

# Podílela se kombinace paroxetinu a ibuprofenu na mozkovém krvácení?

prof. MUDr. Alexandra Žourková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Sdělení popisuje případ spontánně vzniklého intracerebrálního krvácení u 48leté pacientky léčené paroxetinem a ibuprofenem. Tato kombinace inhibuje funkci trombocytů. Lékaři by si měli být vědomi rizika krvácení u pacientů léčených selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

**Klíčová slova:** paroxetin, ibuprofen, antiagregační efekt, intracerebrální krvácení.

## *Intracranial bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine and coadministration with ibuprofen*

The observational case report deal with a 48-year old woman who used paroxetine and ibuprofen developed intracranial bleeding. Paroxetine and ibuprofen synergistically inhibit platelet function. Doctors should be aware of the increased risk of hemorrhage among patients on selective serotonin reuptake inhibitors.

**Key words:** paroxetine, ibuprofen, antiplatelet activity, intracranial bleeding.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(3): 125–126

Antidepresiva typu selektivního vychytávání serotoninu (SSRI) patří mezi skupinu oblíbených léčiv, která jsou velmi často předepisována. Snižují i hyperaktivitu trombocytů, u paroxetinu byl prokázán silnější antiagregační účinek než u kyseliny acetylsalicylové. Tento účinek odpovídá jeho afinitě k serotoninovému transportéru (1). Již byla publikována sdělení, která popisují zvýšené krvácení při užívání antidepresiv SSRI.

Byla postulována hypotéza, že SSRI svou bloádou serotoninového reuptaku zvyšují riziko krvácení, a to v různých tělesných orgánech, nejvíce dat uvádí nejvyšší riziko krvácení do horní části gastrointestinálního traktu (2). Vliv antidepresiv SSRI na markery hemostázy udává i práce Halperina (3), SSRI snižují agregabilitu trombocytů a prodlužují čas krvácení. Pozornost se obrací k traumatům a chirurgickým výkonům u jedinců užívajících SSRI, např. Van Cann (4) publikoval kazuistiku 80leté ženy užívající paroxetin po fraktuře orbity, u které se vyvinul retrobulbární hematom.

Zvýšenou krvácivost dávají jiní výzkumníci do souvislosti s variantami serotoninového transportéru (5-HTTLPR). Studie Abdelmanika (5), ve které byl 19 pacientům podáván paroxetin v denních dávkách 20–50 mg, dospěla k závěru, že paroxetin neprodlužoval celkový čas krvácení, ale narušil funkci trombocytů snížením hladiny destičkového serotoninu. Autoři předpokládali zvýšené riziko u pacientů bez L-alely serotoninového transportéru.

Hougardy, a kol. (6) sledovali u 43 pacientů léčených paroxetinem hladiny paroxetinu

a funkci trombocytů. Genotypizace serotoninového transportéru nepodpořila předpoklad, že zvýšené riziko krvácení by mohlo být spojeno s polymorfizmem serotoninového transportéru.

Riziko zvýšené krvácivosti při užívání SSRI se zvyšuje v případech kombinace těchto antidepresiv s nesteroidními antiflogistiky, např. aspirinem (kyselinou acetylsalicylovou) a ibuprofenem, dochází k jejich synergickému působení (7, 8). U ibuprofenu je popisována riziková kombinace s paroxetinem, která může interferovat s antideštičkovou aktivitou obou léčiv (9).

### Kazuistika

Riziko kombinace paroxetinu s ibuprofenem popisuje případ pacientky, narozené roku 1961, psychiatricky léčené od roku 1992.

V rodině je určitá pohotovost k úzkostným projevům, její mladší sestra je psychiatricky léčená pro úzkostnou poruchu a pacientka udala přecitlivělou povahu matky.

Pacientka absolvovala pouze základní vzdělání, pracovala jako prodavačka. Vdávala se ve 20 letech, manželství je bezdětné, i když se dlouhodobě léčili pro infertilitu včetně in vitro fertilizace. Povahově je uzavřená, spíše se stýká se širší rodinou. Kuřačka (20 cigaret denně), alkohol požívá jen zřídka.

Prodělala appendektomii a gynekologickou léčbu infertility. Ze somatických onemocnění bylo nejzávažnější zhmoždění hlavy a obličeje při autohavárii v r. 1987, operace karpálních tunelů (2007) a chronické vertebrogenní potíže.

Psychické potíže vznikly rok po autohavárii, objevily se stavy úzkosti, strach, že zemře, pocity slabosti a na omdlení, byly doprovázeny bušením srdce, pocity vnitřního rozpínání. Měla obavy jít kamkoli sama, bála se i doma sama, manžel musel být stále s ní. V roce 1992 byla hospitalizována na psychiatrickém oddělení pro léčbu neurotických poruch, byla léčena alprazolamem a stav se na rok upravil. Poté se objevily potíže znovu a po řadu let kolísaly v pestré symptomatologii úzkostných poruch. Diagnosticky byla vedena jako agorafobie s panickou poruchou. Zpočátku medikována alprozolamem, který však samotný neměl efekt, proto bylo přidáno antidepresivum a postupně během 7 let vystřídal klomipramin, amitriptylin, dosulepin, citalopram, fluoxetin. Stav byl únosný, nicméně stále odmítala cestovat a být sama, všude ji doprovázel manžel a občas si stěžoval, „že si nemůže ani skočit pro cigarety“. Absolvovala více než rok trvající psychoterapeutická sezení – rovněž bez většího efektu.

V roce 1998 poprvé udala obsedantně-kompulzivní praktiky při zacházení s léky, kdy si do kabelky odstříhla 3 tablety alprazolamu a poté je musela vyhodit, protože byla přesvědčena, že vynětím z krabičky ztrácí účinnost. Byla změněna medikace na paroxetin v denní dávce 20 mg, který byl postupně zvyšován až do 60 mg, alprazolam v denní dávce 0,5 mg byl ponechán. Docházelo ke zlepšování stavu, přestala být výrazně úzkostná, nebyly panické ataky, dokázala s manželem cestovat mimo bydliště a vydržela i sama doma. Kompulzivní

vyhazování léků ale přetrvávalo, i když ve zmenšené míře.

Stav byl takto stabilizován. Po celou dobu psychiatrické léčby udávala bolesti hlavy, pro které intermitentně brala analgetika, která si kupovala v lékárně. V roce 2008 ji opustil manžel, od té doby žije sama, stýká se jen se svou rodinou. Tento výrazný zásah do svého života zvládla bez větších projevů úzkosti a zhoršení psychického stavu.

Na konci května 2009 si sestře telefonicky stěžovala na velké bolesti hlavy, dva dny na to již nebrala telefon. Sestra ji našla doma, zdála se jí „mimo“, dovedla ji k lékaři. V psychiatrické ambulanci popsána horší orientace v prostoru, somnolence, cefalea, lehce zastřené vědomí, pacientka udala i nevolnost a návaly na zvracení. Byla odeslána k neurologickému vyšetření, kde zjištěny i lehce pozitivní meningeální jevy, TK 150/100. Bylo provedeno CT hlavy s nálezem intracerebrálního hematomu frontoparietálně 50 × 40 × 30 mm, částečně dekolorovaného, s perifokálním edémem, krev i subarachnoideálně na vertexu bilaterálně, bez známek traumatu, CT angiografie neprokázala zdroj krvácení. Pacientka byla přijata na JIP neurologické kliniky, při přijetí bylo ještě popsáno hypoaktivní delirium, bradypsychismus a afázie. Bylo doplněno DSA mozkových tepen bez nálezu zdroje krvácení. Hematologické vyšetření po přijetí na JIP zhodnotilo laboratorní nálezy (leu 10,0; ery 4,53; Hb 147; Ht 0,41; trombo 215; Quick 0,97; fib. 4,4; aPTT 0,81; TC 16,0), závěr zněl: spontánní intrakraniální krvácení. Psychologické vyšetření před ukončením hospitalizace zjistilo kolísání kognitivních funkcí od průměru do pásma narušení.

Pacientka byla léčena hydrokortizonem, furosemidem, famitidinem, nimodipinem, paracetamolem, kodeinem, tramadolem, metamizolem. Propuštěna byla po 15 dnech hospitalizace se závěrem spontánní intracerebrální krvácení frontálně vlevo se subarachnoideálním krvácením (zdroj opakovaným angiografickým vyšetřením nezjištěn), vznik na konci května 2009. V klinickém nálezů při propuštění centrální paréza n. VII vpravo. Do ambulantní péče byla propuštěna pouze s psychiatrickou medikací, paroxetinem a alprazolamem.

Po ukončení hospitalizace na neurologické klinice byla v psychiatrické ambulanci zvažována otázka příčiny intracerebrálního krvácení. Pacientka udala, že vzhledem k úporným bolestem hlavy brala asi 2 dny ibuprofen v dávce

až 800 mg za den. Popřela, že by spadla, uhodila se, nebo ji někdo fyzicky atakoval. Byla snížena denní dávka paroxetinu na 20 mg, alprazolam v dávce 0,5 mg ponechán a pacientka byla upozorněna na možné riziko kombinace paroxetinu s antiagregačními léky. Zároveň bylo posláno hlášení o nežádoucím účinku léčiva Státnímu ústavu kontroly léčiv (SÚKL).

V prosinci 2009 podstoupila MRI mozku, byl konstatován stacionární stav posthemoragické či postmalatické pseudocysty vlevo v oblasti bazálních ganglií a kapsuly externy staršího data (ještě před zakrvácením vlevo frontálně), tvořící se posthemoragická pseudocysta vlevo frontálně. V únoru 2010 bylo provedeno EEG vyšetření, kde nebyla zjištěna průkazná ložisková patologie a paroxysmální abnormality. Pacientka udala každé odpoledne únavu a bolest hlavy s brněním LHK, i přes doporučení jiných analgetik nadále užívá 400 mg ibuprofenu.

Po stránce psychické je stav kompenzován i přes snížení dávek paroxetinu. Vzhledem k nálezu MRI (postmalatické cysty staršího data) byla znovu probírána otázka možných traumat včetně týrání v manželství, toto pacientka popřela a rovněž popřela i objektivní anamnézu od příbuzných. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení se nabízí etiologie úrazu v roce 1987.

Pacientka nadále žije sama, pracuje na částečný úvazek, nutkání k vyhazování léků je přítomno v malé míře, výraznější anxieta nevyplývá. Nadále je léčena v psychiatrické ambulanci a sledována neurology.

## Diskuze

Serotoninergní antidepresiva jsou léky volby při léčbě spektra anxiózních poruch, u obdantně kompulzivní poruchy jsou doporučovány vysoké terapeutické dávky. Tak tomu bylo i u naší pacientky, kde efekt léčby byl zaznamenán u paroxetinu po předchozí neúspěšné léčbě jinými antidepresivy. Vzhledem k tomu, že paroxetin úspěšně více než 10 let ovlivňoval úzkostnou a kompulzivní symptomatologii, byla upravena pouze jeho dávka po proběhlém intrakraniálním krvácení. Riziko krvácení v kombinaci s ibuprofenem je v odborné literatuře popsáno, ale v podmínkách ambulantní léčby není možné kontrolovat, zda pacienti opravdu dodržují doporučení tento preparát neužívat, zvláště když osvědčil svůj analgetický účinek.

Zda ale kombinace paroxetinu s ibuprofenem byla opravdu příčinou intrakraniálního

krvácení, nelze přímo dokázat, jde jen o jednu z možných etiologií. Dle dostupných anamnestických dat byly však další nabízející se etiopatogenetické mechanismy, jako je násilný atak či úraz, vyloučeny. Rovněž intoxikace alkoholem či návykovými látkami nebyla zjištěna.

## Závěr

V každém případě je vhodné mít možnost zvýšeného krvácení při podávání antidepresiv na mysli a pacienty upozorňovat, že některé lékové kombinace jsou zvýšeně rizikové, a raději se jich vyvarovat.

Preskripce SSRI byla uvolněna i pro lékaře jiných oborů než psychiatrie a i pro praktické lékaře. Jsou prezentována jako účinná a bezpečná a ne vždy je předepisujícím známo riziko jejich podávání či riziko kombinace s jinými léčivy. Podceňované jsou i kombinace SSRI a tramadolu a SSRI a sibutraminu, SSRI a triptany, u nichž je velké riziko vzniku serotoninového syndromu.

## Literatura

1. Vrána M, Honzák R. Lze snížit kardiovaskulární riziko při ischemické chorobě srdeční léčbou deprese? *Farmakoterapie* 2006; 2: 318–322.
2. de Abajo FJ, Montero D, Rodríguez LA, Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2006; 98: 304–310.
3. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2007; 9: 47–59.
4. 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: 1–2.
5. Abdelmalik N, Ruhé HG, Barwari K, et al. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine on platelet function is modified by a SLC6A4 serotonin transporter polymorphism. *J. Thromb. Haemost.*, 2008; 6: 2168–2174.
6. Hougardy DM, Egberts TC, van der Graaf, et al. Serotonin transporter polymorphism and bleeding time during SSRI therapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2008; 65: 761–766.
7. Kotzailias N, Andonovski T, Dukic A, et al. Antiplatelet activity during coadministration of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine and aspirin in male smokers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J. Clin. Pharmacol.*, 2006; 46: 468–475.
8. Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin. Ther.* 2007; 29 suppl.: 2477–2497.
9. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 2009; 17: 275–342.

**prof. MUDr. Alexandra Žourková, CSc.**

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20, 625 00 Brno  
zourkova@med.muni.cz

