

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

淺談 SSRI 所引起的出血相關風險

李雅文、藥品諮詢組

前言

選擇性血清素(serotonin)再攝取抑制劑(SSRIs)為憂鬱症的治療用藥。最近的研究顯示，雖然 SSRI 的出血風險非常小，但若合併使用 NSAIDs 或抗血小板製劑(aspirin、clopidogrel)、warfarin 或在手術期間使用 SSRIs 者，發生不良事件的風險會增加且手術後的預後亦較差，此時是否有必要調整 SSRI 治療以解決這些潛在的不良事件呢？

SSRI 作用機轉

血清素除了是中樞神經的傳遞物質之外，也具有周邊的作用，它在大腦中的含量為總量的 2%，近九成位於胃腸道的粘膜腸嗜鉻細胞，8%儲存在血小板顆粒物(granules)中。血清素具有調節心血管系統和胃腸道平滑肌的功能，且會增加血小板聚集的能力。由於憂鬱症可能與突觸的神經傳導物質(正腎上腺素、血清素)降低有關，所以可以 SSRI 藉由抑制突觸前神經細胞對血清素的再回收，增加血中血清素濃度來改善憂鬱症。

Serotonin 在血栓形成所扮演的角色

當血管內皮細胞受到破壞時，內皮細胞釋放之 vWF 及內皮暴露出的膠原蛋白協助血小板黏附至受傷的血管內皮，導致血小板進一步活化及聚集，並釋放出凝血物質 ADP、血清素及 thromboxane A2 (TXA2)，促使更多血小板聚集而形成血栓。

相較於 ADP 及 TXA2，血清素是較弱的血小板活化劑，但有研究表示血清素可以增強纖維蛋白的形成及增大涵蓋大型血小板聚集的表面。推測 SSRIs 異常出血事件的增加，是因為 SSRIs 抑制血清素攝取進入血小板而導致血栓形成機制受阻所造成。

文獻研讀

Humphries JE 等人於1990年提出一案例報告：一停經後婦女每天使用 fluoxetine 20 毫克後，出現瘀斑及出血時間延長(>15分鐘)的情形，停藥2週後出血時間才趨於正常。de Abajo FJ 分析 VIGIBASE 資料庫發現使用 SSRIs 類藥物會增加上消化道出血的風險；Labos C 等人則以回溯性世代研究的方法，分析急性心肌梗塞患者出院後發生出血事件的比率，結果發現若 AMI 患者出院後合併使用 SSRI 及 aspirin，其發生出血的危險性較 aspirin 單一處方者高 (ASA+SSRI: HR 1.42, 95% CI 1.08-1.87)；而在同時使用雙重抗血小板製劑 aspirin 及 clopidogrel 的患者中，併用

SSRI的患者又較前者有較高的出血風險 (HR 1.57, 95% CI 1.07-2.32)。Andrew D等人則分析手術病人 (n=530,416) 使用SSRIs與不良事件的相關性，結果發現服用SSRIs的手術患者有較高的住院死亡率 (in-hospital mortality) (adjusted odds ratio, 1.20 [95% CI, 1.07-1.36])、出血事件 (1.09 [1.04-1.15]) 及30天內再住院率。。

減少 SSRIs 造成出血的策略

針對 SSRIs 可能增加的出血風險，有些學者提出了相關解決的策略。de Abajo FJ 建議服用 SSRIs 的年長者，應同時給予抑制胃酸分泌的藥品 (如 proton pump inhibitor, PPI)，以減少胃腸出血的風險。尤其當 SSRIs 併用 NSAID、抗凝血劑或抗血小板藥物時，出血風險增加，而 PPI 證實可降低出血事件的發生。至於術前是否應停用 SSRIs? 目前並無結論，建議應考量手術本身造成出血的風險及停用 SSRIs 對病人的影響，如憂鬱症狀是否因此惡化或術後疼痛增加等。一旦臨床醫師決定暫停 SSRIs，建議於手術前一週停用或盡可能降低使用劑量。

結論

由於 SSRIs 可能增加手術前後的出血風險，尤其是老年人族群，在術前是否停用 SSRIs 尚未有共識前，臨床醫師及藥師應謹慎評估手術本身及潛在的藥物交互作用，並密切監測出血等副作用的發生。

參考資料

1. Zagaria MA. Bleeding Risk With SSRIs: Surgery and Seniors. US Pharm. 2013;38(11):20-22.
2. de 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):345-367.

3. Labos C et al. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. CMAJ. 2011;183(16): 1835-1843.
4. Andrew D et al. Perioperative Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risks for Adverse Outcomes of Surgery JAMA Intern Med. 2013;173(12):1075-1081.