

血清素再吸收抑制劑〔SSRIs〕可能增加出血的風險

廖淑眉 柯榮川

一、前言

大約有20%的心血管疾病患者常伴隨有憂鬱症，臨床醫師最常處方的藥物為SSRIs，並且這些患者絕大多數都在使用抗血小板治療藥物。近年來陸續有研究報告指出SSRIs可能增加出血風險，SSRIs普遍被認為可以阻斷血清素（serotonin）吸收進入到血小板，因而降低缺血性心臟病事件的發生，但這個作用機轉卻相對增加異常出血的風險與導致血小板的止血功能損傷。流行病學研

究顯示使用SSRIs與上胃腸道（GI）出血關聯大約是未使用SSRIs兩倍的機率。

SSRIs由於它的療效佳、耐受性高且服用過量時的安全性高，因此常被臨床醫生用作抗憂鬱藥物的第一線治療藥物。除此之外，SSRIs也被使用在其他許多精神相關疾病包括驚恐障礙、強迫症、焦慮症、社交焦慮障礙、創傷後壓力障礙、神經性貪食症、經前期綜合症等。

二、SSRIs增加出血的風險的研究報告

陸續有研究報告指出SSRIs可能增加的出血不良反應包括中風、上消化道出血和術中出血，以及容易擦傷、產生紫斑、鼻出血及血腫等問題。但是並沒有特定的SSRIs造成異常出血具有更強的相關性。此外，Schalekamp等人的研究報告發現SSRIs還可能會加強有出血風險藥物的作用，比如SSRIs與NSAIDs（如aspirin, ibuprofen, or naproxen）或抗凝血劑（如warfarin or clopidogrel）這類藥品併用就可能有較高的出血風險性。de Abajo的研究報告結果發現有上消化道出血病史的患

者使用酸抑制劑可以有效減低SSRIs併用NSAIDs引起的上消化道出血的風險。

Labos等人的研究報告發現針對急性心肌梗塞後使用抗血小板凝集藥物預防復發，併用aspirin、SSRIs遠高於單用aspirin有發生出血的風險；併用aspirin、SSRIs與clopidogrel遠高於aspirin、clopidogrel有發生出血的風險。

Hackam等人的研究報告發現使用SSRIs顱內出血的風險高於沒有使用SSRIs，併服SSRIs和抗凝血劑的病人腦部出血的風險比單獨服用抗凝血劑的病人較高，然而

目前這些調查結果的臨床意義尚不明確；相同研究亦發現SSRIs的使用被認為可能對蛛網膜下腔出血具有保護作用。除此之外，使用SSRIs造成中風的絕對風險被

認為是很低的，研究估計SSRIs治療一年可能會導致每10,000個患者中多增加一個顱內出血患者。

三、SSRIs增加出血的可能原因

雖然SSRIs增加出血風險的機轉尚不明確，但有幾個的藥理作用和臨床原因可能可以解釋SSRIs增加出血風險的原因，其中一個論點是血清素被認為是血小板凝集作用所需的成份，SSRIs對血清素運輸者有高度親合力，因而抑制血清素的再吸

收，導致血小板內血清素濃度降低，因而增加出血的風險。另外一個論點是SSRIs可能會耗損血小板的血清素，因而使血小板內血清素濃度降低，導致影響血小板的凝集作用，因而增加出血的風險

四、結論

雖然研究指出合併SSRI與單一或二種抗血小板治療可能造成出血風險的相關性仍不明確，但是就SSRIs本身的作用機轉被認為可能會導致血小板內血清素濃度降低因而增加出血風險，特別是在使用藥物的頭一個月，血清素除了會影響人的心情之外，在血液凝集時也扮演一個重要角色，當出血時和血管的損害部位血小板

會釋放血清素，然而SSRIs不但不會幫助合成血清素，反而抑制血清素的再吸收，因此被認為可能會加重 aspirin 和 clopidogrel 的出血風險，但是因為這些研究證據被認為尚不明確，因此建議臨床醫師針對出血的高風險患者，在使用SSRIs時仍應小心評估其風險與利益。

五、參考資料

1. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. [Review] Hackam DG, Mrkobrada M. *Neurology*. 79(18):1862-5, 2012 Oct 30.
2. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 183(16):1835-43, 2011 Nov 8.

3. Bleeding incidence with concomitant use of antidepressants and warfarin. Cochran KA, Cavallari LH, Shapiro NL, Bishop JR. *Therapeutic Drug Monitoring*. 33(4):433-8, 2011 Aug.
4. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010;71(12):1565-75.
5. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A *Arch Intern Med*. 2008;168(2):180.
6. 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. de Abajo FJ, García-Rodríguez LA. *Arch Gen Psychiatry* 2008;;65(7):795-803.
7. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? Serebruany VL *Am J Med*. 2006;119(2):113.
8. UpToDate