u osób starszych.
Ryzyko zachowań agresywnych i autoagresywnych, myśli i usiłowań samobójczych oraz dokonanych samobójstw	Na podstawie analizy 24 badań klinicznych i 4400 pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi; NNH=50 (u adolescentów).
ADH – hormon antydiuretyczny, EPS – objawy pozapiramidowe, NNH – liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego	


Tabela 1. Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych SSRI (wg Boye'a i Feighnera⁽³⁾ oraz FDA MedWatch Safety Alert⁽⁷⁾)

wodu pokarmowego (NNH=85), przyjmujących aspirynę w małej dawce (NNH=217) i u osiemdziesięciolatków (NNH=244).

Weinrieb i wsp. dokonali systematycznego przeglądu piśmiennictwa na temat ryzyka poważnych krwawień u pacjentów leczonych SSRI z powodu wystąpienia neuropsychiatrycznych objawów niepożądanych interfeonoterapii⁽²⁴⁾. Stwierdzono, że łączenie aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych z SSRI istotnie zwiększa ryzyko krwawień u pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym lub niewydolnością wątroby. Warto pamiętać, iż u chorych z upośledzeniem czynności wątroby dochodzi do zmniejszenia produkcji czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (II, V, VII, IX), co prowadzi do zwiększenia ryzyka krwawień i manifestuje się obniżeniem wskaźnika protrombinowego. Podawanie leków hamujących agregację trombocytów, np. SSRI, może u tych osób nasilać istniejącą tendencję do krwawień. Movig i wsp.⁽²⁶⁾ analizowali częstość występowania krwotocznych powikłań okołoperacyjnych u pacjentów poddawanych operacjom ortopedycznym i jednocześnie przyjmujących leki przeciwdepresyjne. Kohortę badaną stanowiło 520 chorych podzielonych na dwie subpopulacje: stosującą leki serotoninericzne lub nie-serotoninericzne. Do pierwszej z nich zaliczono leczonych klomipraminą, wenlafaksyną i SSRI. Drugą stanowili pacjenci otrzymujący pozostałe leki o nieselektywnym mechanizmie działania na wychwyty

monoamin. Osoby przyjmujące leki serotoninericzne istotnie częściej wymagały okołoperacyjnego przetoczenia krwi ($p<0,001$), traciły średnio dwukrotnie większe objętości krwi w czasie zabiegów ($p=0,001$), a także wydalaly większe objętości drenażu z loży pooperacyjnej. W analizie statystycznej dokonano standaryzacji wyników w zależności od nasilenia potencjalnych zmiennych zakłócających, takich jak: wiek, płeć, typ operacji, stosowanie leków mogących nasilać krwawienie (blokery kanałów wapniowych, NLPZ, aspiryna, glikokortykosteroidy, preparaty żelaza, metotreksat, antagoniści witaminy K). Wyciągnięto wniosek, że terapię serotoninericznymi lekami przeciwdepresyjnymi należy brać pod uwagę przy ocenie ryzyka operacyjnego, ponieważ konieczność wykonania transfuzji krwi w okresie okołoperacyjnym jest niezależnym czynnikiem ryzyka infekcji pooperacyjnych oraz śmiertelności. Wycofanie się z leczenia przeciwdepresyjnego przed zabiegiem operacyjnym nie rozwiązuje problemu krwotocznych powikłań okołoperacyjnych u chorych na depresję. Dowiedziono bowiem, że w przebiegu nieleczonej depresji dochodzi do zmniejszenia zawartości serotoniny i zwiększenia gęstości receptorów 5HT_{2A} w płytkach, co może być przyczyną zwiększonego ryzyka krwawień⁽²⁸⁾.

W 2004 roku grupa holenderskich badaczy oceniła częstość występowania krwawień wszelkiego typu wymagających hospitalizacji wśród pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne⁽²⁹⁾. Do badania za-

Stopień hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny	Lek przeciwdepresyjny	Stała dysocjacji leku (SEM) z połączenia z transporterem	Powinowactwo do transportera 5-HT A=1/SEM serotoniny (Nm)
Wysoki (SEM < 1,0)	Paroksetyna	0,13 (0,01)	
	Klomipramina	0,28 (0,01)	
	Sertralina	0,29 (0,01)	
	Fluoksetyna	0,81 (0,02)	
Umiarkowany (1 < SEM < 10)	Imipramina	1,4 (0,03)	
	Fluwoksamina	2,2 (0,02)	
	Amitryptylina	4,3 (0,12)	
	Wenlafaksyna	8,9 (0,3)	
Niski (SEM > 10)	Desipramina	17,6 (0,7)	
	Nortryptylina	18,0 (1)	
	Protryptylina	19,6 (0,5)	
	Amoksapina	58 (2)	
	Doksepina	68 (1)	
	Trimipramina	149 (6)	
	Trazodon	160 (20)	
	Nefazodon	200 (20)	
	Maprotylina	5800 (200)	
	Bupropion	9100 (300)	

5-HT – 5-hydroktryptamina (serotonina), SEM – stała dysocjacji leku z połączenia z transporterem serotoniny, Nm – nanomol (10⁻⁹ mol) – jednostka ilości substancji

Tabela 2. Podział leków przeciwdepresyjnych na podstawie powinowactwa do transportera serotoniny (wg Tatsumi i wsp.⁽³⁶⁾)

kwalifikowano pacjentów, którzy mieli przepisany po raz pierwszy lek przeciwdepresyjny i zrealizowali przynajmniej dwie recepty w odstępie 30 dni. Kohorta badana składała się z 64 647 chorych. Każdemu pacjentowi, który przeżył krwawienie wymagające hospitalizacji (n=196), przyporządkowano metodą losowania 5 pacjentów, którzy nie przeżyli epizodu krwawienia, ale nie różnili się wiekiem (więcej niż 5 lat), płcią ani datą włączenia leku przeciwdepresyjnego. Stosowane leki przeciwdepresyjne podzielono na grupy w zależności od powinowactwa do transportera serotoniny, w ten sam sposób, jak uczynili to van Walraven i wsp. (por. tabela 2). Obserwacji dokonano zgodnie z modelem badania kliniczno-kontrolnego. Ryzyko wszelkiego typu krwawienia wymagającego hospitalizacji było wyższe w grupie leczonej lekami przeciwdepresyjnymi o wysokim powinowactwie do transportera serotoniny niż w grupie leczonej lekami o niskim stopniu hamowania wspomnianego białka transportowego (OR 2,6; 95% CI 1,4-4,8). Analiza danych metodą warunkowej regresji logistycznej wykazała istnienie wprost proporcjonalnej zależności pomiędzy stopniem hamowania transportera serotoniny a obserwowaną częstością przyjęć do szpitala z powodu różnego rodzaju krwawienia. Biorąc pod uwagę wyniki badań doświadczalnych *in vitro*, doniesienia o przypadkach krwawień związanych ze stosowaniem SSRI oraz dane pochodzące z badań obserwacyjnych kohortowych i kliniczno-kontrolnych, Urząd do Spraw Żywności i Leków USA (Food and Drug Administration, FDA) nakazał producentom leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI oraz innych działających w mechanizmie sero-

tonergicznym (np. wenlafaksyna, nefazodon, trazodon) umieszczenie w ulotkach informacyjnych leków ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku krwawień oraz możliwych krwotocznych powikłaniach w wyniku interakcji SSRI z innymi lekami. W ulotkach wielu leków o działaniu serotoninergicznym dopuszczonych do obrotu w Polsce nie spotyka się informacji na temat opisanych powyżej groźnych powikłań krwotocznych i interakcji z lekami mogącymi upośledzać czynność płytek krwi.

GRUPY PODWYŻSZONEGO RYZYKA KRWAWIEŃ

W tabeli 3 wyszczególniono grupy chorych o zwiększonym ryzyku krwawień. Podkreślenia wymaga fakt, że wśród nich znajdują się adolescenty, którzy relatywnie często chorują na infekcje górnych dróg oddechowych oraz używają substancji psychoaktywnych – SPA. Zakażenia wirusowe i bakteryjne, nawet te banalne, wiążące się często z występowaniem małopłytkowości śródinfekcyjnej, lecz się powszechnie lekami przeciwgorączkowymi i przeciwbólowymi z grupy NLPZ. W piśmiennictwie istnieje wiele opisów przypadków świadczących o zwiększonej częstości występowania krwawień śródczaszkowych i podpańczynówkowych niezwiązanych z urazem OUN, oraz perforacji naczyń tętniczych u adolescentów używających SPA (głównie amfetaminy, MDMA – 3,4-metylenodioksymetamfetaminy, tzw. *ecstasy* i kokainy)⁽³⁰⁻³⁵⁾. Wiadomo, że niektóre SSRI uzyskały rejestrację do leczenia pacjentów poniżej 18. r.ż., np. do terapii zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego

Chorzy zaniehdani, niedożywieni, z zespołem zależności alkoholowej (niedobór witaminy B ₁₂ , kwasu foliowego).
Pacjenci z przewlekłym zapaleniem i marskością wątroby (niedobór czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, hipersplenizm, splenomegalia).
Adolescenci (częste infekcje, stosowanie NLPZ, małopłytkowość śródinfekcyjna, używanie substancji psychoaktywnych).
Pacjenci w podeszłym wieku.
Chorzy z wywiadem przebytego niepourazowego krwawienia, np.: z przewodu pokarmowego.
Chorzy z wrodzonymi i nabytymi skazami krwotocznymi oraz zaburzeniami hematologicznymi, rozszianymi nowotworami naciekającymi szpik kostny.
Pacjenci przyjmujący leki zwiększające ryzyko krwawień i upośledzające czynność płytek krwi: - NLPZ - kwas acetylosalicylowy - leki przeciwkrzepliwie (acenokumarol) - glikokortykosteroidy - cytostatyki - leki psychotropowe: neuroleptyki atypowe, w tym klozapina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI i inne leki działające serotoninergicznie, kwas walproinowy.
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

156 Tabela 3. Grupy pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawień (wg George'a⁽⁸⁾ oraz Meijera i wsp.⁽²⁹⁾)

(sertralina od 6. r.ż., fluwoksamina od 8. r.ż.), co sprawiło, że preparaty te są coraz częściej stosowane u dzieci i młodzieży.

WNIOSKI

Na podstawie przedstawionego przeglądu piśmiennictwa można wyciągnąć następujące wnioski praktyczne:

1. Stosowanie serotoninergicznych leków przeciwdepresyjnych wiąże się ze wzrostem ryzyka powikłań krwotocznych, które czasem wymagają hospitalizacji.
2. Hamowanie wychwytu serotoniny przez płytki krwi prowadzi do jej niedoboru w trombocytach i upośledza proces hemostazy pierwotnej.
3. Ryzyko krwawień jest wprost proporcjonalne do powinowactwa leku do transportera serotoniny i największe jest dla SSRI.
4. Istnieją przesłanki oparte na danych pochodzących z badań populacyjnych, aby w trakcie leczenia powyższymi lekami uprzedzać pacjentów o możliwości wystąpienia powikłań krwotocznych i zwracać uwagę na występowanie podmiotowych i przedmiotowych objawów szczyki krwotocznej.
5. Szczególnie troskliwej kontroli wymagają pacjenci z grup podwyższonego ryzyka, u których w trakcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi należy zalecać monitorowanie wskaźników hematologicznych (morfologia krwi obwodowej z liczbą płytek krwi) i koagulologicznych (czas krwawienia, INR) oraz wybierać leki obciążone mniejszym powinowactwem do transportera serotoniny.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Ayuso-Mateos J.L., Vazquez-Barquero J.L., Dowrick C. i wsp.: Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br. J. Psychiatry* 2001; 179: 308-316.
2. Herper M.: The world's best-selling drugs. *Forbes* 2004; *Forbes.com*: http://www.forbes.com/technology/2004/03/16/cx_mh_0316bestselling.html
3. Boye W.F., Feighner J.P.: Safety and tolerability of selective serotonin re-uptake inhibitors. W: Feighner J.P., Boye W.F. (red.): *Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors. Advances in Basic Research and Clinical Practice*. John Wiley & Sons Ltd.; 1996: 291-314.
4. Fergusson D., Doucette S., Glass K.C. i wsp.: Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396.
5. Healy D., Whitaker C.: Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *J. Psychiatry Neurosci.* 2003; 28: 331-337.
6. Whitehead P.D.: Causality and collateral estoppel: process and content of recent SSRI litigation. *J. Am. Acad. Psychiatry Law* 2003; 31: 377-382.

7. Alert F.M.S. Public Health Advisory: Suicidality in Adults Being Treated with Antidepressant Medications. 2005 Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices, and Dietary Supplements 2005; FDA: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#antidepressant>
8. George J.N.: Hemostasis and fibrinolysis. W: Stein J.H. (red.): *Internal Medicine*. Mosby, 1998: 534-540.
9. Li N., Wallen N.H., Ladjevardi M., Hjemdahl P.: Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1997; 8: 517-523.
10. Holmson H.: Platelet secretion and energy metabolism. W: Kaplan K.L. (red.): *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Lippincott, 1994: 524-545.
11. Storey R.F., Heptinstall S.: Laboratory investigation of platelet function. *Clin. Lab. Haematol* 1999; 21: 317-329.
12. Hergovich N., Aigner M., Eichler H.G. i wsp.: Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 68: 435-442.
13. Maurer-Spurej E., Pittendreigh C., Solomons K.: The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb. Haemost.* 2004; 91: 119-128.
14. Calhoun J.W., Calhoun D.D.: Prolonged bleeding time in a patient treated with sertraline. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 443.
15. Cooper T.A., Valcour V.G., Gibbons R.B. i wsp.: Spontaneous ecchymoses due to paroxetine administration. *Am. J. Med.* 1998; 104: 197-198.
16. Gunzberger D.W., Martinez D.: Adverse vascular effects associated with fluoxetine. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 1751.
17. Ottervanger J.P., Stricker B.H., Huls J., Weeda J.N.: Bleeding attributed to the intake of paroxetine. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151: 781-782.
18. Tielens J.A.: Vitamin C for paroxetine- and fluvoxamine-associated bleeding. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 883-884.
19. Vandel P., Vandel S., Kantelip J.P.: SSRI-induced bleeding: two case reports. *Therapie* 2001; 56: 445-447.
20. de Abajo F.J., Jick H., Derby L. i wsp.: Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 50: 43-47.
21. Dalton S.O., Johansen C., Mellekjaer L. i wsp.: Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 59-64.
22. de Abajo F.J., Garcia Rodriguez A., Montero D.: Antidepressant drugs: a potential new drug cause of upper gastrointestinal bleeding. *Dig. Liver Dis.* 2000; 32: 455-457.
23. van Walraven C., Mamdani M.M., Wells P.S., Williams J.I.: Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 323: 655-658.
24. Weinrieb R.M., Auriacombe M., Lynch K.G. i wsp.: A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 1502-1510.
25. Williams D., Kelly A., Feely J.: Association between SSRIs and upper gastrointestinal bleeding. Coprescription of antiulcer drugs with SSRIs is fairly common. *BMJ* 2000; 320: 1405; author reply 1406.
26. Movig K.L., Janssen M.W., de Waal Malefijt J. i wsp.: Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2354-2358.

27. Layton D., Clark D.W., Pearce G.L. i wsp.: Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 57: 167-176.
28. Owens M.J., Nemeroff C.B.: Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin. Chem.* 1994; 40: 288-295.
29. Meijer W.E., Heerdink E.R., Nolen W.A. i wsp.: Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2367-2370.
30. Agaba E.A., Lynch R.M., Baskaran A. i wsp.: Massive intracerebral hematoma and extradural hematoma in amphetamine abuse. *Am. J. Emerg. Med.* 2002; 20: 55-57.
31. Auer J., Berent R., Weber T. i wsp.: Subarachnoid haemorrhage with "ecstasy" abuse in a young adult. *Neurol. Sci.* 2002; 23: 199-201.
32. Gledhill J.A., Moore D.F., Bell D. i wsp.: Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 1036-1037.
33. Hughes J.C., McCabe M., Evans R.J.: Intracranial haemorrhage associated with ingestion of "ecstasy". *Arch. Emerg. Med.* 1993; 10: 372-374.
34. McEvoy A.W., Kitchen N.D., Thomas D.G.: Intracerebral haemorrhage and drug abuse in young adults. *Br. J. Neurosurg.* 2000; 14: 449-454.
35. Williams A., Segal O., Andrews B.: Short gastric artery perforation after use of "ecstasy". *J. R. Soc. Med.* 1998; 91: 541-542.
36. Tatsumi M., Groshan K., Blakely R.D. i wsp.: Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 340: 249-258.