

Kombination av SSRI och NSAID till patienter med hjärt-kärlsjukdom

Vad är nyttan och vilka är riskerna?



Fråga: Vad anses om riskerna från hjärt-kärlsynpunkt med kombinationsbehandling med NSAID och SSRI?

JÖRN SCHNEEDE, ST-läkare/
RUNE DAHLQVIST, överläkare,
ELINOR (Umeå), februari 2007

Drugline nr: 23538

Depression förekommer ofta i samband med koronar hjärtsjukdom och hjärtsvikt [1]. En av fem icke hospitaliserade patienter med koronar hjärtsjukdom och en av tre patienter med hjärtsvikt lider av depression. Det finns evidens för att depression är en oberoende riskfaktor för ischemisk hjärtsjukdom [2]. Dessutom uppstår depression ofta sekundärt efter hjärt-kärlsjukdom och visar invers relation till prognosen. Depression verkar vara associerad med en tredubbel risk för kardiell mortalitet [3]. Patienter med depression visar också mindre benägenhet att följa terapeutiska åtgärder efter infarkt [4].

Interventionsstudierna har hittills inte haft tillräcklig statistisk styrka för att med säkerhet kunna fastslå att antidepressiv behandling kan reducera postinfarktkomplikationer och mortalitet, men de visar positiva trender vad gäller sänkt mortalitet och antal reinfarkter [5]. För behandling av depression hos denna patientgrupp väljs ofta selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) framför tricykliska antidepressiva, därför att de anses ha en mer gynnsam hjärt-kärlbiverkningsprofil [6]. Många

gånger behandlas dessa patienter samtidigt med trombocyttaggregationshämmande medel. Det är därför relevant att utreda relationen risk-nytta med behandling av patienter med hjärtsjukdom med en kombination av SSRI och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) [7].

Det är känt att SSRI ökar risken för gastrointestinala blödningar, och effekten tycks vara korrelerad till graden av serotoninåterupptagshämning [8]. Den absoluta risken för gastrointestinala blödningar vid kombinerad behandling med NSAID och SSRI är emellertid relativt liten, cirka 17 blödningar på 4 107 patienter, eller 1,8 blödningar per 100 patientår [9]. Mekanismen är sannolikt hämning av trombocyttaggregationen via reduktion av serotonininnehåll i trombocytterna. Effekten av SSRI och NSAID är additiv, troligen till och med synergistisk, vad gäller blödningsrisk [10].

I utgångsläget är blödningsrisken för patienter med hjärt-kärlsjukdom densamma som hos patienter utan hjärt-kärlsjukdom, det vill säga att man måste räkna med en riskratio för övre gastrointestinala blödningar på mellan 3,3 och 15,6 om man jämför med en kontrollgrupp utan NSAID och SSRI [11].

Emellertid tycks riskjämförelse mellan patienter som får kombinationsbehandling med SSRI/NSAID och en kontrollgrupp helt utan SSRI/NSAID inte helt kliniskt relevant, eftersom trombocyttaggregationshämmande medel till patienter med hjärt-kärlsjukdom ofta är indicerat, och en obehandlad depression hos dessa patienter i sig själv anses innebära en relativt stor mortalitetsrisk [3]. Om man följaktligen jämför risken för gastrointestinala blödningar vid NSAID/SSRI-bruk med risken vid kombination av NSAID och icke-selektiva antidepressiva, som tricykliska antidepressiva, så är riskratio för gastrointestinala blödningar betydligt lägre, cirka 3 [12].

Tre stora, randomiserade interventionsstudier, Sertralin Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) [13], the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) trial [14] och Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and



Foto: Göran Billeson/Scampix

Många patienter med koronar hjärt-kärlsjukdom och hjärtsvikt drabbas av depression. Depression är också en oberoende riskfaktor för ischemisk hjärtsjukdom, och verkar dessutom vara associerad med en tredubbel risk för kardiell mortalitet.

Psychotherapy Efficacy (CREATE) [15], där totalt 954 patienter ingick (uppföljning 12 veckor till 29 månader) har undersökt effekten av SSRI på depressionssymtom hos patienter med koronar hjärtsjukdom. ENRICHD-studien (301 patienter fick SSRI-behandling) visade signifikant reduktion av mortalitet och antal reinfarkter i behandlingsgruppen i jämförelse med patienter som inte fick antidepressiv behandling [14].

Ingen av studierna visade allvarliga blödningskomplikationer eller ökad förekomst av kardiella biverkningar vid SSRI-behandling [5]. Alla tre studierna bedömde användningen av SSRI som säker, trots att de flesta av patienterna samtidigt fick behandling med acetylsalicylsyra, och trots att en stor andel dessutom behandlades med andra typer av trombocyttaggregationshämmande medel och antikoagulantia.

Teoretiskt sett kan SSRI vara fördelaktiga ur hjärt-kärlperspektiv, inte bara

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu.

på grund av att de tillsammans med NSAID har synergistiska effekter på trombocyttaggregationshämmning [16]. SSRI tycks också ha antiinflammatoriska effekter [17], och de kan påverka kärntonus via dopamin-/noradrenalinblockad [18]. Därutöver kan SSRI ha positiv inverkan på sympatikus/parasympatikusbalansen [19, 20] och kan möjligen reducera mortaliteten vid pulmonell hypertension [21]. I den sistnämnda retrospektiva kohortstudien postuleras att hämning av serotonintransporter (SERT) i muskelcellerna till arteriella lungkärl via SSRI kan ligga bakom mortalitetsreduktionen.

En nyligen publicerad studie kunde påvisa en skyddseffekt mot hjärtinfarkt [22], men en annan studie kunde inte visa att det fanns någon skyddseffekt mot ischemisk stroke [23]. SSRI-bruk var i övrigt negativt associerat med utfallet av koronar bypassoperation i en tredje studie [24]. Effekterna och biverkningarna av SSRI vid hjärt-kärlsjukdom tycks alltså fortfarande inte fullständigt kartlagda.

Trots likheter i farmakodynamisk effekt på trombocytthämning, kan SSRI troligen inte ersätta acetylsalicylsyra som tromboprofylax [10]. Serotonin anses vara en relativt svag agonist för trombocyttaggregation, därför att aktivering av serotoninreceptorer bara inducerar ändringar i trombocytformen, men inte utlöser sekretoriska kaskadprocesser som resulterar i aktivering av andra trombocyter [25].

Läkemedelsbehandling vid hjärt-kärlsjukdom inkluderar som regel trombocytthämmare och/eller antikoagulantia, vilket också innebär att man tar en kalkylerad risk för blödningskomplikationer. Denna risk ökar vid samtidig behandling med SSRI. För patienter med vissa tilläggsriskfaktorer för blödning (till exempel hög ålder, trombocytdefekter, vitamin K-brist, vissa cancersjukdomar, leversjukdom) bör ulkusprofylax övervägas, i första hand med omeprazol 20 mg/dag [26].

SSRI ensamt, och särskilt i kombination med NSAID, kan således ge ökad risk för gastrointestinal blödning. Å andra sidan innebär obehandlad depression hos hjärtpatienter i sig själv betydliga risker. Trots att flera interventionsstudier av SSRI vid hjärt-kärlsjukdom visar lovande resultat, och indikerar att SSRI kan reducera mortalitet och komplikationer efter koronar hjärtsjukdom, behövs det större prospektiva randomise-

rade studier för att med säkerhet kunna fastställa om de eventuella positiva effekterna av SSRI på kardiell mortalitet och morbiditet överstiger risken för gastrointestinala blödningar. I tre större interventionsstudier har man inte rapporterat någon ökad blödningsrisk eller kardiella biverkningar vid bruk av SSRI.

Således tycks kombinationen SSRI/NSAID vara försvarlig vid hjärt-kärlsjukdom, men risk/nyttarelationen bör bedömas individuellt för varje patient, och man bör vara speciellt observant på möjliga gastrointestinala biverkningar, i synnerhet hos patienter som tillhör riskgrupper för blödning. Ulkusprofylax med omeprazol kan vara indicerad i dessa fall.

REFERENSER

1. Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *JAMA*. 2006;295:2874-81.
2. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*. 2004;66:305-15.
3. Bush DE, Ziegelstein RC, Patel UV, Thombs BD, Ford DE, Fauerbach JA, et al. Post-myocardial infarction depression. *Evid Rep Technol Assess*. (Summ) 2005:1-8.
4. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2508-13.
5. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antidepressants in coronary heart disease: SSRIs reduce depression, but do they save lives? *JAMA*. 2007;297:411-2.
6. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des*. 2004;10:2463-75.
7. Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med*. 2006;119:113-6.
8. Turner MS, May DB, Arthur RR, Xiong GL. Clinical impact of selective serotonin reuptake inhibitors therapy with bleeding risks. *J Intern Med*. 2007;261:205-13.
9. Dalton SO, Johansen C, Mellekjær L, Norgard B, Sorensen 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;163:59-64.
10. LISA nr 21840 (ELIS, Lund, 2006, www.lic.nu)
11. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1307-13.
12. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JJ. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001;323:655-8.
13. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288:701-9.
14. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:792-8.
15. Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Lali-berte MA, van Zyl LT, Baker B, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007;297:367-79.
16. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Atar D, Sane DC, Oshrine BR, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors yield additional antiplatelet protection in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:517-21.
17. Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory effect of fluoxetine in the rat. *Pharmacol Res*. 2004;49:119-31.
18. Montgomery SA. New developments in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 14:10-5.
19. Cohen H, Kotler M, Matar M, Kaplan Z. Normalization of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: preliminary results. *Isr Med Assoc J*. 2000;2:296-301.
20. Glue P. SSRI and sympathomimetic interaction. *Br J Psychiatry*. 1996;168:653.
21. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Lederer DJ, Widlitz AC, Rosenzweig EB, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19:370-4.
22. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:32-6.
23. Bak S, Tsiropoulos I, Kjaersgaard JO, Andersen M, Møllerup E, Hallas J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study. *Stroke*. 2002;33:1465-73.
24. Xiong GL, Jiang W, Clare R, Shaw LK, Smith PK, Mahaffey KW, et al. Prognosis of patients taking selective serotonin reuptake inhibitors before coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2006;98:42-7.
25. Holmsen H. Platelet secretion and energy metabolism. In: Colman RW, ed. *Hemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Vol. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 1994:524-45.
26. Terapirekommendationer 2007. Umeå: Läkemedelskommittén i Västerbottens läns landsting, 2007:79.