

Wylewy krwawe związane prawdopodobnie ze stosowaniem paroksetyny

Ashish Aggarwal, MD, Ramesh Kumar, MD, Ravi C. Sharma, MD, Dinesh D. Sharma, MD

- Wykazano skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych.
- Stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawień.
- Za jedną z przyczyn krwawień indukowanych SSRI uznaje się zablokowanie wychwyty zwrotnego serotoniny w płytkach krwi i wynikającą z tego dysfunkcję płytek.
- Rzadkim powikłaniem krwotocznym związanym ze stosowaniem SSRI mogą być wylewy krwawe.
- Należy zachować ostrożność przy stosowaniu SSRI.

Streszczenie

Wykazano, że paroksetyna, lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, jest skuteczna w leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych. Choć SSRI charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, niektóre opisy przypadków i badania łączą ich stosowanie ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych. Dowody przemawiają za tym, że tego rodzaju powikłania występują u podatnych osób i wynikają z zablokowania wychwyty zwrotnego serotoniny w płytkach krwi i wtórnej do tego dysfunkcji płytek. Ze względu na rzadkie występowanie opisano przypadek wystąpienia wylewów krwawych podczas stosowania paroksetyny w dawce 25 mg/24 h i ich ustąpienia po zmianie leku na dotiapię, trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny, w dawce 25 mg/24 h. Podkreślono potrzebę zachowania ostrożności przy stosowaniu paroksetyny.

Wprowadzenie

Ze względu na łagodny profil działań niepożądanych selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) są najczęściej stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi w terapii zaburzeń depresyjnych i lękowych. Przy stosowaniu SSRI opisywano rzadkie występowanie poważnych działań niepożądanych w postaci zwiększonej skłonności do krwawień i incydentów mózgowo-naczyniowych. W większości przypadków obserwowano zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Pojawiło się kilka doniesień o występowaniu wylewów krwawych związanych ze stosowaniem SSRI. W kilku z nich przyczyną było stosowanie paroksetyny.¹⁻⁵ Ponadto w kilku doniesieniach informowano o występowaniu poważnych działań niepożądanych związanych z krwawieniami podczas stosowania SSRI.^{6,7} Autorzy opisują kolejny przypadek wynacznienią związanych ze stosowaniem paroksetyny u mężczyzny z zaburzeniem lękowym z napadami paniki i agorafobią.

Opis przypadku

U 38-letniego żonatego mężczyzny zgodnie z kryteriami DSM-IV rozpoznano zabu-

żenia lękowe z napadami paniki i agorafobią.⁸ Pacjent w przeszłości nie chorował na zaburzenia psychiczne ani nie był nimi rodzinnie obciążony. Wywiad medyczny wykazał, że u mężczyzny w ciągu ostatniego roku rozpoznano nadciśnienie tętnicze i stosowano atenolol w dawce 25 mg/24 h. Wyniki badania fizykalnego i rutynowych testów laboratoryjnych, łącznie z oceną czynności tarczycy, mieściły się w granicach normy. Chory był leczony paroksetyną o kontrolowanym uwalnianiu w dawce początkowej 12,5 mg/24 h, którą po tygodniu zwiększono do 25 mg/24 h. Początkowo otrzymywał również klonazepam, którego dawkę stopniowo zmniejszono i odstawiono po upływie 2 tygodni. Mniej więcej po miesiącu leczenia paroksetyną pacjent zauważył nad lewą dłońią wynacznienie o średnicy około 2 cm, który po 3 dniach znikł. Tydzień później pojawiło się kolejne, położone proksymalnie w stosunku do poprzedniego, które było tkliwe przy dotyku. Chory zgłosił się do poradni na konsultację, gdzie przeprowadzono dokładne badania. W wywiadzie nie stwierdzono urazu dłoni ani żadnej choroby układowej, poza dobrze kontrolowanym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym. Wcześniej u chorego nie występowały żadne nieprawidłowe krwawienia. Pacjent nie stosował leków, w tym kwasu acety-

Dr Aggarwal, senior resident, dr Kumar, associate professor, dr R. C. Sharma, professor, head, dr D.D. Sharma, assistant professor; Department of Psychiatry, Indira Gandhi Medical College, Shimla, Himachal Pradesh, Indie
Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Ashish Aggarwal, MD, Department of Psychiatry, Indira Gandhi Medical College, Senior Resident IGMCI Shimla Himachal Pradesh 171001 Indie; e-mail: drashish1980@gmail.com

losalicylowego, warfaryny lub innych leków przeciwplatek. Wyniki badań hematologicznych, w tym pełnego koagulogramu, były prawidłowe. Zaproponowano możliwość wylewów krwawych związanych ze stosowaniem paroksetyny. Odstawiono paroksetynę i rozpoczęto podawanie dotiepiny w dawce 25 mg/24 h zwiększonej do 75 mg/24 h. U pacjenta utrzymywała się poprawa stanu psychicznego bez nawrotu wynaczyń lub krwawienia w żadnej z okolic ciała w ciągu ostatnich 5 miesięcy.

Omówienie

U pacjenta rozpoznano wylewy krwawe związane ze stosowaniem paroksetyny. Ze względu na związek czasowy między podaniem leku nie było innego możliwego wyjaśnienia, co potwierdzała także reakcja kliniczna po odstawieniu leku. Ocena związku przyczynowo-skutkowego za pomocą Skali niepożądanych działań leków Naranjo wykazała, że obserwowane działanie niepożądane było prawdopodobnie związane ze stosowaniem paroksetyny.⁹ Za wystąpienie wynaczyń nie był odpowiedzialny atenolol, ponieważ przeważnie opisywano, że chroni przed krwawieniami,¹⁰ a poza tym zarówno przed wystąpieniem powikłań, jak i później był on dobrze tolerowany i nie obserwowano żadnych zaskakujących reakcji.

Z patogenetycznego punktu widzenia SSRI, w tym paroksetyna, działają na transporter serotoniny zlokalizowany w błonie komórkowej płytek krwi. Skutkiem ich działania jest niedobór serotoniny w płytkach, co zaburza krzepnięcie i u podatnych osób może skutkować skłonnością do krwawień.¹¹

Wykazano również, że SSRI hamują syntezę tlenu azotu, co prowadzi do mniejszego wytwarzania tlenu azotu z L-argininy. Tlenek azotu jest potrzebny do aktywowania cyklicznej guanylowej, która stymuluje wytwarzanie cyklicznego monofosforanu guanozyny. Związek ten powoduje rozkurcz mięśni gładkich i reguluje agregację płytek.¹² Hiperserotoninemia powodowana przez SSRI może prowadzić do zmian w skórze i błonach śluzowych, takich jak poszerzenie naczyń włosowatych lub teleangiektazje, czego skutkiem może być powstawanie wynaczyń bez udziału zaburzeń krzepnięcia.³ Ważne, aby lekarze mieli świadomość zwiększonego ryzyka krwawień przy jednoczesnym stosowaniu innych leków, szczególnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i leków przeciwplatek, u pacjentów z chorobami wątroby oraz u osób leczonych operacyjnie.¹³⁻¹⁵

Podsumowanie

Należy uwzględnić możliwość krwawień związanych ze stosowaniem SSRI u pacjentów zgłaszających się z powodu krwawienia. Trzeba zachować ostrożność przy rozpoczęciu leczenia SSRI. Lekarze ogólni i psychiatry powinni zawsze brać pod uwagę taką możliwość przy ocenie chorych leczonych SSRI, u których występują nadmierne krwawienia.

Piśmiennictwo

1. Cooper TA, Valcour VG, Gibbons RB, O'Brien-Falls K. Spontaneous ecchymoses due to paroxetine administration. *Am J Med.* 1998;104(2):197-198.
2. Leung M, Shore R. Fluvoxamine-associated bleeding. *Can J Psychiatry.* 1996; 41 (9): 604-605.

3. Ottervanger JP, Stricker BH, Huls J, Weeda JN. Bleeding attributed to the intake of paroxetine. *Am J Psychiatry.* 1994;151(5):781-782.
4. Pai VB, Kelly MW. Bruising associated with the use of fluoxetine. *Ann Pharmacother.* 1996;30(7-8): 786-788.
5. Tielens JA. Vitamin C for paroxetine- and fluvoxamine-associated bleeding. *Am J Psychiatry.* 1997;154(6):883-884.
6. Van Cann EM, Koole R. Abnormal bleeding after an oral surgical procedure leading to airway compromise in a patient taking a selective serotonin reuptake inhibitor and a nonsteroidal antiinflammatory drug. *Anesthesiology.* 2008;109(3):568-569.
7. Van Cann EM, Koole R. Retrobulbar hematoma associated with selective serotonin reuptake inhibitor: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(4):e1-e2.
8. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245.
10. Suissa S, Bourgault C, Barkun A, Sheehy O, Ernst P. Antihypertensive drugs and the risk of gastrointestinal bleeding. *Am J Med.* 1998;105(3):230-235.
11. Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, Entlicher J, Drucker C, Jilma B. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(4):435-442.
12. Shen WW, Swartz CM, Calhoun JW. Is inhibition of nitric oxide synthase a mechanism for SSRI-induced bleeding? *Psychosomatics.* 1999;40(3): 268-269.
13. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(1):31-40.
14. Wallerstedt SM, Gleerup H, Sundstrom A, Stigendal L, Ny L. Risk of clinically relevant bleeding in warfarin-treated patients—influence of SSRI treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(5): 412-416.
15. Movig KL, Janssen MW, de Waal Malefijt J, Kabel PJ, Leufkens HG, Egberts AC. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2354-2358.