

## Praca poglądowa

### Review

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

ADAM WYSOKIŃSKI<sup>1</sup>, TOMASZ SOBÓW<sup>2</sup>

## Powikłania krwotoczne w przebiegu leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów w podeszłym wieku

### *Bleeding complications in the course of treatment with antidepressants in elderly patients*

1. Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
2. Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

#### STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa na temat występowania powikłań krwotocznych u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne. Skupiono się przede wszystkim na pacjentach w podeszłym wieku, gdyż są oni w grupie podwyższonego ryzyka tych powikłań. Przedstawiono częstość występowania powikłań krwotocznych, omówiono zależność przyczynową pomiędzy lekami przeciwdepresyjnymi i zaburzeniami krzepnięcia krwi, potencjalne czynniki ryzyka oraz sposoby profilaktyki. Uzyskane dane wskazują, że leki przeciwdepresyjne o serotoninergicznym mechanizmie działania istotnie zwiększają ryzyko powikłań krwotocznych najczęściej występują one u pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI, wenlafaksyną, trazodonem oraz trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi. Najniższy współczynnik ryzyka posiadają agomelatyna, bupropion, reboksetyna oraz mirtazapina. W związku z możliwymi poważnymi konsekwencjami powikłań krwotocznych należy zwracać uwagę na obecność indywidualnych czynników ryzyka przy wyborze leku przeciwdepresyjnego, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku.

#### ABSTRACT

Literature review on bleeding complications in the course of treatment with antidepressants is presented. We have focused on elderly patients since they are in the high risk group. Incidence of bleeding complications, their causal relations with antidepressants, possible risk factors and methods of prevention are discussed. The data indicate that treatment with antidepressants of serotonergic mechanism of action is associated with an increased risk of bleeding complications, which are most frequent in patients treated with SSRIs, venlafaxine, trazodone and tricyclic antidepressants. The lowest risk is associated with agomelatine, bupropion, reboxetine and mirtazapine. Due to possible serious consequences of bleeding complications, clinicians should consider individual risk factors when choosing antidepressive treatment, particularly in elderly patients.

---

**Słowa kluczowe:** leki przeciwdepresyjne, powikłania krwotoczne, płytki krwi

**Key words:** antidepressants, bleeding complications, platelets

---

#### WPROWADZENIE

Depresja pozostaje jedną z najbardziej inwalidyzujących chorób przewlekłych, stwarzając istotne obciążenie zarówno dla chorych, jak i dla spo-

łeczeństwa. Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że na terenie Europy zachorowalność na depresję jest przyczyną 6% całkowitej redukcji wskaźnika DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; *disability adjusted life years*, DALYs) spowodowanej

przez wszystkie choroby. Szacuje się, że całkowite koszty leczenia depresji na terenie Europy wynosiły w 2004 r. 118 miliardów euro (Sobocki i wsp. 2006), co sprawia, że depresja jest najkosztowniejszą ze wszystkich chorób psychicznych. Podstawową metodą leczenia depresji są leki przeciwdepresyjne, które są dość skuteczne i w miarę bezpieczne. Jednakże nie należy zapominać o różnych powikłaniach związanych ze stosowaniem leków z tej grupy, wśród których ważne miejsce zajmują powikłania krwotoczne.

### **Powikłania krwotoczne w przebiegu leczenia przeciwdepresyjnego**

Pierwszy opisany przypadek powikłań krwotocznych w przebiegu leczenia przeciwdepresyjnego pochodzi z 1990 r. (Humphries i wsp. 1990). Autorzy przedstawili przypadek 44-letniej pacjentki (w okresie pomenopauzalnym), u której stwierdzono wystąpienie wybroczyn skórnych o charakterze *petechiae* i znacznie wydłużony się czas krwawienia (do >15 minut). Przeprowadzona diagnostyka laboratoryjna wykazała prawidłową liczbę płytek krwi, ponadto badania układu krzepnięcia nie wykazały nieprawidłowości. Szukając potencjalnych przyczyn krwawienia, ustalono, że jedyną możliwą przyczyną było stosowane przez pacjentkę leczenie przeciwdepresyjne. Przez ostatnie 2 lata pacjentka przyjmowała fluoksetynę w dawce 20 mg na dobę. Po odstawieniu fluoksetyny, zgodnie z przewidywaniami opartymi na profilu farmakologicznym leku i jego okresie półtrwania oraz długości życia płytek krwi (5–9 dni), w ciągu 2 tygodni wybroczyny zaczęły ustępować, a czas krwawienia uległ normalizacji. Przeprowadzono próbę ponownej ekspozycji na lek, co spowodowało nawrót objawów. W ten sposób potwierdzono przyczynowy związek pomiędzy stosowaniem fluoksetyny i wystąpieniem powikłań krwotocznych.

Powikłania krwotoczne mogą stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne. Z tego powodu przygotowany został przegląd aktualnych informacji na temat mechanizmów, ryzyka oraz sposobów postępowania w razie wystąpienia tych powikłań. Ponieważ grupą pacjentów o istotnie większym wskaźniku ryzyka są osoby w wieku podeszłym, w publikacji skupiono się na badaniach dotyczących tej subpopulacji chorych.

### **Aktywacja płytek**

Jeszcze do niedawna uważano, że istnieją dwie niezależne drogi aktywacji krzepnięcia krwi – droga zewnątrzpochodna i wewnątrzpochodna. Teoria

ta została po raz pierwszy sformułowana przez Waalera w 1957 r. Współczesna, zmodyfikowana wersja tej teorii zakłada, że przebieg kaskady krzepnięcia krwi dużo precyzyjniej można opisać, dzieląc ją na kolejne etapy: fazę indukcji, fazę wzmocnienia i fazę efektorową (Radziwon i wsp. 2004). Z punktu widzenia omawianego zagadnienia najważniejsza jest faza wzmocnienia, w której podczas kaskadowego powstawania aktywnych form czynników krzepnięcia krwi (V, VIII, IX, X, XI) dochodzi również do aktywacji płytek krwi.

Czynnikiem wyzwalającym aktywację płytek krwi jest uszkodzenie śródbłonna naczynia, co powoduje odsłonięcie kolagenu. Odsłonięty kolagen wiąże się z receptorami Ia/IIa na powierzchni płytek (wiązania dodatkowo wzmacnia czynnik von Willebranda), co rozpoczyna aktywację płytek krwi. Aktywowane płytki uwalniają zawartość ziarnistości do osocza krwi. Wśród substancji zawartych w ziarnistościach płytkowych znajdują się: ADP, serotonina, czynnik aktywujący płytki (PAF, *platelet activating factor*), czynnik von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*), czynnik płytkowy 4, tromboksan A2 (TXA<sub>2</sub>). Uwalniane substancje powodują aktywację kolejnych płytek krwi, co jest niezbędne dla powstania czopu płytkowego i zatrzymania krwawienia. Receptorem, poprzez który serotonina aktywuje płytki krwi, jest receptor 5HT<sub>2A</sub>. Serotonina jest słabym aktywatorem, ale potencjalizuje działanie ADP, kolagenu i adrenaliny oraz wzmaga powstawanie fibryny (de Abajo 2011). Zawartość ziarnistości aktywuje kaskadę związaną z białkiem Gq, co prowadzi do zwiększenia stężenia jonów wapnia w cytoplazmie, aktywuje kinazę i fosfolipazę A2 (PLA<sub>2</sub>), czego skutkiem jest modyfikacja glikoproteiny IIb/IIIa. Powoduje to zwiększone powinowactwo tej glikoproteiny do fibryny. Ponadto, wskutek modyfikacji struktury białek cytoplazmatycznych dochodzi do zmiany kształtu płytek na gwiaździsty. Powstałe wypustki łączą się z fibryną poprzez zmodyfikowaną glikoproteinę IIb/IIIa, co zapewnia skuteczny przebieg procesu agregacji płytek.

### **Dlaczego leki serotoninergiczne wpływają na aktywację płytek?**

Płytki krwi nie produkują serotoniny (5HT). Odpowiednie stężenie serotoniny w płytkach krwi warunkuje transporter serotoniny (5HTT). Struktura 5HTT w neuronach i płytkach krwi jest taka sama (Lesch i wsp. 1993). Rola 5HTT polega na wychwycie 5HT z krwi i transporcie do wnętrza płytki, skąd przez transporter pęcherzykowy monoamin VMAT (*vesicle monoamine transporter*) 5HT jest przenoszona

do wnętrza ziarnistości delta (gęstych). Zwiększone stężenie serotoniny w ziarnistościach delta uruchamia złożony układ enzymatyczny (transaminacja białka Rab4, fosforylacja wimentyny), co powoduje internalizację transporterów 5HTT i hamuje dalszy napływ serotoniny do wnętrza płytki. W obecności leku hamującego transporter serotoniny następuje zablokowanie transportera 5HTT, czego skutkiem jest niedobór serotoniny w płytce i upośledzenie agregacji płytek.

Leki przeciwplatek (przeciwapłytkowe), takie jak kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, tiklopidyna, to grupa leków zmniejszających agregację płytek krwi i w ten sposób przeciwdziałających powstawaniu zakrzepów. Są one stosowane w zapobieganiu zakrzepom tętniczym i ich leczeniu, w których skrzeplina składa się głównie z płytek krwi zczopowanych na niewielkiej ilości fibryny. Leki przeciwzakrzepowe (antykoagulanty) to głównie warfaryna, acenokumarol oraz heparyny. Jest to grupa leków spowalniających, utrudniających lub uniemożliwiających krzepnięcie krwi. Stosuje się je w profilaktyce zakrzepic różnego pochodzenia oraz w leczeniu istniejących zakrzepów w żyłach, są natomiast mało skuteczne w leczeniu i profilaktyce zakrzepów w tętnicach, które zwykle składają się głównie z czopów płytek krwi z niewielką zawartością fibryny. Obie grupy leków będą wpływały na ryzyko powikłań krwotocznych w przebiegu leczenia lekami przeciwdepresyjnymi, przy czym w przypadku antykoagulantów będzie to wynikało z ich wpływu na hamowanie krzepnięcia krwi, zaś leki przeciwplatek będą działały synergistycznie z lekami przeciwdepresyjnymi na przebieg aktywacji płytek. Do stosowanych w Polsce leków przeciwplatekowych (przeciwapłytkowych) zalicza się: 1) inhibitory cyklooksygenazy (kwas acetylosalicylowy (ASA) i inne niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ)); 2) inhibitory receptora ADP (kłopidogrel [Plavix], tiklopidyna [Ticlid]); 3) inhibitory fosfodiesterazy (cilostazol [Pletal] – lek niedostępny w Polsce); 4) inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa (abciximab [ReoPro], eptifibatyd [Integrilin], tirofiban [Aggrastat]) oraz 5) inhibitory wychwytu zwrotnego adenozyliny (dipirydamol [Curantyl]).

### **Objawy powikłań krwotocznych leczenia lekami przeciwdepresyjnymi**

Powikłania krwotoczne mogą mieć różnorodny obraz kliniczny, od łagodnych i niezagrażających życiu chorego zmian, takich jak wybroczyny skórne, zasiniaczenia na skórze powstające pod wpływem drobnych urazów, krwawienia z dziąseł podczas mycia zębów oraz trudne do zatrzymania krwawienia

po zranieniu. W cięższych przypadkach może dochodzić do obfitego i spontanicznego krwawienia z dróg rodnych. Za najpoważniejsze uważa się krwawienie z przewodu pokarmowego oraz krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego, gdyż mogą one stanowić zagrożenie dla życia chorego.

### **Częstość występowania i czynniki ryzyka**

Częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego w przebiegu leczenia lekami przeciwdepresyjnymi u pacjentów w podeszłym wieku została oceniona w retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym łącznie 317 824 pacjentów w wieku podeszłym przyjmujących leki przeciwdepresyjne (van Walraven i wsp. 2001). W czasie trwającej siedem lat obserwacji odnotowano 974 przypadki krwawień z przewodu pokarmowego (0,3%). Odpowiada to częstości tego zdarzenia wynoszącej 7,3 na 1000 pacjentów-let leczenia. Autorzy tego badania dokonali też oceny czynników ryzyka. Wśród stwierdzonych predyktorów zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych wymieniają oni: 1) cukrzycę (ryzyko względne, RR = 1,3); 2) płeć męska (RR = 1,7); 3) przyjmowanie leków zwiększających ryzyko krwawienia (kwas acetylosalicylowy [RR = 1,7], glukokortykoidy [RR = 1,7], antykoagulanty [RR = 2,2] oraz niesterydowe leki przeciwzapalne [RR = 2,8]); 4) chorobę wrzodową (RR = 2,1); 5) wiek (RR = 3,0); oraz 6) krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie (RR = 5,0). Przeprowadzona przez Labos i wsp. retrospektywna analiza 27 058 pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego przyniosła porównywalne wartości czynników predykcyjnych (Labos i wsp. 2011), wśród nich autorzy wymieniają m.in. 1) płeć męską (hazard względny, HR = 1,3); 2) choroby nowotworowe (HR = 1,49); 3) przewlekłe choroby nerek (HR = 1,25); 4) niedokrwistość (HR = 1,34); 5) wiek (HR = 1,49); 6) przyjmowanie leków zwiększających ryzyko krwawienia (HR >1,19, zależnie od liczby i rodzaju leków); 7) obecność choroby wrzodowej (HR = 1,61). Co ciekawe, czynnikiem o najwyższym wskaźniku ryzyka była obecność w wywiadzie krwawienie innego niż z przewodu pokarmowego (HR = 3,28).

W wypadku leków przeciwdepresyjnych ryzyko wywołania powikłań krwotocznych jest zależne od ich wpływu na aktywację płytek, a więc od powinowactwa wobec transportera serotoniny. Im większe powinowactwo, tym silniejsze hamowanie transportera przez dany lek i tym samym – większy wpływ na proces aktywacji płytek. Powinowactwo leków przeciwdepresyjnych wobec transportera serotoniny przedstawiono w tabeli 1 (Verdel i wsp. 2010). Wiadomo, że obecność polimorfizmu SS/SL/LL nie

**Tabela 1.** Powinowactwo leków przeciwdepresyjnych wobec transportera serotoniny

Lek przeciwdepresyjny	Powinowactwo wobec transportera serotoniny (5HTT)			
	Wysokie ( $K_i < 10$ nM)	Średnie ( $K_i 10-1000$ nM)	Niskie ( $K_i > 1000$ nM)	Brak danych
SSRI:				
Citalopram	+			
Escitalopram	+			
Fluoksetyna	+			
Fluwoksamina	+			
Paroksetyna	+			
Sertralina	+			
Dapoksetyna	+			
TLPD:				
Amitryptylina		+		
Klomipramina	+			
Dezypramina		+		
Dibenzepina				+
Doksepina		+		
Imipramina	+			
Maprotylina			+	
Nortryptylina		+		
Opipramol				+
Trimipramina		+		
Inne:				
Wenlafaksyna		+		
Mianseryna			+	
Mirtazapina			+	
Moklobemid				+
Trazodon		+		
Agomelatyna			+	
Bupropion			+	
Tianeptyna			+	

SSRI = inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny; TLPD = trójcykliczny lek przeciwdepresyjny;  
 $K_i$  = stała dysocjacji ( $\uparrow K_i$  =  $\downarrow$  powinowactwa)

wpływa na ryzyko krwawienia w trakcie leczenia SSRI i dlatego oznaczanie tego polimorfizmu u pacjentów z podwyższonej grupy ryzyka nie ma zastosowania w praktyce klinicznej (Hougarly i wsp. 2008). W wypadku tianeptyny dochodzi do zwiększenia stężenia serotoniny w płytkach krwi (głównie u pacjentów w podeszłym wieku), ale nie wiadomo, czy wpływa to na parametry reologiczne krwi. Interesujące, gdyż będące w opozycji do wcześniejszych wyników oraz wniosków wynikających z właściwości farmakologicznych leków przeciwdepresyjnych, wnioski zawarto w bardzo dużej ( $n = 60\,746$ ) analizie pacjentów w wieku  $>60$  lat (średnia 75,0), z których znaczna część (29,4%) przyjmowała ASA, a ponad 57% przyjmowała NLPZ (Coupland i wsp. 2011). W pracy tej wykazano, że największe ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego było związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych innych niż SSRI i trójcykliczne (wartość HR odpowiednio 1,37, 1,22 oraz 1,29). Oszacowane ryzyko bezwzględne w ciągu jednego roku było największe dla trazodonu (0,75%) oraz wenlafaksyny (0,72%) i znacznie

przewyższało wartości dla np. sertraliny (0,44%) oraz escitalopramu (0,45%).

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi u pacjentów w podeszłym wieku oceniono w przeglądzie systematycznym i metaanalizie 15 badań epidemiologicznych z użyciem leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI oraz wenlafaksyny (de Abajo 2011). W tej, jak się uważa, najlepszej publikacji poświęconej temu zagadnieniu stwierdzono, że łączna wartość ilorazu szans (OR, *odds ratio*) wystąpienia tego powikłania wynosi 1,7 (95% CI 1,4–2,0). Jednakże wartość testu Q Cochrane'a tej metaanalizy jest wysoka ( $Q = 107,835$ ), co wskazuje na dużą heterogenność badań włączonych do analizy. Oznacza to, że jej wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

Ryzyko krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego w czasie leczenia lekami z grupy SSRI zostało ocenione przez Hackam i wsp. Autorzy włączyli do analizy 16 badań, obejmujących łącznie 506 441 pacjento-lat leczenia. Metaanaliza wykazała, że leki z grupy SSRI zwiększają ryzyko krwawienia we-

wnętrczaszkowego (RR = 1,48; 95% CI 1,22–1,78) oraz krwawienia wewnątrzczaszkowego (RR = 1,68; 95% CI 1,46–1,91), natomiast wzrost ryzyka udaru krwotocznego oraz krwawienia podopajęczynówkowego są nieistotne statystycznie (odpowiednio RR = 1,17; 95% CI 0,97–1,41) oraz RR = 1,02; 95% CI 0,77–1,34) (Hackam i Mrkobrada 2012). Ważny jest wniosek autorów tej analizy. Biorąc pod uwagę rzadkość krwawienia wewnątrzczaszkowego (24,6/100 000 pacjento-lat), ryzyko związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych jest małe. W praktyce oznacza ono 1 dodatkowy epizod krwawienia na 10 000 pacjentów leczonych przez 1 rok.

Badanie de Abajo i wsp. miało na celu ocenę występowania powikłań krwotocznych w grupie 1321 pacjentów (w większości, bo w 75,5% były to osoby w wieku >60 lat) (de Abajo i Garcia-Rodriguez 2008). Analizę prowadzono w czterech podgrupach: osoby przyjmujące SSRI (n = 70), osoby przyjmujące SNRI (n = 15), osoby przyjmujące TLPD (n = 59) oraz osoby przyjmujące lek przeciwdepresyjny >30 dni temu (n = 290). Okazało się, że spośród tych czterech podgrup największe ryzyko występowało u pacjentów przyjmujących leki z grupy SNRI (OR = 2,9; 95% CI 1,5–5,6), SSRI (OR = 1,6; 95% CI 1,2–2,1) oraz przyjmujących lek przeciwdepresyjny >30 dni temu (OR = 1,3; 95% CI 0,7–2,7). Jest to wynik interesujący z dwóch powodów: ponieważ oznacza, że negatywny wpływ leków przeciwdepresyjnych utrzymuje się znacznie dłużej niż czas życia płytek krwi (zwykle 5–9 dni) oraz dłużej niż najdłuższy okres półtrwania leku przeciwdepresyjnego (w przypadku fluoksetyny jest to około 6 dni plus około 16 dni dla jej metabolitu – norfluoksetyny). Autorzy uważają, że może być to związane ze szkodliwym wpływem serotoniny na błonę śluzową żołądka, przez co leki o działaniu serotonergicznym mogą zwiększać ryzyko choroby wrzodowej i krwawienia z przewodu pokarmowego.

W tej samej pracy autorzy potwierdzili bardzo korzystny wpływ leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) oraz antagonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub> (ranitydyna, famotydyna). W wypadku pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI w połączeniu z NLPZ dodanie IPP lub anti-H<sub>2</sub> dawało ponad 9-krotną redukcję ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. Mniejsza (około 3-krotna) redukcja występowała u pacjentów, u których IPP/anti-H<sub>2</sub> dołączono do samego NLPZ. Ważnym wnioskiem z tej analizy jest fakt, że po zastosowaniu leczenia profilaktycznego ryzyko malało niemal do jedności (OR = 1,1 i 1,3 odpowiednio dla SSRI + NLPZ oraz tylko NLPZ).

W cytowanym wcześniej badaniu Labos i wsp. (27 058 pacjentów w wieku >50 lat, po przebytym zawale mięśnia sercowego) oceniono ryzyko związane ze skojarzonym leczeniem lekiem z grupy SSRI i lekiem przeciwplatek (Labos i wsp. 2011). W badaniu wyodrębniono trzy podgrupy: osoby przyjmujące ASA + SSRI (n = 406), osoby przyjmujące ASA + kłopidogrel + SSRI (n = 239) oraz osoby przyjmujące kłopidogrel + SSRI (n = 45). Przyjmując za punkt odniesienia leczenie kwasem acetylosalicylowym (HR = 1,0), najmniejszy przyrost ryzyka był związany ze stosowaniem kłopidogrelu (HR = 1,15). Dla połączenia ASA z kłopidogrelem wartość hazardu względnego wynosiła 1,49 i była porównywalna dla połączenia ASA z SSRI (HR = 1,42). Bardziej niebezpieczną kombinacją okazało się połączenie kłopidogrelu z SSRI (HR = 1,76), zaś największe ryzyko występowało dla kombinacji wszystkich trzech leków (ASA + kłopidogrel + SSRI, HR = 2,35).

Oprócz leków przeciwagregacyjnych i leków przeciwdepresyjnych hamujących transporter serotoniny, szereg innych leków może zaburzać aktywność płytek krwi. Najważniejsze z tych leków wymieniono w tabeli 2. Łączenie tych leków z lekami przeciwdepresyjnymi może zwiększać ryzyko powikłań krwo-

**Tabela 2.** Inne leki wpływające na czynność płytek

Antybiotyki:	Dihydroergotamina	Winkrystyna
Ampicylina	Metysergid	Winblastyna
Chlorotetracyklina	Hydralazyna	Hydrokortyzon
Nitrofurantoina	Izoproterenol	Metyloprednizolon
Gentamycyna	Nitrogliceryna	Witamina E
Piperacylina	Nitroprusydek sodu	Cyproheptadyna
Leki przeciwzapalne:	Papaweryna	Prometazyna
Kolchicyna	Fentolamina	Suplementy diety:
Ibuprofen	Rezerpina	Złocień maruna
Indometacyna	Furosemid	Czosnek
Naproksen	Werapamil	Miłorząb
Fenylbutazon	Alkohol	Żeń-szeń
Kwas mefenamowy	Cyklosporyna	
Aminofilina	Dekstran	
Teofilina	Skrobia hydroksyetylowana	

tocznych, jednak brak jest badań, które oceniałyby wielkość tego ryzyka. Warto zwrócić uwagę, że wśród tych leków znajduje się szereg suplementów diety powszechnie przyjmowanych przez osoby w wieku podeszłym.

### Zalecenia

Wybierając lek przeciwdepresyjny dla pacjenta w wieku podeszłym, wybieramy substancję o jak najniższym współczynniku ryzyka. Pomocna może być w tym celu tabela 1. Wśród leków przeciwdepresyjnych uznawanych za bezpieczne pod względem powikłań krwotocznych wymienia się agomelatynę, reboksetynę, bupropion oraz mirtazapinę. Zawsze jednak należy indywidualnie rozważyć czynniki ryzyka, stan ogólny, choroby współwystępujące, przyjmowane leki i używki. W razie wystąpienia krwawienia w czasie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym należy rozważyć odstawienie leku. W praktyce częściej będzie to zmiana na lek bezpieczniejszy. W każdym przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego należy przeprowadzić konsultację chirurgiczną oraz wykonać badanie gastroscopowe. Decydując się na zastosowanie profilaktyki (lekiem z grupy IPP lub antagonistą receptora  $H_2$ ), należy pamiętać, że u pacjentów w podeszłym wieku IPP dają więcej działań niepożądanych (dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zaburzenia świadomości, nasilenie objawów depresyjnych, hiponatremia, zmiany zanikowe błony śluzowej żołądka, zmniejszenie gęstości tkanki kostnej, co w kontekście ich łączenia z lekami z grupy SSRI może nasilać wywoływane przez te leki zmiany osteoporotyczne). Lekiem przeciwbólowym nie wywierającym wpływu na aktywność płytek, który może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi, jest paracetamol (może on jednak powodować spadek liczby płytek krwi).

Psychiatrzy, zwłaszcza konsultujący pacjentów w oddziałach zabiegowych, często spotykają się z pytaniem o wskazania do odstawienia leku przeciwdepresyjnego przed zabiegiem operacyjnym. W tym złożonym problemie klinicznym brak jest szczegółowych wytycznych. Uważa się, że przed zabiegiem neurochirurgicznym odstawienie leku pozostawia się do decyzji neurochirurga, część wytycznych zaleca odstawienie leku na 3 tygodnie przed operacją. W wypadku innych procedur zaleca się kontynuację leczenia. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym może zwiększać ryzyko powikłań w wypadku operacji ortopedycznych. Leki serotonergiczne powodują 4-krotny wzrost ryzyka konieczności przetoczenia krwi (RR 3,71; 95% CI 1,35–10,18) (Movig i wsp.

2003); stosowanie SSRI w okresie przedoperacyjnym jest związane z większą (o 95 mL), ale nieistotną klinicznie utratą krwi (van Haelst i wsp. 2010). Z kolei w wypadku zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) leki z grupy SSRI nie zwiększają ryzyka (Kim i wsp. 2009; Xiong i wsp. 2010).

Podsumowując, należy podkreślić, że u pacjentów z depresją ryzyko wystąpienia krwawienia podczas przyjmowania leków o działaniu serotonergicznym jest większe. Osoby w wieku podeszłym są grupą o dodatkowo podwyższonym ryzyku tego powikłania. Nadal niewiele wiemy o korzystnym wpływie działania przeciwplateletowego leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Praca powstała przy częściowym wsparciu projektu Healthy Ageing Research Centre (REGPOT-2012-2013-1, 7-FP). The authors are (partially) supported by the Healthy Ageing Research Centre project (REGPOT-2012-2013-1, 7FP).

### PIŚMIENNICTWO

- Coupland, C., Dhiman, P., Morriss, R., Arthur, A., Barton, G. & Hippisley-Cox, J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011, 343, d4551.
- de Abajo, F.J. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. *Drugs Aging* 2011, 28, 345–367.
- de Abajo, F.J. & Garcia-Rodriguez, L.A. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65, 795–803.
- Hackam, D.G. & Mrkobrada, M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2012, 79, 1862–1865.
- Hougardy, D.M., Egberts, T.C., van der Graaf, F., Brenninkmeijer, V.J. & Derijks, L.J. Serotonin transporter polymorphism and bleeding time during SSRI therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2008, 65, 761–766.
- Humphries, J.E., Wheby, M.S. & VandenBerg, S.R. Fluoxetine and the bleeding time. *Arch Pathol Lab Med* 1990, 114, 727–728.
- Kim, D.H., Daskalakis, C., Whellan, D.J., Whitman, I.R., Hohmann, S., Medvedev, S. i wsp. Safety of selective serotonin reuptake inhibitor in adults undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2009, 103, 1391–1395.
- Labos, C., Dasgupta, K., Nedjar, H., Turecki, G. & Rahme, E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *Canadian Medical Association Journal* 2011, 183, 1835–1843.
- Lesch, K.P., Wolozin, B.L., Murphy, D.L. & Reiderer, P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 1993, 60, 2319–2322.
- Movig, K.L., Janssen, M.W., de Waal Malefijt, J., Kabel, P.J., Leufkens, H.G. & Egberts, A.C. Relationship of serotonergic

- antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003, 163, 2354–2358.
11. Radziwon, P., Kłoczko, J. & Kiss, B. Współczesna teoria aktywacji i kontroli krzepnięcia krwi. *Przew Lek* 2004, 11, 50–56.
  12. Sobocki, P., Jonsson, B., Angst, J. & Rehnberg, C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006, 9, 87–98.
  13. van Haelst, I.M., Egberts, T.C., Doodeman, H.J., Traast, H.S., Burger, B.J., Kalkman, C.J. i wsp. Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in orthopedic patients. *Anesthesiology* 2010, 112, 631–636.
  14. 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.
  15. Verdel, B.M., Souverein, P.C., Egberts, T.C., van Staa, T.P., Leufkens, H.G. & de Vries, F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010, 47, 604–609.
  16. Xiong, G.L., Jiang, W., Clare, R.M., Shaw, L.K., Smith, P.K., O'Connor, C.M. i wsp. Safety of selective serotonin reuptake inhibitor use prior to coronary artery bypass grafting. *Clin Cardiol* 2010, 33, E94–E98.

---

*Adres do korespondencji:*  
*Prof. nadzw., dr hab. Tomasz Sobów*  
*Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi*  
*ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, Polska*  
*tel. +48 607 299 236*  
*e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl*

---