



Вплив селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну на систему гемостазу у пацієнтів з черепно-мозковою травмою

Бедлінський В.¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Анотація

Актуальність. Зі збільшенням поширеності депресивних розладів зростає попит на застосування антидепресантів. Однією із найпопулярніших фармакологічних груп є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Проте, їх використання може бути не завжди безпечним у деяких категорій пацієнтів, серед яких зокрема являються хворі з черепно-мозковими травмами.

Мета. Аналіз основних механізмів негативного впливу СІЗЗС на систему гемостазу у хворих з депресією на тлі черепно-мозкової травми. Пошук шляхів вирішення даної проблеми.

Матеріали та методи. Нами було проаналізовано публікації в таких бібліографічних базах даних, як: Pubmed, Web of Science та Google Scholar за ключовими словами: органічний депресивний розлад, депресія, СІЗЗС, ЧМТ, зміни гемостазу.

Результати. The general information about serotonin, its role in neurotransmission and the influence on the hemostatic system were studied. There're shown the main mechanisms of SSRI influence on intra-thrombocytes serotonin. The main risk factors for SSRI admission in patients with depression with TBI were studied. We also have studied the SSRI admission in these painful patients. Some ways of solving the problem of treatment of patients with depression on the background of TBI are proposed.

Ключові слова: депресія, ЧМТ, СІЗЗС, гемостаз

1 Актуальність

Сьогодні у сучасній психофармакології широко застосовуються лікарські засоби, тропні до різних нейротрансмітерних систем. Найбільшим попитом серед та-

ких препаратів користуються саме антидепресанти. Це зумовлено істотною перевагою в поширеності депресії серед решти психічних розладів.

За останньою інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) депресивні розлади є одними

із найпоширеніших. В Україні на депресію хворіє близько 2,8 млн. осіб, що еквівалентно 6,3% всієї популяції. Даний показник є найвищим у Європі [18].

Деякі американські дослідники вважають, що рецепти на придбання таких антидепресантів, як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) виписуються з частотою 6 одиниць за секунду, 24/7, впродовж року [17]. Проте, не зважаючи на загальну розповсюдженість, доступність та ефективність таких лікарських засобів, існує й деякий негативний вплив, поза їх цільовими властивостями.

2 Загальні умови нейротрансмісії

Для будь-якої нейросинаптичної передачі, незалежно від виду нейротрансмітерної системи, завжди є характерними наступні фактори: присутність нейротрансмітера в постсинаптичному нейроні та, як правило, нерівномірний розподіл медіатора в нервовій системі. Обов'язковою умовою є наявність у пресинаптичному нейроні молекул – попередників нейротрансмітерів, ферментів його синтезу чи систем специфічного транспорту. А обов'язковою умовою для вилучення медіатора із міжсинаптичної щілини є присутність спеціалізованих інактивуючих систем секретованого медіатора, котрі дозволяють завершити функціонування останнього: ферменти деградації (*моноаміноксидаза* – MAO), системи зворотного захоплення пресинаптичним нейроном тощо [2]. Серотонінергічна система не є виключенням із цих правил.

3 Серотонін, загальні відомості

Спочатку науковцями була виявлена не власне функція серотоніну *5-гідрокситриптамін* (5-НТ) як нейротрансмітера, а тільки те, що ця сполука здатна викликати вазоконстрикцію та те, що вона входить до складу тромбоцитів [11]. Не зважаючи на те, що самі тромбоцити містять значну кількість 5-НТ, серотонін фактично синтезується у кишківнику, вивільняючись після активації пресинаптичних нейронів і стимуляції ентеохромафінних клітин. Він є проміжним продуктом метаболізму триптофану. Після проникнення до кровоносного русла серотонін секвеструється всередині тром-

боцитів натрій-залежними транспортерами серотоніну *SERotonin Transporter* (SERT), в подальшому потрапляючи до секреторних гранул за допомогою везикулярного транспортеру моноамінів – *Vesicular monoamine transporter* (VMAT) [15].

До функцій серотоніну входить не лише участь у системі гемостазу. Доведено, що він може інгібувати молекулярну активність конусів росту деяких нейронів. Це свідчить про те, що серотонін грає вагомую роль в регуляції нейронної архітектури, окрім його класичної нейротрансмітерної та гемостатичної функцій [10].

4 Механізм впливу СІЗЗС на внутрішньотромбоцитарний серотонін

Серотонін входить до структури тромбоцитів людини, та кумулюється у цитоплазмі їх неактивованої форми. Зберігається серотонін у одному із чотирьох видів гранул, які мають назву «щільних» [7].

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну інгібують функцію його транспортерів (5-НТТ або SERT), тим самим блокуючи поглинання синаптичного серотоніну пресинаптичним нейроном (з метою повторного застосування або ж утилізації). Аналогічним чином СІЗЗС перешкоджають потраплянню серотоніну із кровоносного русла до тромбоцита. Оскільки тромбоцити не здатні синтезувати цей нейротрансмітер самостійно, застосування СІЗЗС може зменшувати об'єм щільних гранул для кумуляції внутрішньотромбоцитарного серотоніну, тим самим знижуючи ефективність опосередкованого тромбоцитарного гемостазу [8], [9]. Зважаючи на це, можна припустити, що пацієнти з депресією, на тлі черепно-мозкової травми (ЧМТ), які приймають СІЗЗС піддані більшому ризику виникнення «судинних катастроф».

Для пацієнтів із порушенням мозкового кровообігу внаслідок ішемії чи геморагії, у яких розвиваються симптоми депресії, лікування за допомогою СІЗЗС залишається недостатньо вивченим [9].

5 СІЗЗС у хворих з ЧМТ

Достатньо частим явищем у пацієнтів з ЧМТ є ішемічне порушення церебрального кровообігу. Близько 90% випадків у осіб, що загинули у результаті ЧМТ, на аутопсії головного мозку (ГМ) виявляються вогнища ішемії різного ступеню вираженості. Серед хворих, які мали ЧМТ, також відмічаються ознаки ішемії ГМ, причому порушення церебральної гемодинаміки відмічається у відтермінованих часових проміжках [5]. Тому фахівці нейрохірургічного профілю часто вдаються до застосування антикоагулянтів при таких ускладненнях, як тромбоз магістральних та церебральних артерій, внутрішньочерепний венозний тромбоз та тромбофлебіт центральних вен.

Застосування антиагрегантів у осіб даної категорії часто може проводитись достатньо тривалий час та за умови спільного застосування із СІЗЗС може істотно збільшувати ризик порушення системи згортання крові.

Причому, серед психічних порушень, що виникають внаслідок ЧМТ, депресивні розлади зустрічається найчастіше (їх частка становить 30-40 %) [14], тобто практично всі пацієнти зазначеної категорії можуть бути потенційними претендентами на застосування СІЗЗС.

Крім того, для пацієнтів з ЧМТ характерні порушення натрієвого балансу. Основними причинами цього може бути синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (АДГ) (синдром Пархона), синдром церебральної втрати солей та ін., що зумовлені порушенням центральної ауторегуляції натрію [6]. На нашу думку, дані явища, можуть впливати не лише на роботу натрій-залежного транспортера серотоніну, але й потенціювати інші побічні наслідки прийому СІЗЗС.

6 Вплив жирних кислот на систему гемостазу

Існує припущення, що коли до тромбоцитів доходить дуже висока концентрація арахідонової кислоти, обмін нею між тромбоцитами та мозком та навпаки стає неможливим. Рівень арахідонової кислоти збільшується в ГМ та нейронах, а мембрана тромбоцитів починає втрачати в'язкість, при цьому істотно погіршую-

чи поглинання серотоніну тромбоцитами та нейронами. Оскільки серотонін за нормальних умов не здатен проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), описаний механізм може пояснити наявність низьких концентрацій серотоніну при депресії, як у тромбоцитах, так і нейронах [12] (рис. 1).

Тяжкі травматичні, ішемічні та геморагічні пошкодження ГМ супроводжуються розвитком місцевих запальних реакцій. Цитокіни є важливими медіаторами запальної відповіді, потужними імунорегуляторними про- та антизапальними агентами. Вони стимулюють утворення і вивільнення багатьох вторинних медіаторів, таких як вільно-радикальні молекули, нейропептиди, деривати арахідонової кислоти (простогландини, тромбокساني, простацикліни та лейкотрієни) [1], [4].

Можна припустити, що внаслідок ЧМТ додатково збільшується концентрація арахідонової кислоти у структурах ГМ (елемент прозапальної відповіді), цим самим запускаючи каскад порушення обміну жирних кислот та метаболізму серотоніну.

7 Больовий синдром та СІЗЗС

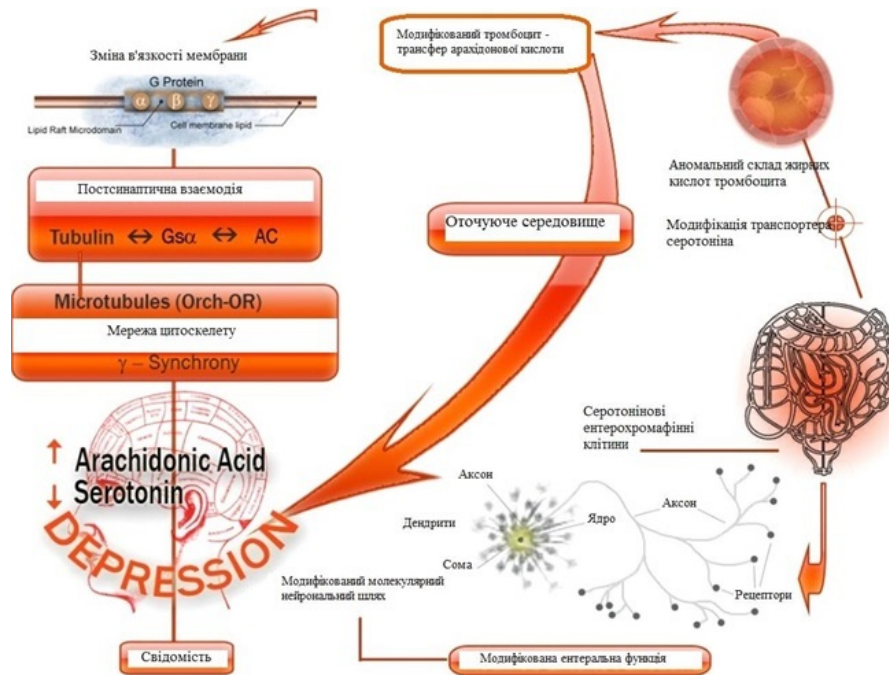
Такі біологічні фактори, як порушення серотонінергічної системи, не обмежуються лише запуском депресії, але й характерні для модуляції болю. Пацієнти, які одночасно страждають від больового синдрому і депресії, є часто ослабленими та мають більш виражений рівень страждань [16].

Доведено, що застосування андипресантів, у тому числі класу СІЗЗС, може ефективно знижувати рівень больового синдрому, зокрема при головному болю. СІЗЗС зменшують виразність больової симптоматики у 70-80% пацієнтів із хронічним болем [13], [16].

Відомо, що ЧМТ будь-якого ступеня важкості є хронічною стресорною реакцією, що супроводжується больовим і нерідко гіпертермічним синдромами та запаленням [3]. Як віддалений наслідок ЧМТ часто зустрічається саме головний біль, для редукування якого може залучатись група СІЗЗС.

Крім того, пацієнти з ЧМТ часто потрапляють до відділень інтенсивної терапії, де отримують нестероїдні протизапальні препарати, негативний вплив яких на ор-

Рис. 1: Зв'язок порушення обміну жирних кислот та метаболізму серотоніну [12].



гани шлунково-кишкового тракту добре відомий. Три-валентне застосування лікарських засобів зазначеної фармакологічної групи у комбінації із СІЗЗС суттєво збільшує ризики виникнення шлунково-кишкових кровотеч.

8 Висновки

Отже, потрібно щоразу зважувати доцільність використання СІЗЗС у пацієнтів з ЧМТ: саме для них існує більше ризиків виникнення порушень системи гемостазу, що часто може призводити до негативних наслідків та відтермінує одужання. Альтернативними варіантами тимоаналептиків для пацієнтів з депресією на тлі ЧМТ є застосування інших фармакологічних груп препаратів, таких як трициклічні антидепресанти. За обставин обов'язкового призначення СІЗЗС пацієнти вказаної групи обов'язково мають бути попереджені про ризики негативного впливу на систему згортання крові. Фахівець, що призначає препарати даної групи повинен враховувати можливість взаємодії із іншими лікарськими

засобами та своєчасно вживати запобіжні заходи.

9 Додаткова інформація

9.1 Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

Література

- [1] Ataman O. V. Patolohichna fiziologhiia v pytanniakh i vidpovidiakh / O. V. Ataman. - Vinnytsia: Nova knyha, 2010.
- [2] Ashmarin I. P. Nejrohimiya: uchebnik dlja biologicheskikh i medicinskih vuzov / I. P. Ashmarin, P. V. Stukalova. - Moskow: Institut biomedicinskoj himii RAMN, 1996.

- [3] Bedlinskyi V. O. Rol neirobiolohichnykh ta imunolohichnykh mekhanizmiv rozvytku depresii / V. O. Bedlinskyi // *Neiro News*. - 2017. - V. 87. - P. 8-10.
- [4] Borshhikova T. I. Funkcional'nyj profil' citokinov i immunologicheskaja disfunkcija u nejroreanimacionnyh bol'nyh / T. I. Borshhikova, N. N. Yepifantseva // *Cytokines and Inflammation*. - 2011. - V. 10, I. 2. - P. 42-49.
- [5] Konovalov A. N. Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoj travme / A. N. Konovalov, L. B. Lihterman. - Moskow: Antidor, 2002.
- [6] Pshenishnov K. V. Rasstrojstva balansu natrija i ego korekcija u detej s tjazhelej sochetannoju travmoju / K. V. Pshenishnov, J. S. Aleksandrovich // *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. - 2014. - V. 4. - P. 64-71.
- [7] Shiffman F. D. Patofiziologija krovi / F. D. Shiffman. - SPb: Nevskij Dialekt, 2000.
- [8] Andrade C. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms / C. Andrade, S. Sandarsh, K. Chethan // *Journal of Clinical Psychiatry*. - 2010. - V. 71, I. 12. - P. 1565.
- [9] Hankey G. J. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of cerebral bleeding // *Stroke*. - 2014. - V. 45. - P. 1917-1918.
- [10] Haydon P. G. Serotonin selectively inhibits growth cone motility and synaptogenesis of specific identified neurons / P. G. Haydon, D. P. McCobb, S. B. Kater // *Science*. - 1984. - V. 226. - P. 561-565.
- [11] Hilton B. P. An assessment of platelet aggregation induced by 5-hydroxytryptamin / B. P. Hilton, J. N. Cumings // *J Clin Pathol*. - 1971. - V. 24. - P. 250-258.
- [12] Massimo C. Depression, osteoporosis, serotonin and cell membrane viscosity between biology and philosophical anthropology / C. Massimo, L. Tonello, F. Gabrielli // *Ann Gen Psychiatr*. - 2011. - V. 10. - P. 1-7.
- [13] Moja P. L. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches / P. L. Moja, C. Cusi // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2005. - V. 3. - CD002919.
- [14] Roy D. Risk factors for new-onset depression after first-time traumatic brain injury / D. Roy, V. Koliatsos, S. Vaishnavi // *Psychosomatics*. - 2018. - V. 59, I. 1. - P. 47-57.
- [15] Sagud M. A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment / M. Sagud, M. N. Perkovic, B. Vuksan-Cusa // *Psychopharmacology*. - 2016. - V. 233, I. 17. - P. 3259-3267.
- [16] Sendera M. Chronischer Schmerz: Schulmedizinische, komplementärmedizinische und psychotherapeutische Aspekte / M. Sendera, A. Sendera. - Berlin: Springer-Verlag, 2015.
- [17] Stahl S. M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications / S. M. Stahl. - Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
- [18] Depression and other common mental disorders: global health estimates / World Health Organization. - Geneva: WHO, 2017.

The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the hemostasis in patients with craniocerebral trauma

Bedlinskyi V. ¹

¹Bogomolets National Medical University

Abstract

Background. Due to the increased prevalence of depressive disorders, the demand for antidepressants also increases. One of the most popular pharmacological groups is selective serotonin reuptake inhibitors. Although, their admission not always can be safe in some categories of patients, among formers can be patients with head injuries.

Aim. Main mechanisms of SSRI negative influence on hemostatic system analysis in patients with depression and TBI. Finding ways to solve this problem.

Methods. The bibliographic databases such as Pubmed, Web of Science and Google Scholar for keywords: organic depression, disorder, depression, SSRI, TBI, hemostasis changes were analyzed.

Results. The general information about serotonin, its role in neurotransmission and the influence on the hemostatic system were studied. There're shown the main mechanisms of SSRI influence on intra-thrombocytes serotonin. The main risk factors for SSRI admission in patients with depression with TBI were studied. We also have studied the SSRI admission in these painful patients. Some ways of solving the problem of treatment of patients with depression on the background of TBI are proposed.

Keywords: depression, craniocerebral trauma, SSRI, hemostasis