
Zvýšení rizika krvácení při léčbě selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Procházková M., Kršiak M.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha,
přednosta prof. MUDr. M. Kršiak, DrSc.

Souhrn

Epidemiologické studie na mnohatisícových souborech osob ukázaly, že samotné selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu poněkud zvyšují riziko krvácení (např. do gastrointestinálního traktu asi 1,5–3krát). Riziko krvácení z horní části gastrointestinálního traktu po samotných selektivních inhibitech zpětného vychytávání serotoninu není sice příliš vysoké (asi u 1 z 1300 léčených), ale při kombinaci selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu s nesteroidními antiflogistiky se riziko gastrointestinálního krvácení může zvýšit až 15krát. Riziko se zvyšuje zejména u seniorů, u osob s vředovou nemocí a při krvácení do gastrointestinálního traktu v anamnéze. U osob se zvýšeným rizikem se doporučuje dávat přednost méně selektivním inhibitorům zpětného vychytávání serotoninu a při kombinaci s nesteroidními antiflogistiky chránit žaludek antisekrečními léky (např. inhibitory protonové pumpy). Při současném podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a malých dávek aspirinu se riziko krvácení z gastrointestinálního traktu zvyšuje asi 5–7krát. Velmi vzácně se mohou vyskytnout i úmrtí pro krvácení z gastrointestinálního traktu po selektivních inhibitech zpětného vychytávání serotoninu samotných nebo v kombinaci s nesteroidními antiflogistiky. Mechanismus zvýšeného krvácení po selektivních inhibitech zpětného vychytávání serotoninu není zatím objasněn. Přepokládá se, že se v něm uplatňuje inhibice agregace trombocytů pro depleci serotoninu vlivem selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Zvýšené krvácení do gastrointestinálního traktu při kombinaci selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu s nesteroidními antiflogistiky je vysvětlováno adicí inhibiční destičkové agregace vlivem nesteroidních antiflogistik a žaludeční iritací po nesteroidních antiflogisticích.

Klíčová slova: SSRI, NSA, krvácení, serotonin, trombocyty, lékové interakce.

Summary

Procházková M., Kršiak M.: Increased Risk of Bleeding in SSRIs Therapy

Epidemiological studies in large cohorts of patients indicate that selective serotonin reuptake inhibitors may moderately increase the risk of bleeding (e.g. 1.5–3 times for upper gastrointestinal bleeding). Although the incidence of upper gastrointestinal bleeding after selective serotonin reuptake inhibitors alone may appear relatively low (estimated in 1 of 1300 patients), the risk of gastrointestinal bleeding may increase markedly when selective serotonin reuptake inhibitors are combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Most at risk are the elderly and those with previous ulcers or gastrointestinal bleeding. In these patients, it is recommended to use non-selective serotonin reuptake inhibitors and in selective serotonin reuptake inhibitors + non-steroidal anti-inflammatory drugs comedication to use gastroprotective agents (e.g. proton pump inhibitors). Combined use of a selective serotonin reuptake inhibitor and low-dose aspirin increases the risk of gastrointestinal bleeding 5–7 times. Fatalities due to upper gastrointestinal bleeding after selective serotonin reuptake inhibitors alone or in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs occur very rarely. Mechanism of increased bleeding after selective serotonin reuptake inhibitors is not fully understood. It is assumed that depletion of serotonin from platelets due to selective serotonin reuptake inhibitors is involved. The increased upper gastrointestinal bleeding after a combined use of selective serotonin reuptake inhibitors with non-steroidal anti-inflammatory drugs might be due to addition of inhibitory effects of these drugs on platelet aggregation and a gastric mucose irritation produced by non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: SSRIs, NSAIDs, bleeding, serotonin, platelets, drug interactions.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 7, pp. 371–375.

ÚVOD

Léky patří mezi známou příčinu krvácení, zejména z horní části gastrointestinálního traktu (GIT). Krvácení z GIT nejčastěji způsobují nesteroidní antirevmatika-antiflogistika (NSA). Některá NSA výrazně zvyšují riziko krvácení z GIT (např. piroxikam 13,7krát [10]). Steroidy, perorální anti-koagulancia a antiagregační léky (včetně nízkých dávek aspirinu) patří mezi další skupinu léků, které zvyšují riziko krvácení z GIT (2-3krát).

V nedávné době se k těmto rizikovým skupinám přidala další – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) – dnes nejčastěji používaná skupina antidepresiv zahrnující fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin a citalopram. O selektivním stereoisomeru citalopramu – escitalopramu a jeho interakci s NSA zatím nemáme žádné dostupné informace. Ve studiích autoři klasifikují klomipramin (obecně řazený mezi tricyklická antidepresiva) jako SSRI, což má své biochemické opodstatnění. Poznatky o detailech mechanismu účinku skutečně potvrzují, že klomipramin působí jako SSRI.

V roce 1990 Humphries a kolegové publikovali případ 44leté ženy, u které byly po podávání fluoxetinu zjištěny petechie a prodloužení doby krvácení [9]. Od té doby bylo zaznamenáno mnoho případů souvislosti mezi užíváním SSRI a krváčovými příhodami. Protože jde o potenciálně závažný a dosud poměrně málo známý nežádoucí účinek nebo interakci SSRI, pokusíme se v tomto sdělení provést analýzu a zhodnocení dosud publikovaných poznatků o zvýšeném riziku krvácení po SSRI, zejména při interakci s NSA.

Gastrointestinální krvácení

Základní (bazální) výskyt krvácení z gastrointestinálního traktu

Základní (bazální, celková, průměrná) prevalence krvácení z GIT je 1,36 na 1000 pacientů za jeden rok a je vyšší u mužů než u žen. Riziko krvácení z GIT se zvyšuje s věkem – nad 65 let se vyskytuje asi u 4 z 1000 pacientů za rok, ve věku nad 75 let asi u 6 z 1000 pacientů za rok a s věkem dále výrazně roste [8].

Výskyt krvácení z gastrointestinálního traktu po samotných selektivních inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Nejstarší epidemiologická studie typu case-control popisující zvýšené riziko krvácení z horní části gastrointestinálního traktu po podávání SSRI je z roku 1999. Do této studie bylo zahrnuto celkem 1651 pacientů od 40 do 79 let a 10 000 kontrol. Ve studii bylo zjištěno, že samotné SSRI trojnásobně zvyšují riziko krvácení v horní části GIT, ale že tyto látky nemají vliv na ulcerogenní perforace. Incidence krvácení do horní části GIT byla při

podávání SSRI stanovena na jeden případ z 1300 pacientů a riziko vzniku krvácení bylo v tomto případě srovnatelné s podáváním nízkých dávek ibuprofenu [6, 16].

Podobná, avšak novější dánská studie porovnávala počet hospitalizací z důvodu krvácení z horní části GIT u 26 tisíc pacientů, kteří užívali antidepresiva. Mezi pacienty, kteří užívali SSRI, bylo riziko krvácení 3,6krát vyšší v porovnání s kontrolními osobami stejného pohlaví a věku [2].

Retrospektivní studie van Walravena z roku 2001 zjišťovala souvislost mezi podáváním antidepresiv a rizikem GIT krvácení u starších lidí. Do studie, která probíhala od roku 1992 do roku 1998, byli zařazeni pacienti starší 65 let, kterým bylo nově předepsáno nějaké antidepresivum. Během celé studie bylo 383 tisícům osobám z celkového počtu 1,8 milionů účastníků předepsáno antidepresivum. Z tohoto celkového počtu bylo 947 osob přijato k hospitalizaci pro krvácení do GIT (celkové riziko krvácení z GIT bylo 7,3 na 1000 pacientoroků). Riziko vzniku krvácení se zvyšovalo nejen s narůstajícím věkem pacientů, nebo s GIT krvácením v anamnéze, ale i s mírou inhibice zpětného vychytávání serotoninu. Například ve věkové skupině pacientů nad 80 let bylo zjištěno, že riziko vzniku krvácení se zvyšuje z 10,6/1000 pacientoroků u skupiny užívající antidepresiva s nejnižší mírou inhibice zpětného vychytávání serotoninu (např. nortriptylin, maprotilin, bupropion) na 14,7/1000 pacientoroků u pacientů užívajících antidepresiva s velkou mírou inhibice zpětného vychytávání serotoninu (paroxetin, klomipramin, sertralin, fluoxetin). Autoři studie vypočítali, že na každých 244 pacientů, kterým jsou podávány SSRI, lze očekávat jedno krvácení z GIT.

Určité zvýšení rizika krvácení do horní části GIT při léčbě SSRI potvrdily i studie z poslední doby. Podle analýzy souboru u více než 11 tisíc případů krvácení do horní části GIT a přes 56 tisíc kontrolních osob publikované r. 2005, SSRI asi dvojnásobně zvyšují riziko GIT krvácení podobně jako NSA (poměr šancí [odds ratio] byl 2,38 pro SSRI a 2,15 pro NSA). K podobnému výsledku dospěla další studie publikovaná r. 2006. Rozborem téměř 600 případů GIT krvácení ve srovnání s 1000 kontrolami v této studii bylo zjištěno mírné, ale statisticky signifikantní zvýšení rizika GIT krvácení (poměr šancí [odds ratio] 1,5 pro SSRI a 2,0 pro NSA).

Výskyt krvácení z gastrointestinálního traktu u kombinací selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu s nesteroidními antirevmatiky-antiflogistiky

Podle některých studií se při současném užívání SSRI s NSA může riziko krvácení do GIT dost výrazně zvýšit (12-15krát). Například podle studie De Abajo a spolupracovníků se riziko krvácení z GIT zvyšuje při současném užívání SSRI a NSA 15,6krát (tab. 1).

Tab. 1. Riziko krvácení z horní části GIT u osob neužívajících léčiva, užívajících NSA nebo SSRI a u osob užívajících SSRI spolu s NSA. Podle [4].

| Osoby | Počet (%) případů krvácení (n=1651) | Počet (%) kontrol (bez krvácení n=10000) | Relativní riziko (95% m.s.) |
|----------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------|
| Neužívající léčiva | 1115 (67,5) | 8180 (81,8) | 1 |
| Užívající NSA | 295 (17,9) | 652 (6,5) | 3,7 (3,2-4,4) |
| Užívající SSRI | 38 (2,3) | 93 (0,9) | 2,6 (1,7-3,8) |
| Užívající SSRI + NSA | 16 (1,0) | 9 (0,1) | 15,6 (6,6-36,6) |

m.s. = meze spolehlivosti

Tab. 2. Riziko hospitalizace pro krvácení z GIT při užívání antidepresiv s NSA nebo některých dalších léků. Podle [6].

| | Počet pacientů | Počet hospitalizací pro krvácení z horní části GIT | Riziko |
|---|----------------|--|-----------------|
| SSRI | 17320 | 55 | 3,6 (2,7-4,7) |
| SSRI a NSA | 4107 | 17 | 12,2 (7,0-19,5) |
| SSRI a nízké dávky aspirinu | 2640 | 20 | 5,2 (3,2-8,0) |
| Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu | 7716 | 27 | 2,3 (1,5-3,4) |
| Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a NSA | 2418 | 9 | 8,2 (3,7-15,5) |
| Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a nízké dávky aspirinu | 927 | 7 | 4,6 (1,8-9,4) |
| Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a některé jiné léky (*) | 2932 | 7 | 4,5 (1,8-9,2) |
| Ostatní antidepresiva | 4436 | 9 | 1,7 (0,8-3,1) |
| Ostatní antidepresiva a NSA | 1224 | 3 | 6,3 (1,3-18,4) |
| Ostatní antidepresiva a nízké dávky aspirinu | 542 | 2 | 2,5 (1,7-12,2) |
| Ostatní antidepresiva a jiné léky (*) | 1979 | 5 | 5,2 (1,7-12,2) |

* antagonisté vitamínu K, vysoké dávky aspirinu, p.o. kortikosteroidy

Další epidemiologická studie byla provedena u 26 tisíc obyvatel Dánska [2] užívajících antidepresiva v letech 1991-1995 ve srovnání s těmi, kteří antidepresiva neužívali. Antidepresiva byla v této studii rozdělena do tří různých skupin. První skupinou byly selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, citalopram a klomipramin. Druhou skupinou byla skupina neselektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, do které patřily imipramin, lofepramin, amitriptylin, doxepin a dothiepin. Do třetí skupiny ostatních antidepresiv byly zařazeny nortriptylin, desipramin, trimipramin, mianserin, maprotilin a amoxapin.

Ze 17 tisíc pacientů, kteří užívali SSRI, muselo být 55 hospitalizováno pro krvácení z horní části GIT, což odpovídalo relativnímu riziku 3,6 (tab. 2). Riziko hospitalizace pro krvácení z horní části GIT u pacientů, kteří užívali neselektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, bylo nižší – 2,3. U pacientů, kteří užívali jiná antidepresiva, nebylo zvýšení rizika krvácení z horní části GIT signifikantní.

Při současném podávání SSRI spolu s NSA se však podle této studie zvyšovalo riziko krvácení z horní části GIT více než 12krát (tab. 2). Současné podávání SSRI a nízkých dávek aspirinu zvyšovalo

toto riziko 5,2krát. Užívání neselektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu spolu s NSA nebo s nízkými dávkami aspirinu zvyšovalo riziko GIT komplikací 8,2krát, resp. 4,6krát. Při použití ostatních antidepresiv v kombinaci s NSA bylo riziko zvýšeno 6,3krát, zatímco riziko GIT komplikací při užívání ostatních antidepresiv s nízkými dávkami aspirinu bylo 2,5 (tab. 2) [2].

Naproti tomu nedávná výše zmíněná studie [17] u více než 11 tisíc případů krvácení do horní části GIT a přes 56 tisíc kontrolních osob nezjistila tak výrazné zvýšení rizika krvácení do GIT při kombinaci SSRI s NSA. Při kombinaci SSRI s NSA bylo riziko GIT krvácení zvýšeno asi jen 3krát (tab. 3). V této studii bylo překvapivě zjištěno zvýšené riziko GIT krvácení i po selektivních inhibitory COX-2 (koxibech) a poněkud i po tricyklických antidepresivech (TCA) (tab. 3).

Další rozsáhlá studie zahrnující 180 000 osob v Nizozemí hodnotila preskripci antiulcerózních léků u více než 15 tisíc pacientů, kteří začali užívat antidepresiva. Ukázalo se, že pacientům užívajícím SSRI spolu s NSA byly asi 5krát častěji předepisovány antiulcerózní léky než pacientům užívajícím TCA s NSA. Zvýšená preskripce antiulcerózních léků u osob užívajících SSRI byla potvrzena v letos publikované studii u téměř 6 tisíc příslušníků kanadských branných sil [12].

Tab. 3. Riziko krvácení z horní části GIT u osob užívajících SSRI nebo NSA a u osob užívajících SSRI spolu s NSA.

| | Počet případů GIT krvácení (n=11 261) | Počet kontrol (bez GIT krvácení n=53 156) | O.R. (95% m.s.) |
|------------------|---------------------------------------|---|------------------|
| SSRI | 253 | 522 | 2,63 (2,24-3,07) |
| NSA | 1871 | 4700 | 2,19 (2,05-2,33) |
| SSRI + NSA | 92 | 168 | 2,93 (2,25-3,82) |
| TCA | 318 | 870 | 1,96 (1,72-2,25) |
| TCA a NSA | 139 | 270 | 2,7 (2,18-3,35) |
| COX-2 inhibitory | 69 | 140 | 2,97 (2,2-4,0) |

m.s. = meze spolehlivosti. O.R. = odds ratio (poměr šancí). Podle [8].

Vzácně se mohou vyskytnout i úmrtí pro krvácení z GIT po SSRI samotných nebo v kombinaci s NSA. Při cenzu ve dvou velkých nemocnicích ve Velké Británii bylo během 6 měsíců zaznamenáno 15 případů úmrtí pro krvácení z GIT. Z toho 2 úmrtí byla způsobena krvácením z GIT po podání kombinace aspirinu s fluoxetinem nebo samotného paroxetinu [15].

Spontánní krvácení

Byly publikovány dvě rozsáhlé epidemiologické studie zaměřené na hodnocení výskytu spontánního krvácení různého typu (nejen do GIT nebo CNS, ale i z dělohy, hematomy, epistaxe aj.) při léčbě SSRI. Podle jedné z nich [11], provedené ve Velké Británii u desítek tisíc pacientů, bylo relativní riziko krvácivých příhod při užívání SSRI jen nepatrně vyšší (1, 17) než u jiných léků působících na CNS, nebo než u ostatních léků (RR 1, 21). Druhá studie [13] analyzovala hospitalizace pro abnormální krvácení u více než 64 tisíc pacientů, kteří v letech 1992-2000 začali v Holandsku užívat antidepresiva. Zjistila, že riziko krvácení se zvyšovalo se selektivitou inhibice zpětného vychytávání serotoninu těmito léčivy (až na poměr šancí [odds ratio] 2, 6).

Intrakraniální krvácení

Jiné dvě epidemiologické studie, založené na údajích z desítek tisíc osob ve Velké Británii nebo [4] v Dánsku [1], nezjistily souvislost mezi užíváním SSRI a rizikem intrakraniálního krvácení.

Krvácení spojené s ortopedickými operacemi

Na základě studií, které popisovaly souvislost mezi podáváním antidepresiv a zvýšeným rizikem krvácení, se tým lékařů z Holandska pod vedením dr. Moviga [14] rozhodl prozkoumat případnou souvislost mezi užíváním antidepresiv a krevními ztrátami při ortopedických operacích (podle požadavků na krevní transfuzi). Autoři do studie zahrnuli celkem 520 osob, které prodělaly ortopedickou operaci. Celkem 59 pacientům byla dána krevní transfuze. Z 520 osob, zahrnutých do studie, jich

40 před operací užívalo antidepresiva. Z těchto pacientů jich 26 užívalo SSRI a 6 z nich potřebovalo krevní transfuzi. Pouze jeden ze 14 pacientů, kteří užívali ostatní antidepresiva, dostal krevní transfuzi. Krevní ztráty při operacích u pacientů užívajících SSRI byly signifikantně vyšší než u ostatních pacientů. Používání SSRI výrazně zvyšovalo riziko krvácení a následně potřebu krevní transfuze během ortopedických operací.

Mechanismus zvýšeného krvácení po selektivních inhibitech zpětného vychytávání serotoninu

Mechanismus zvýšeného krvácení po SSRI není zatím objasněn. Předpokládá se, že se v něm uplatňuje inhibice agregace trombocytů pro depleci serotoninu vlivem SSRI. Zvýšené krvácení do GIT při kombinaci SSRI s NSA je vysvětlováno adicí inhibice destičkové agregace vlivem NSA a žaludeční iritací po NSA.

ZÁVĚR A DOPORUČENÍ

Důkladné epidemiologické studie na desetitícových souborech osob ukázaly, že samotné SSRI poněkud zvyšují riziko krvácení (např do GIT asi 1,5–3krát), ale při kombinaci SSRI s NSA se riziko GIT krvácení může zvýšit až 15krát. Riziko se zvyšuje zejména u seniorů a při krvácení do GIT v anamnéze. U osob se zvýšeným rizikem se doporučuje dávat přednost méně selektivním inhibitorům zpětného vychytávání serotoninu a při kombinaci s NSA chránit žaludek antisekrecními léky (např. inhibitory protonové pumpy) [3, 5].

Použité zkratky:

GIT – gastrointestinální trakt
 SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
 NSA – nesteroidní antirevmatika-antiflogistika
 TCA – tricyklická antidepresiva

Podpořeno VZ MSM0021620816.

LITERATURA

1. **Bak, S., Tsiropoulos, I., Kjaersgaard, J. O., Andersen, M., Mellerup, E., Hallas, J., Garcia Rodriguez, L. A., Christensen, K., Gaist, D.:** Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study. *Stroke*, 33, 2002, pp. 1465-1473.
2. **Dalton, S. O., Johansen, C., Mellekjær, L., Nørgård, B., Sørensen, H. T., Olsen, J. H.:** Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.*, 163, 2003, pp. 59-64.
3. **Dalton, S. O., Sørensen, H. T., Johansen, C.:** SSRI and upper gastrointestinal bleeding. What is known and should it influence prescribing? *Cns. Drugs.*, 20, 2006, 143-151.
4. **De Abajo, F. J., Jick, H., Derby, L., Jick S., Schmitz, S.:** Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Br. J. Pharmacol.*, 50, 2000, pp. 43-47.
5. **De Abajo, F. J., Montero, D., Rodriguez, L. A. G., Madurga, M.:** Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 98, 2006, pp. 304-310.
6. **De Abajo, F. J., Rodriguez, L. A., Montero, D.:** Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding population based case-control study. *BMJ*, 319, 1999, pp. 1106-1109.
7. **De Jong, J. C., van der Berg, P. B., Tobi, H., de Jong-van den Berg, L. T.:** Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 55, 2003, pp. 591-595.
8. **Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Logan, R.:** Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *British Medical Journal*, 331, 2005, pp. 1310-1312.
9. **Humphries, J. E., Wheby, M. S., Vandenberg, S., R.:** Fluoxetine and the bleeding time. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 114, 1990, pp. 727-728.
10. **Langman, M. J. S., Weil, J., Wainwright, P., Lawson, D. H., Rawlins, M. D., Logan, R. F. A., Murphy, M., Vessey, M. P., Colinjones, D. G.:** Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343, 1994, pp. 1075-1078.
11. **Layton, D., Clark, D. W., Pearce, G. L., Shakir, S. A.:** Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 57, 2001, pp. 167-176.
12. **Ma, J., Vaillancourt, R., Boddam, R., Auger, S., Sampalis, J.:** Association between antidepressant use and prescribing of gastric acid suppressants. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie*, 51, 2006, pp. 178-184.
13. **Meijer, W. E., Heerdink, E. R., Nolen, E. A., Herings, R. M., Leufkens, H. G., Egberts, A. C.:** Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch. Intern. Med.*, 164, 2004, pp. 2367-2370.
14. **Moving, K. L., Janssen, M. W., de Waal, M. J., Kabel, P. J., Leufkens, H. G., Egberts, A. C.:** Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch. Intern. Med.*, 163, 2003, pp. 2354-2358.
15. **Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Waley, T. J., Farrar, K., Park, B. K., Breskenridge, A. M.:** Adverse drug reaction as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *British Medical Journal*, 329, 2004, pp. 15-19.
16. **Rodriguez, L. A. G., Jick, H.:** Risk of upper gastrointestinal-bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343, 1994, pp. 769-772.
17. **Tata, L., Fortun, P. J., Hubbard, R. B., Smeeth, L., Hawkey, C. J., Smith, C. J., Whitaker, H. J., Farrington, C. P., Card, T. R., West, J.:** Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 22, 2005, pp. 175-181.
18. **Van Walraven, C., Mamdani, M. M., Wells, P. S., Williams, J. I.:** Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *British Medical Journal*, 323, 2001, pp. 655-658.
19. **Wessingerm S., Kaplan, M., Choi, L., Williams, M., Lau, C., Sharp, L., Crowell, M. D., Keshavarzian, A., Jones, M. P.:** Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic*, 23, 2006, pp. 937-944.

Dodáno redakci: 30. 5. 2006

Po skončení recenzního řízení: 30. 6. 2006

*Mgr. Michaela Procházková
Ústav farmakologie 3. LF UK
Ruská 87
100 34 Praha 10
e-mail: michaela.prochazkova@lf3.cuni.cz*