

## Η αντι-αιμοπεταλιακή δράση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και η πιθανή επίδρασή της στην κλινική πράξη

Α. ΛΙΟΣΑΤΟΣ<sup>1</sup>, Χ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ<sup>2</sup>, Θ. ΔΕΡΒΙΣΟΓΛΟΥ<sup>3</sup>

Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας και Ακτινολογίας, Οδοντιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ

## The anti-platelet function of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and its possible effect on clinical practice

A. LIOSATOS<sup>1</sup>, C. THEODORIDIS<sup>2</sup>, TH. DERVISOGLOU<sup>3</sup>

Department of Dentoalveolar Surgery and Oral Radiology, School of Dentistry, Faculty of Health Science, AUTH

### Περίληψη

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) συνιστούν μια ευρύτατα συνταγογραφούμενη κατηγορία αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, με πρότυπο φάρμακο τη φλουοξετίνη. Τα εν λόγω φάρμακα αναστέλλουν τον μεταφορέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ο οποίος ανευρίσκεται και σε κύτταρα που δεν ανήκουν στο νευρικό σύστημα, όπως τα αιμοπετάλια. Η μείωση της σεροτονίνης στα αιμοπετάλια επηρεάζει την αιμοπεταλιακή φάση του μηχανισμού αιμόστασης και κατ' επέκταση τη δημιουργία του αιμοπεταλιακού θρόμβου. Ήδη από την προηγούμενη δεκαετία, μια πληθώρα μελετών στην ιατρική βιβλιογραφία υποδηλώνει αυξημένη πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs, με την εμφάνιση γαστρορραγίας να θεωρείται η πιο επαρκώς τεκμηριωμένη αιμορραγική επιπλοκή που συνδέεται με SSRIs. Κατά την τέλεση αιματηρών οδοντιατρικών πράξεων, ο κίνδυνος αιμορραγίας από το στόμα ως επιπλοκή, συνδεδεμένη με τη λήψη SSRIs, είναι μάλλον χαμηλός. Ωστόσο ο οδοντίατρος οφείλει να είναι υποψιασμένος τόσο όταν αντιμετωπίζει ασθενείς που είναι ταυτόχρονα υπό αντιθρομβωτική αγωγή όσο και ασθενείς που κινδυνεύουν από γαστρορραγία, όπως αυτοί που λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν ΜΣΑΦ.

**Λέξεις κλειδιά:** κατάθλιψη, SSRIs, σεροτονίνη, αιμορραγία, αντιαιμοπεταλιακή δράση.

### Summary

A significant rate of the population in these days suffers from depression. A widely prescribed category of antidepressant drugs is selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). These drugs reduce the serotonin concentration in the platelets by inhibiting the formation of the platelet clot via specific cellular interactions concerning the primary hemostasis mechanisms. Consequently, this action causes an increase in the risk of bleeding when a surgical procedure is being performed, with abdominal bleeding being the most extensively investigated bleeding complication in medical literature.

Research data referring to invasive dental procedures is rather limited and the risk of SSRIs-connected oral bleeding may be rather low. Nevertheless, the clinician should be suspicious of the actual risk of either post-operative oral bleeding, especially if patients are co-administered with antithrombotic drugs or abdominal bleeding, when NSAIDs are used.

**Key words:** depression, SSRIs, serotonin, hemorrhage, antiplatelet function

Στάλθηκε στις: 31.10.2018. Εγκρίθηκε στις 13.2.2019

<sup>1</sup> Χειρουργός Οδοντίατρος

<sup>2</sup> Χειρουργός Οδοντίατρος, Υποψήφιος Διδάκτορας

<sup>3</sup> Χειρουργός Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Received on 31<sup>st</sup> Oct, 2018. Accepted on 13<sup>th</sup> Feb, 2019

<sup>1</sup> Dentist

<sup>2</sup> Dentist, Msc, PhD Candidate

<sup>3</sup> Dentist, post-graduate student

## Εισαγωγή

Η κατάθλιψη, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, συνιστά συχνή ψυχική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από εμμένουσα λύπη, απώλεια ευχαρίστησης και απώλεια του ενδιαφέροντος του πάσχοντος, αναφορικά με την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων<sup>1</sup>.

Ήδη από τη δεκαετία του '90, στις ΗΠΑ, το 11,7% των ηλικιωμένων ασθενών στην πρωτοβάθμια περίθαλψη πληρούσε τα κριτήρια για μείζονα ή ήπια καταθλιπτική διαταραχή<sup>2</sup>, ενώ το παγκόσμιο ποσοστό των πασχόντων από κατάθλιψη το 2015 αυξήθηκε κατά 18% σε σχέση με 10 έτη πριν<sup>1</sup>. Παράλληλα, ο αριθμός των ασθενών που καταφεύγουν σε αντικαταθλιπτικά μεταξύ 2000-2015 διπλασιάστηκε, κυρίως στις πλούσιες χώρες<sup>3</sup>. Στη χώρα μας, που βίωσε πιο έντονα τις συνέπειες της οικονομικής κρίσης, σύμφωνα με στοιχεία της ΕΛΣΤΑΤ, η συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης σημείωσε αύξηση κατά 80.8% μεταξύ 2009 και 2014<sup>4</sup>.

Η κατάθλιψη υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής και παρεμποδίζει τις κοινωνικές και σωματικές δραστηριότητες του ανθρώπου, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ αυξάνει τη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα και τις τάσεις αυτοκτονίας<sup>5</sup>. Υπολογίζεται ότι περισσότερα από 800.000 άτομα αυτοκτονούν σε ετήσια βάση και η αυτοκτονία αποτελεί τη δεύτερη αιτία θνησιμότητας διεθνώς σε άτομα με ηλικίες 18-29 ετών<sup>1</sup>.

Μολονότι περισσότερο από το 50% των πασχόντων από κατάθλιψη σε διεθνές επίπεδο, δεν βρίσκονται υπό αντικαταθλιπτική αγωγή, η διαταραχή θεωρείται αντιμετωπίσιμη και τα υφιστάμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα όχι μόνο συμβάλλουν στη βελτίωση της διάθεσης, όντας αποτελεσματικά σε όλες τις μορφές κατάθλιψης, αλλά και μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο αυτοκτονικών τάσεων, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερες ηλικίες<sup>1,6</sup>.

### Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) παρουσιάζουν ισοδύναμη κλινική αποτελεσματικό-

τητα με εκείνη των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, αλλά διαθέτουν επιπλέον το πλεονέκτημα του εξειδικευμένου μηχανισμού δράσης<sup>7,8,9</sup>. Η έλλειψη επιδράσεων στη χολινεργική, ισταμινεργική και νοραδρενεργική οδό οδηγεί σε μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ θεωρούνται ασφαλέστερα σε περίπτωση υπερδοσολογίας και ως εκ τούτου συνιστούν μια διαδεδομένη επιλογή συνταγογράφησης<sup>8,9</sup>.

Ενδεικτικά, στην Ολλανδία το 2004 υπήρχαν 760.000 ασθενείς που κατανάλωσαν SSRIs και 5,5 εκατομμύρια συνταγογραφήσεις για SSRIs, σε συνολικό πληθυσμό 16 εκατομμυρίων<sup>10</sup>, ενώ στη λίστα με τα 200 πιο ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα σε διεθνές επίπεδο για το 2009, 6 από αυτά ανήκαν στην κατηγορία των SSRIs<sup>11</sup>. Τέλος, η εσκιταλοπράμη παρέμενε εντός των κορυφαίων 15 συνταγογραφούμενων φαρμάκων το 2009, παρόλο που η σταδιακή αύξηση στις συνταγογραφήσεις των SSRIs οδήγησε στη μείωση συχνότητας συνταγογράφησης των SSRIs συγκριτικά με τα προγενέστερα έτη<sup>12</sup>.

Το πρότυπο φάρμακο της κατηγορίας είναι η φλουοξετίνη και οι συχνότερα συνταγογραφούμενοι SSRIs αναγράφονται στον Πίνακα I.

### Η σεροτονίνη και ο ρόλος της στην αιμόσταση

Η σεροτονίνη, η χημική δομή της οποίας απεικονίζεται στην εικόνα 1, είναι ένας νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου που εντοπίζεται και στο έντερο, αλλά και στα αιμοπετάλια. Η σύνθεσή της πραγματοποιείται κατά ένα ποσοστό στους σεροτονινεργικούς νευρώνες του ΚΝΣ (εγκεφαλικό στέλε-



Εικόνα 1. Χημική δομή Σεροτονίνης

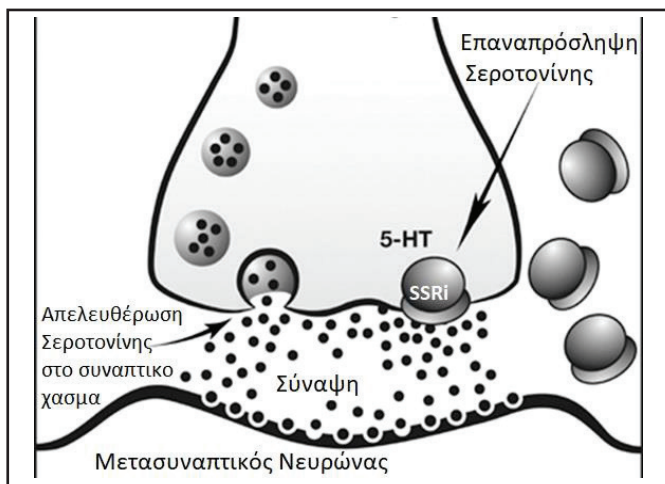
Δραστική Ουσία	Εμπορική Ονομασία
Φλουοξετίνη	Ladose
Παροξετίνη	Seroxat
Σιταλοπράμη	Pricital
Εσκιταλοπράμη	Entact
Σετραλίνη	Zoloft
Φλουβοξαμίνη	Dumyrox

Πίνακας 1. Συχνότερα συνταγογραφούμενα SSRIs

χος) και κατά το μεγαλύτερο ποσοστό στα εντεροχρωμιόφυλλα κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα<sup>13</sup>. Η λειτουργία της σεροτονίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σχετίζεται με τα αισθήματα ευεξίας και ηρεμίας και αυξάνει την ικανότητα συγκέντρωσης, ενώ η μεταβολή των επιπέδων της στη συναπτική σχισμή εμπλέκεται στην εμφάνιση της κατάθλιψης<sup>13,14</sup>. Φυσιολογικά οι μεγαλύτερες ποσότητες σεροτονίνης επαναπροσλαμβάνονται από τον μεταφορέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (5-HT-Transporter, 5-HTT) του προσυναπτικού νευρώνα που την εκκρίνει. Ο 5-HTT αποτελεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη στον τελικό νευράξονα του σεροτονινεργικού νευρώνα<sup>15</sup>.

Τόσο οι θεραπευτικές δράσεις των SSRIs, όσο και οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειές τους, συνδέονται με την ανασταλτική τους δράση στον μεταφορέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης<sup>16</sup>. Οι SSRIs αποκλείουν τον 5-HTT, αυξάνοντας τα επίπεδα ελεύθερης σεροτονίνης στη συναπτική σχισμή και τη δράση της στους μετασυναπτικούς νευρώνες, αντιμετωπίζοντας έτσι τα συμπτώματα της κατάθλιψης (Εικόνα 2)<sup>15,17</sup>.

Ο μηχανισμός επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (5-HTT) απαντάται και στην κυτταρική μεμβράνη μη-νευρικών κυττάρων, όπως τα αιμοπετάλια και έχει εντοπιστεί και σε λεία μυϊκά κύτταρα, εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, οστεοβλάστες και λεμφοκύτταρα<sup>16</sup>. Τα αιμοπετάλια, απύρνα όντας, αδυνατούν να συνθέσουν σεροτονίνη, αλλά είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά του συνόλου σχεδόν της σεροτονίνης στο αίμα, την οποία προσλαμβάνουν από το πλάσμα μέσω του 5-HTT και τη μεταφέρουν σε ενδοκυτταρικά κοκκία<sup>18</sup>. Κατά την αιμοπεταλιακή φάση του μηχανισμού της αιμόστασης, φαινόμενο που έπεται του ενδοθηλιακού τραυματισμού του αγγειακού τοιχώματος, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και προσκολλώνται στο αγγειακό τοίχωμα. Ακολουθεί η απελευθέρωση του περιεχομένου των ενδοκυτταρικών κοκκίων των αιμοπεταλίων συμπεριλαμβανόμενης της σεροτονίνης (5-HT).



**Εικόνα 2.** Αναστολή του μηχανισμού επαναπρόσληψης σεροτονίνης από τους SSRIs, Μετασχεδίαση από K. Lattimore και συν. 2005<sup>17</sup>

νομένης της σεροτονίνης (5-HT). Στη συνέχεια η σεροτονίνη επανακτάται από τα αιμοπετάλια μέσω του 5-HTT<sup>18,19</sup>. Η σεροτονίνη χαρακτηρίζεται από αγγειοδραστικές ιδιότητες και συμβάλλει σημαντικά στην περαιτέρω συσώρευση και συσσωμάτωση αιμοπεταλίων στην περιοχή, προκαλώντας τελικά τον σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου<sup>18,20</sup>.

Επί αποκλεισμού του 5-HTT, ο οποίος λαμβάνει χώρα κατά τη λήψη SSRIs, έχει αποδειχθεί ότι προκαλείται μείωση των επιπέδων σεροτονίνης στα αιμοπετάλια κατά 80% - 90%, μετά από μερικές εβδομάδες αντικαταθλιπτικής θεραπείας<sup>21-23</sup>. Η μείωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση βλάβης στις εκκριτικές ιδιότητες των αιμοπεταλίων, την ικανότητα συγκόλλησής τους, την αναστολή δημιουργίας του αιμοπεταλιακού θρόμβου την αύξηση του χρόνου ροής του αίματος και την καθυστέρηση επούλωσης βλαβών του αγγειακού τοιχώματος<sup>24</sup>. Οι SSRIs έχουν, ακόμη, συνδεθεί με αιμορραγική διάθεση που μπορεί να εκδηλωθεί με εκχυμώσεις, πετέχειες, αιματώματα, αυξημένη ροή εμμήνου ρήσεως, κοιλιακή αιμορραγία και ουλιόραγία<sup>25-27</sup>.

### Η σημασία της αντιαιμοπεταλιακής δράσης των SSRI's στην κλινική πράξη

Ήδη από την προηγούμενη δεκαετία, μια πληθώρα μελετών στην ιατρική βιβλιογραφία υποδηλώνει αυξημένη πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs. Οι σχετικές αναφορές για «ασυνήθιστη» αιμορραγία διακρίνονται από ετερογένεια ως προς την εντόπιση της επιπλοκής και άπτονται τόσο περιπτώσεων αυτόματης ενδοκρανιακής<sup>28</sup> ή εγκεφαλικής αιμορραγίας<sup>29</sup> όσο και περιπτώσεων διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών<sup>30-32</sup>. Ιδιαίτερη μνεία στη βιβλιογραφία απαντάται σε περιπτώσεις γαστρορραγίας του ανώτερου και σπανιότερα του κατώτερου πεπτικού, η συσχέτιση των οποίων με τη λήψη SSRIs είναι ισχυρότερη<sup>33</sup>.

Παρά τα ανωτέρω ευρήματα, στην οδοντιατρική βιβλιογραφία, η πιθανή επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης των SSRIs, στην εμφάνιση κλινικά «ασυνήθιστης» αιμορραγίας, δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα και ελάχιστες σχετικές μελέτες έχουν δημοσιευτεί. Οι EM. Van Cann και συν. 2008<sup>10</sup> ανέφεραν μια περίπτωση εκτεταμένου αιματώματος στο έδαφος του στόματος ασθενή-λήπτη SSRI που υποβλήθηκε σε επέμβαση εκτομής νεοπλασματικής βλάβης από την κάτω γνάθο. Η επέκταση του αιματώματος οδήγησε τον ασθενή σε σοβαρή δύσπνοια και ανάγκη τραχειοτομής και η αιμορραγία αποδόθηκε στη συνδυαστική αγωγή του ασθενή με SSRI και ΜΣΑΦ. Σε μια άλλη αναφερόμενη περίπτωση, οι Y. Balhara και συν. 2007, απέδωσαν την αιφνίδια αιμορραγία από τα ούλα μιας ασθενούς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή στη χρήση Ντουλοξετίνης, ενός συνδυασμένου αντικαταθλιπτικού φαρμάκου που αναστέλλει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης<sup>34</sup>.

Σε μία πρόσφατη αναδρομική κλινική μελέτη που δι-

εξήχθη από τους J.Napenas και συν. 2011, και αφορούσε σε ασθενείς-λήπτες SSRIs, που υποβλήθηκαν σε επεμβατική οδοντιατρική θεραπεία (υποουλική αποτρύγωση-ριζική απόξεση, οδοντικές εξαγωγές, χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, τοποθέτηση εμφυτευμάτων κ.α.), ο κίνδυνος αιμορραγικής επιπλοκής προσδιορίστηκε στο 1%<sup>12</sup>. Η μικρή συχνότητα αιμορραγίας ενδεχομένως να υποεκτιμάται, δοθέντος ότι κάποιοι ασθενείς μπορεί να απευθύνθηκαν σε άλλο υγειονομικό πάροχο για αντιμετώπιση της αιμορραγίας ή να μη θεώρησαν την επιπλοκή αρκούντως σημαντική ώστε να την αναφέρουν ή να προβούν σε νέα επίσκεψη. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η φαρμακευτική αγωγή με SSRIs, χωρίς την ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου, οδηγεί σε μικρό κίνδυνο μετεχειρητικής αιμορραγίας μετά από επεμβατική οδοντιατρική θεραπεία και σε κάθε περίπτωση η επιπλοκή είναι διαχειρίσιμη με τοπικά αιμοστατικά μέσα<sup>12</sup>.

Σημαντικότερη διαφαίνεται η πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών επί παρουσίας επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου αιμορραγικής διάθεσης, όπως μπορεί να συμβεί σε περιπτώσεις παράλληλης λήψης SSRI και αντιθρομβωτικών φαρμάκων (αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή) ή σε περιπτώσεις λήψης SSRIs σε ασθενείς με διαταραχές του αγγειακού τοιχώματος, θρομβοκυττοπενίες ή θρομβοκυτοπάθειες. Ενδεικτικά είναι τα αποτελέσματα μελετών που υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας εξ αυτού, σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα SSRIs και αντιπηκτικά. Οι SM Wallerstedt και συν. 2009 εντόπισαν μια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητης αιμορραγίας, για την οποία απαιτείται νοσηλεία, κατά 3.5 φορές στους ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με SSRIs και βαρφαρίνη σε σύγκριση με αντίστοιχους ασθενείς υπό αγωγή με μόνο βαρφαρίνη<sup>35</sup>. Στο ίδιο πνεύμα, οι T. Schalekamp και συν. 2008 προτείνουν περισσότερη φειδώ στη συνταγογράφηση SSRIs σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή, καθότι τα αποτελέσματά τους είναι ενδεικτικά αυξημένου κινδύνου αιμορραγικής διάθεσης στους ασθενείς αυτούς και αυξημένης πιθανότητας νοσηλείας ένεκα αυτής<sup>36</sup>. Επί του παρόντος, ωστόσο, ελλείπουν μελέτες που πραγματεύονται τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά από οδοντικές εξαγωγές ή/και άλλες επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών υπό αγωγή με SSRIs και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγική διάθεση.

Ιδιαίτερη αναφορά, από κλινικής σκοπιάς, πρέπει να γίνει αναφορικά με την πιθανότητα γαστρορραγίας από SSRIs, μιας ανεπιθύμητης ενέργειας που φαίνεται να αυξάνεται εάν χορηγούνται ταυτόχρονα ΜΣΑΦ, τα οποία χρησιμοποιούνται κατά κόρον στην οδοντιατρική πράξη. Ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του '90, ερευνητικές μελέτες έχουν προτείνει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ λήψης SSRIs και αυξημένης πιθανότητας γαστρορραγίας από το ανώτερο πεπτικό<sup>37-40</sup>.

Το γεγονός ότι η σχετιζόμενη με τους SSRIs αιμορραγία από το πεπτικό εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα συ-

γκριτικά με αιμορραγικές επιπλοκές από άλλα συστήματα, σε ορισμένες μελέτες, έχει αποδοθεί τόσο στον γενικώς υψηλό επιπολασμό της γαστρορραγίας στον γενικό πληθυσμό, όσο και στις πιθανώς αρνητικές συνέπειες των φαρμάκων αυτών στις εκκριτικές ιδιότητες του πεπτικού σωλήνα<sup>41</sup>. Πιο συγκεκριμένα, οι SSRIs έχουν ενοχοποιηθεί για αύξηση της γαστρικής οξύτητας, φαινόμενο που προδιαθέτει στην εμφάνιση πεπτικού έλκους και ως εκ τούτου αυξημένη πιθανότητα γαστρορραγίας<sup>42,43</sup>. Υπό αυτό το πρίσμα η συγχορήγησή τους με ΜΣΑΦ δύναται να αυξήσει περαιτέρω την πιθανότητα γαστρορραγίας και η πρώτη μετά-ανάλυση που μελέτησε 4 πρωτογενείς μελέτες, υπολόγισε τον κίνδυνο γαστρορραγίας από τη συνδυασμένη χρήση SSRIs και ΜΣΑΦ σε περίπου εξαπλάσιο αυτού του γενικού πληθυσμού<sup>44</sup>. Μία πιο πρόσφατη μετά-ανάλυση που διεξήχθη με σκοπό να μελετήσει τον κίνδυνο γαστρορραγίας από SSRIs, αλλά και από τον συνδυασμό SSRIs με ΜΣΑΦ, παραθέτει ευρήματα που υποστηρίζουν την αποφυγή συγχορήγησης των δύο φαρμάκων διότι ο κίνδυνος γαστρορραγίας κρίνεται σημαντικός<sup>45</sup>.

Δεδομένης ωστόσο της βραχείας διάρκειας χορήγησης ΜΣΑΦ στην κλινική οδοντιατρική πράξη, ο ανωτέρω κίνδυνος αναμένεται να είναι περισσότερο περιορισμένος. Σε κάθε περίπτωση υγιών, κατά τα άλλα ασθενών, εάν η χορήγηση ΜΣΑΦ σε ασθενείς-λήπτες SSRIs είναι αναγκαία, σκόπιμη κρίνεται η χρήση γαστροπροστασίας που μπορεί να επιτευχθεί με τη φαρμακευτική χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων<sup>46</sup>. Σε περιπτώσεις ηλικιωμένων ασθενών ή ασθενών με ιστορικό γαστρορραγίας ή πεπτικό έλκος που λαμβάνουν SSRIs, η χρήση ΜΣΑΦ δεν συνιστάται και η παρακαταμόλη ή ακόμη και τα οπιοειδή αναλγητικά αποτελούν φάρμακα εκλογής<sup>47</sup>.

### Συμπεράσματα

Οι SSRIs δρουν στον αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (5-HTT) των νευρικών αλφά και μη-νευρικών κυττάρων όπως τα αιμοπετάλια, επηρεάζοντας την πρωτογενή αιμόσταση και οδηγώντας σε αιμορραγική διάθεση του ασθενούς, η οποία μπορεί να αφορά όλα τα συστήματα. Σε ό,τι αφορά την κλινική οδοντιατρική πράξη, τα υφιστάμενα ερευνητικά δεδομένα δεν είναι αρκούντως ισχυρά για τον ασφαλή προσδιορισμό του κινδύνου μετεχειρητικής αιμορραγίας, αλλά ο κίνδυνος μάλλον είναι χαμηλός, σε ασθενείς με, κατά τα άλλα, ελεύθερο ιατρικό ιστορικό. Περίσκεψη απαιτείται ωστόσο όταν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγικές επιπλοκές ή γαστρορραγία (λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων-ΜΣΑΦ κτλ.)

Η σταδιακά αυξανόμενη νοσηρότητα από κατάθλιψη και η αυξημένη χρήση των SSRIs, οδηγεί τον κλινικό οδοντίατρο σε ολοένα και μεγαλύτερη επαφή με ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με τα φάρμακα αυτά. Κατά συνέπεια, η ενδελεχής λήψη ιατρικού ιστορικού, που θα οδηγήσει στην εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, κρίνεται ανα-

γκαία και η ανάγκη εφαρμογής τοπικών μέτρων αιμόστασης (συρραφή, τοποθέτηση αιμοστατικού παράγοντα κ.α.) σε κάποιους ασθενείς, είναι πιθανή.

## Βιβλιογραφία

1. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Lynnes JM, Caine ED, King DA et al. Psychiatric disorders in older primary care patients. *J Gen Intern Med* 1999; 14:249-54
3. [https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2017/antidepressant-drugs-consumption-2000-and-2015-or-nearest-year\\_health\\_glance-2017-graph181-en#page1](https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2017/antidepressant-drugs-consumption-2000-and-2015-or-nearest-year_health_glance-2017-graph181-en#page1)
4. <http://www.statistics.gr/el/statistics/-/publication/SHE22/>
5. Unutzer J. Late-life depression. *N Engl J Med* 2007; 357: 2269-76
6. Stone M, Jones ML, Laughren T, Levenson M, Holland PC, Hughes A et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009 Aug 11; 339:b2880
7. Page, Curtis, Sutter, Walker, Hoffman. *Φαρμακολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασαλιδής*, 2000:109-12
8. Draper B, Berman K. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: issues relevant to the elderly. *Drugs Aging* 2008; 25:501-19
9. Mourilhe P, Stokes PE. Risks and benefits of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. *Drug Saf* 1998; 18:57-82
10. Van Cann M. E, 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* 9 2008, Vol.109, 568-9
11. Pharmaceutical Sales 2009: Top 200 Drugs for 2009 by Sales. Available at: <http://www.drugs.com/top200.html>. Accessed April 13, 2011)
12. Napeñas J. J, Hong H.L C, Kempster E, Brennan T. M, Furney L. S, Lockhart B. P. Selective serotonin reuptake inhibitors and oral bleeding complications after invasive dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112:463-7
13. Yadav VK. Serotonin: The Central Link between Bone Mass and Energy Metabolism In *Translational Endocrinology of Bone*, Elsevier Press 2013; 815-23.
14. O' Rourke H, Fudge JL. Distribution of serotonin transporter labeled fibers in amygdaloid subregions: implications for mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006 Sep 1; 60(5):479-90
15. Haney M. E, Calarge C, Bliziotis M. M. Clinical Implications of Serotonin Regulation of Bone Mass. In: *Translational Endocrinology of Bone*, 2013:189-98
16. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009; 60: 355-66
17. Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N, Kemper AR, Neal CR Jr. & Vazquez DM. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Use during Pregnancy and Effects on the Fetus and Newborn: A Meta-Analysis, *Journal of Perinatology* 2005; 25:595-604
18. Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics* 1996; 37: 12-6
19. Abajo FJ. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Platelet Function: Mechanisms, Clinical Outcomes and Implications for Use in Elderly Patients *Drugs Aging* 2011; 28(5): 345-67
20. Galan AM, Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, Navalón F, Gomez E, Gasto C et al. Serotonergic mechanisms enhance platelet-mediated thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2009; 102:511-9
21. Wägner A, Montero D, Mårtensson B, Siwers B, & Åsberg M. Effects of fluoxetine treatment of platelet 3H-imipramine binding, 5-HT uptake and 5-HT content in major depressive disorder. *J Affect Dis* 1990; 20:101-13
22. 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; 68:435-42
23. Javors MA, Houston JP, Tekell JL, Brannan SK, Frazer A. Reduction of platelet serotonin content in depressed patients treated with either paroxetine or desipramine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 229-35
24. Halperin D, Reber G. Influence of anti-depressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9:47-59
25. Yaryura-Tobias JA, Kirschen H, Ninan P, Mosberg HJ. Fluoxetine and bleeding in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 949
26. Ottervanger JP, Stricker BH, Huls J, Weeda JN. Bleeding attributed to the intake of paroxetine. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 781-2
27. Reeves RR, Wise PM, Cox SK. SSRIs and the risk of abnormal bleeding. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2007; 45:15-21
28. Kharofa J, Sekar P, Haverbusch M, Moomaw C, Flaherty M, Kissela B et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hemorrhagic stroke. *Stroke* 2007; 38:3049-51
29. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2012 Oct 30; 79(18):1862-5
30. Sayadipour A, Mago R, Kepler CK, Chambliss RB, Certa KM, Vaccaro AR et al. Antidepressants and the risk of abnormal bleeding during spinal surgery: a case-control study *Eur Spine J*. 2012 Oct; 21(10):2070-8
31. Saad J, Ziahosseini K, Wearne G, Ali S, Malhotra R. Selective serotonin reuptake inhibitors and perioperative bleeding in endoscopic dacryocystorhinostomy *Eye (Lond)*. 2014 Oct; 28(10):1268-9
32. Tavakoli HR, DeMaio M, Wingert NC, Rieg TS, Cohn JA, Balmer RP, Dillard MA. Serotonin reuptake inhibitors and bleeding risks in major orthopedic procedures. *Psychosomatics*. 2012 Nov-Dec; 53(6):559-65
33. Barbui C, Andretta M, De Vitis G, Rossi E, D'Arienzo F, Mezzalana L et al. Antidepressant drug prescription and risk of abnormal bleeding: a case-control study. *J. Clin. Psychopharmacol*.2009; 29(1):33-38
34. Balhara Y, Sagar R, Varghese ST. Bleeding gums: duloxetine may be the cause. *J Postgrad Med*. 2007 Jan-Mar; 53(1):44-5
35. 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; 18:412-6
36. Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch Intern Med* 2008; 168:180-5
37. de Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999; 319(7217):1106-9
38. Van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001; 323(7314):655-8
39. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp L et al. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicenter retrospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(7):937-44.
40. Dalton SO, Johansen C, Møllekjær L, Nørgård B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based

- cohort study. *Arch Intern Med.* 2003; 163(1):59-64
41. Hansen MB, Witte AB. The role of serotonin in intestinal luminal sensing and secretion, *Acta Physiol. (Oxf.)* 2008; 193(4):311-23
42. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:1565-75
43. Abdel Salam OM. Fluoxetine and sertraline stimulate gastric acid secretion via a vagal pathway in anaesthetized rats. *Pharmacol Res* 2004; 50: 309-16
44. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:31-40
45. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis GI. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jun; 109(6):811-9
46. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4):CD002296
47. Lambrecht JT, Greuter C, Surber C. Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice. *Ann Maxillofac Surg.* 2013 Jul; 3(2):160-6