Antidepressivi e rischio di sanguinamento

Data 17 novembre 2007
Categoria psichiatria_psicologia

Gli antidepressivi, in base alla loro capacità di inibire la ricaptazione della serotonina aumentano il rischio di sanguinamento, specie in anziani e in associazione con FANS o aspirina.

La serotonina oltre alle azioni sul sistema nervoso esercita un'azione proaggregante piastrinica e vasocostrittrice. Le piastrine non sono in grado di produrre serotonina e ed assumono quella circolante nel torrente ematico mediante un trasportatore di membrana e la depositano in granuli da dove viene poi rilasciata quando vengono attivate. Gli antidepressivi (AD) che inibiscono la ricaptazione della serotonina interferiscono anche con il trasportatore di membrana piastrinico riducendo l'emostasi (1,2) con un conseguente effetto protettivo cardiovascolare, ma anche con aumento del rischio di sanguinamento. Mediante studi con radioligandi gli AD sono stati classificati in base alla loro diversa potenza di inibizione del trasporto transmembrana della serotonina (STIT) (3).
AD **ad elevata STIT sono: paroxetina, clomipramina, sertralina e fluoxetina**
a STIT intermedia sono: citalopram ed escitalopram, imipramina, duloxetina, fluvoxamina, amitriptilina e venlafaxina
a STIT debole sono: desimipramina, nortriptilina, trazodone, trimipramina, maprotilina, mianserina, buproprione emirtazapina .
In uno studio caso controllo (4) dal disegno annidato su oltre 64000 soggetti che avevano iniziato un nuova terapia antidepressiva tra il 1992 ed il 2000. I casi erano soggetti con sanguinamenti anomali che subivano un ricovero per tale motivo che sono stati stratificati in base all'esposizione al tipo di antidepressivo ad azione inibitoria forte intermedia o debole sulla ricaptazione transmembrana della serotonina. Sono stati individuati 196 casi di sanguinamento. Il rischio di ospedalizzazione connesso con l'uso di AD con STIT intermedia rispetto ad antidepressivi a debote STIT è apparso significativamente aumentato (odds ratio, 1.9; 95% CI, 1.1-3.5) ma ancora più elevato è stato quello connesso con l'uso di AD con STIT elevata (odds ratio, 2.6; 95% CI, 1.4-4.8). Le donne che assumevano AD ad elevata STIT hanno presentato un rischio di sanguinamento uterino 3 volte maggiore rispetto a quelle in trattamento con AD a bassa STIT.

Commento di Luca Puccetti

Il rischio di sanguinamento gastroenterico associato all'uso di antidepressivi è stato valutato da vari studi. Uno studio retrospettivo canadese (5) ha evidenziato che il rischio di sanguinamento gastroenterico corretto per alcuni confounding factors (età e precedenti sanguinamenti) è aumentato del 10.7% e che il rischio è maggiore con l'uso di AD ad elevata STIT rispetto all'uso di Ad a STIT debole, (14.7 vs 10.6 sanguinamenti/1000 persone anni; number needed to harm 244) e la differenza si acuiva nei soggetti con pregresso sanguinamento (AD con STIT bassa, 28.6 sanguinamenti/1000 persone anni vs AD con STIT elevata, 40.3 sanguinamenti/1000 persone anni; number needed to harm 85).
Informazioni interessanti vengono da uno studio retrospettivo caso-controlo su 69593 pazienti estratti dal database dei Gp inglesi (6). Il rischio di sanguinamento connesso con l'uso corrente di AD è stato di un caso per 8000 prescrizioni o 1 caso per 1300 utilizzatori. Il rischio di sanguinamento gastroenterico superiore nei casi è stato pari a 2,6 volte superiore rispetto ai controlli, non molto diverso da quello connesso con i FANS in monoterapia senza gastroprotezione (RR 3,7), ma non è stato registrato alcun caso di perforazione connesso con l'uso dei soli AD. Tuttavia il rischio aumentava di molto con l'uso concomitante di AD e FANS (RR 15.6, CI 6.6 - 36.6). e basse dosi di aspirina (RR 7.CI 2, 3.1 - 17.1). E' ben noto infatti che l'ASA, oltre al danno sulla mucosa gastroenterica, esercita un'azione antiaggregante che viene potenziata dalla ridotta liberazione di serotonina indotta dagli AD ad elevata STIT. Questi effetti non sono stati significativamente influenzati dal sesso, dall'età (e questo è un dato in controtendenza rispetto ad altre evidenze) e dalla durata del trattamento AD. Il ruolo delle selettività STIT degli AD in merito al rischio emorragico viene confermato dai risultati di un ulteriore studio di coorte danese che ha valutato 26005 soggetti entro 90 giorni dalla prescrizione di un AD in merito al rischio di ricovero per sanguinamento gastrointestinale. L'incidenza dei ricoveri è risultato 3,1 volte superiore nei pazienti che avevano ricevuto prescrizioni a elevato STIT rispetto a quelli a basso STIT. Anche in questo studio l'uso concomitante di aspirina e di FANS è risultato associato con un aumento del rischio. E' interessante notare che la durata del trattamento non sembra costituire un fattore addizionale di rischio, come dimostrato dai risultati di uno studio di coorte neozelandese che non ha riscontrato differenze significative nell'incidenza di eventi emorragici tra il primo mese ed i mesi successivi di terapia fino al sesto (RR 0.63 per 1000 paziente mesi, CI -0.4, 1.67).
L'uso di AD non è invece risultato associato con un aumento delle emorragie intracraniche in uno studio retrospettivo (8).

[b]In conclusione il rischio in eccesso di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore connesso con l'uso di AD ad elevato STIT è di circa 1 ogni 300 pazienti trattati per un anno e sale ad 1 ogni 200 in associazione all'ASA e ad 1 ogni 80 in associazione con FANS (9). E' pertanto preferibile usare AD a basso STIT nei soggetti ad elevato rischio come gli anziani, ed i soggetti con terapia concomitante con ASA e FANS ed usarli nei casi strettamente necessari, mentre la durata del trattamento non sembra influenzare il rischio. Appare invece razionale limitare l'uso concomitante di FANS ed usarli per brevi periodi ed a basse dosi e, seppure non esistano studi specifici con gli AD, appare razionale, associare eventualmente un PPI. [/b]

Referenze

1) Clin Pharmacol Ther 2000;68:435-442
2) Am. J Med 2006; 119:113-16
3) Baldessarini RJ: Drug therapy of depression and anxiety disorders. in Brunton LL, Lazo JS and Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 11th ed 2006 Mcgraw-Hill New York
4) Arch Intern Med 2004; 164:2367-2370
5) BMJ 2001; 323:655-658
6) BMJ 1999;319:1106-1109
7) Arch Intern. Med 2003; 163:59-64
8) BR J Clin Pharmac
9) Riflesioni sul farmaco 2006, 6/7: 1-5