

DOI:10.2478/cpp-2018-0021

Safety of concomitant treatment with Non-Vitamin K Oral Anticoagulants and SSRI/SNRI antidepressants

Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI i SNRI z nowymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi

Piotr Boguta¹ABDEF, Dariusz Juchnowicz²ADE, <https://orcid.org/0000-0003-2027-5469>,
Paulina Wróbel-Knybel³EF, <https://orcid.org/0000-0002-4741-5911>, Agnieszka Biała-Kędra³EF,
Hanna Karakuła-Juchnowicz³ADE, <https://orcid.org/0000-0002-5971-795X>

¹ Well Pharmacy, Lloyds Pharmacy Locum Pharmacist for Berkshire, Devon, Dorset, Hampshire, Oxfordshire, West Sussex, Wiltshire, Great Britain

² Department of Psychiatric Nursing, Medical University of Lublin, Poland

³ I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, Poland

Abstract

Introduction: Warfarin has been considered as a “gold standard” in the prevention and treatment of thromboembolic events since 1954. Since the introduction of direct oral anticoagulants in the last few years (NOAC-Non-Vitamin K antagonist Oral Anticoagulants) prescriptions volume for apixaban, edoxaban, dabigatran and rivaroxaban have been gradually surpassing warfarin. The benefits include: anticoagulation from day one, fixed daily dosing, elimination for the need of international normalised ratio (INR) monitoring, fewer interactions with food and co-administered medicines with reduced risk of bleeding and better overall life quality.

Objectives: Assessing evidence for the safe use of Non-vitamin K Oral Anticoagulants (NOAC) with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) and Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRI).

Method: Review of literature published between 2014 and 2016 was made using the key words: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, bleeding, interaction, depression with time description from 2014 to 2018. Evidence within the literature was then compared with guidelines from the National Institute for Health and Care Excellence (UK), British National Formulary (UK), Clinical Excellence Commission (Australia), Thrombophilia and Anticoagulation Clinic (USA) and Summaries of Product Characteristics (SPC).

Results:

1. Serotonin plays a critical role in maintaining homeostasis. Use of SSRI/SNRI compromises its platelet reuptake increasing risk of bleeding.
2. Increased tolerability and safety of NOAC over Warfarin, although caution is advised when NOAC is used with SSRI/SNRI with less evidence suggesting pharmacodynamic interactions.
3. It is not recommended to use NOAC with strong CYP and P-gp inhibitors.

Conclusions: With limited literature evidence, caution is advised when co-prescribed NOACs with SSRI/SNRI, especially with other cofactors and interacting medicines further increasing risk of bleeding.

Keywords: SSRI, SNRI, NOAC, risk of bleeding, drug interactions

Streszczenie

Wstęp: Warfaryna z grupy antagonistów witaminy K od 1954 roku uznawana jest za „złoty standard” w zapobieganiu i leczeniu powikłań zatorowo-zakrzepowych. Wprowadzone na rynek w ostatnich latach bezpośrednie antykoagulanty (NOAC-Non-Vitamin K antagonist Oral Anticoagulants) takie jak apiksaban, dabigatran, edoksaban oraz riwaroksaban zyskują coraz większą popularność w związku z brakiem konieczności kontroli krzepnięcia krwi, ze stałym dawkowaniem, pełną skutecznością już od pierwszego dnia, mniej restrykcyjną dietą, mniejszymi interakcjami z innymi lekami a przez to mniejszym ryzykiem krwawienia i większym komfortem życia.

Cel: Ocena bezpieczeństwa równoczesnego stosowania nowych doustnych antykoagulantów (NOACs) z lekami z grup Selektynowych

Inhibitorów Wychwytu Zwrotnego Serotoniny (SSRI) oraz Inhibitorów Wychwytu Serotoniny i Noradrenaliny (SNRI).

Metoda: Dokonano narracyjnego przeglądu literatury w bazach PubMed i w Google Scholar używając słów kluczowych: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, bleeding, interaction, depression oraz deskryptorów czasowych 2014-2018. Przeanalizowano także zalecenia: National Institute for Health and Care Excellence (UK), Clinical Excellence Commission (Australia), Thrombophilia and Anticoagulation Clinic (USA), British National Formulary (UK) oraz charakterystykę produktu leczniczego każdego z preparatów.

Wyniki:

1. Serotonina uwalniana z płytek krwi pełni ważną rolę w podtrzymywaniu ciągłości łożyska naczyniowego, podczas gdy leki z grupy SSRI oraz SNRI zmniejszają transport serotoniny do płytek krwi, zwiększając ryzyko krwawienia.
2. Pomimo większego bezpieczeństwa w stosowaniu NOAC w stosunku do warfaryny, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania NOAC wraz z SSRI/SNRI, na co wskazują wyniki nielicznych badań dotyczących interakcji farmakodynamicznych.
3. Nie zaleca się stosowania NOAC z silnymi inhibitorami i aktywatorami CYP3A4 oraz P-gp

Wnioski: Z powodu ciągle ograniczonej liczby badań i publikacji należy pamiętać o ostrożnym równoczesnym stosowaniu NOAC z SSRI i SNRI zwłaszcza, jeśli istnieją inne czynniki ryzyka zwiększające ryzyko krwawienia.

Słowa kluczowe: SSRI, SNRI, NOAC, ryzyko krwawienia, interakcje lekowe

Introduction:

Warfarin, a non-vitamin K antagonist anticoagulant has been considered the "gold standard" [1] in prophylaxis of thromboembolic events including pulmonary embolism, cardioversion, dilated cardiomyopathy [2], after elective hip/knee replacement surgery, atrial fibrillation or heart valve replacement and after myocardial infarction [3].

The average patient on warfarin is advised to strictly comply with dosage regimen, frequent and regular monitoring of international normalised ratio (INR) and is given diet advice [1].

Prescription volume for non-vitamin K antagonists (including warfarin) has been gradually surpassed by direct oral anticoagulants (NOAC-Non-Vitamin K antagonist Oral Anticoagulants) like dabigatran and rivaroxaban (since 2008), apixaban (since 2011), edoxaban (since 2015) [4] and betrixaban (currently available only in the United States) since January 2018 [5]. Reported patient benefits from therapy of NOAC include fixed daily dosage regimen, eliminated need for routine coagulation check, better tolerance, more relaxed diet precautions and fewer drug interactions when compared with non-vitamin K antagonists [1,6].

NOAC are indicated for:

Apixaban: Primary prevention of venous thromboembolic events in adult patients who have undergone elective total hip replacement surgery or total knee replacement surgery. Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf), with one or more risk factors, such as prior stroke or transient ischaemic attack (TIA); age $\geq$ 75 years; hypertension; diabetes mellitus; symptomatic heart failure (NYHA Class $\geq$ II) [7].

Dabigatran: Primary prevention of venous thromboembolic events in adult patients who have

undergone elective total hip replacement surgery or total knee replacement surgery [8].

Edoxaban: Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) with one or more risk factors, such as congestive heart failure, hypertension, age $\geq$ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischaemic attack (TIA) [9].

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE [9].

Rivaroxaban: for the prevention of atherothrombotic events in adult patients after an acute coronary syndrome (ACS) with elevated cardiac biomarkers co-administered with acetylsalicylic acid (ASA) alone or with ASA plus clopidogrel or ticlopidine [10].

It has been challenging for anticoagulation clinicians to face co-existent concomitant diseases and therapies causing pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with NOAC.

It has been estimated that approximately 25% of Americans are affected by mental health issues including anxiety, depression, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder (PTSD) or schizophrenia, which negatively affect anticoagulation control/treatment and increase risk of stroke or haemorrhage [10].

Michal et al. highlight the importance of depression and anxiety treatment with depression and anxiety increasing mortality by 22% and 11% respectively amongst patients treated with vitamin K antagonists [11]. Amongst patients with cardiovascular comorbidities, depression affects from 20 to 40% of those with ischaemic heart diseases [12] and 14% of atrial fibrillation sufferers [13]. When it comes to 10% of patients undergoing elective hip/knee surgery, they are diagnosed with depression [14]. Annually, approximately 15 million of post-stroke patients are at risk of developing depression [15]. Up to 40% of patients experience post

stroke depression within the first year after thromboembolic event [17].

Statistical evidence indicates anti-depressive treatment using SSRI reduces mortality and may improve recovery after stroke [17].

With known antiplatelet activity, SSRI and SNRI block the transporter and as a result, serotonin uptake [18]. Platelet serotonin originates from enterochromaffin cells, where about 90% of total systemic content is produced [19]. When blood vessel damage occurs, released serotonin causes vasoconstriction, with morphological changes to platelets and subsequent aggregation [18]. SSRIs and SNRIs can deplete serotonin and reduce clot forming increasing risk of bleeding [18].

With reduced risk of drug interactions, when compared to warfarin, combining NOACs with strong CYP3A4 or P-gp inhibitors or activators may cause clinically relevant interactions [20]. Therefore, it is critical to be alert to clinically significant drug-drug interactions to ensure safety and efficiency of multiple concomitant treatments.

Predicting risk of side effects also involves anticipating potential pharmacodynamic or pharmacokinetic drug-drug interactions. In pharmacodynamic interactions one drug changes the activity of another by adding a new effect, either augmenting the effect of the first drug or antagonising its activity [21]. In pharmacokinetic interactions a medicine impacts absorption, distribution, metabolism and elimination of another medicine. Majority of drug-drug interactions occur via pharmacokinetic route reducing hepatic, kidney or intercellular elimination pathways [22]. The hepatic enzyme family of cytochrome P450 (CYP) is involved in the metabolism of a majority of medicines including antidepressants [23,24]. The CYP family has approximately 50 isoenzymes, of which six are responsible for metabolising 90% of all medicines, with CYP2D6 and CYP3A4 playing key roles [24]. Almost 50% of psychiatric and geriatric patients receive medicine metabolised by CYP2D6 with 62% being either antidepressant or antipsychotic [25].

Objectives:

Assessing evidence for the safe use of Non-vitamin K Oral Anticoagulants (NOAC) with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) and Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRI).

Method:

Review of literature published between 2014 and 2016 using key words: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors, apixaban, dabigatran, doxepin, rivaroxaban, bleeding, interaction, depression, with time description from 2014 to 2018. Next, we compared evidence within the literature with guidelines

from the National Institute for Health and Care Excellence (UK), British National Formulary (UK), Clinical Excellence Commission (Australia), Thrombophilia and Anticoagulation Clinic (USA) and Summaries of Product Characteristics (SPC).

Results:

For clarity of presentation, results were grouped as follows:

1. Biotransformation and elimination data of NOAC (1.1) and SSRI/SNRI (1.2) extracted from Summary of Product Characteristics (SPC) with mechanisms of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions.
2. Evidence based guidelines and latest advice of good clinical practice for healthcare professionals.
3. Scientific evidence of narrative literature review.

1. Biotransformation and elimination data of NOAC (1.1) and SSRI/SNRI (1.2) extracted from Summary of Product Characteristics (SPC) with mechanisms of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions.

Metabolic pathways were compared to estimate and predict potential risk for substrate-inhibitor or substrate-activator pharmacokinetic interactions between NOAC and SSRI/SNRI.

1.1 Pharmacokinetics and elimination of NOAC

Apixaban is metabolised by CYP3A4/5 with little involvement of CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 and 2J2. It is a substrate for P (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) [7].

In vitro apixaban did not inhibit CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 or CYP3A4, with little inhibitory effect on CYP2C19 and plasma concentrations much higher than those observed in patients. There was activation of CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 at concentration of 20 µM with a little inhibitory effect on P-gp. In conclusion, it is not expected for apixaban to affect metabolism of other medicines by those enzymes mentioned above [7].

Dabigatran is metabolised by P450 and in vitro does not affect P450, but as a substrate for P-gp its concentration is expected to be increased when used with strong P-gp inhibitors [8].

There are no antidepressants amongst them. The manufacturer warns of increased risk of bleeding amongst patients with other co-morbidities, referring to results from RE-LY study, but does not advise on dosage alteration or interaction management [8].

Less than 10% of Edoxaban is metabolised by CYP3A4/5 [9] and is a substrate for P-gp [9]. The manufacturer advises dose reduction to 30 or 60mg daily with particular P-gp inhibitors and activators and possible bleeding risk increased with concomitant SSRI and SNRI use as a result of

pharmacodynamic interactions [9].

Rivaroxaban is metabolised by CYP3A4, CYP2J2 and is a substrate for P-gp and BCRP, with strong inhibitors and activators affecting its concentration [10].

There is no evidence of rivaroxaban affecting major enzymes of CYP and 3A4 [10].

With NOAC being substrates for Pg-P, it is critical to be aware of clinically relevant pharmacodynamic interactions with activators, inhibitors and substrates. Pg-P is located in many organs with an excretory function (epithelial cells of the intestine, liver bile ductules, kidney proximal tubules,

pancreas, adrenal glands, placenta, testis, inner ear) with a suggested role in elimination of endogenous metabolites and xenobiotics through phase III-mediated transport [26]. It has been assumed that protein transporter present in blood-brain, or more generally blood-tissue, protects internal organs from toxic substances like natural substances, medicines or pesticides circulating in bloodstream [26]. In clinical practice it is responsible for drug resistance, and after 1981 number of researchers concentrate on Pg-P activators, substrates and inhibitors [26].

Table 1. Groups and examples of P-gP inhibitors [26]

Medicine class	Examples
Opioid analgesic	Morphine, pentazocine
Local anaesthetics	Chloroform, benzyl alcohol, diethyl ether, propofol
Antibiotics	Cefoperazone, ceftriaxone, salinomycin, nigericin, erythromycin, azithromycin, brefeldin A, bafilomycin, clarithromycin, valinomycin
Anticancer drugs	Tamoxifen, bicalutamide, mitotane, gefitinib, lapatinib, erlotinib, lonafarnib (SCH 66336), tipifarnib, vinblastine
Antifungals	Itraconazole, ketoconazole, econazole, dihydrotychanol A, aureobasidin A
Antihistamines	Benzquinamide, azelastine, tesmilifene, astemizole, terfenadin
Antiinflammatories	Zomepirac, indomethacin, SC236, curcumin, ibuprofen, NS-39
Antidepressants	Amoxapine, loxapine, sertraline, paroxetine, fluoxetine
Antimalarial drugs	Quinine
Antiprotozoal drugs	Hycanthone, monensin, metronidazole
Antivirals	Concanamycin A, ritonavir, nelfinavir, saquinavir
Anxiolytic	Midazolam
Antiarrhythmic	Amiodarone, propafenone, quinidin
Calcium channel blockers	Calcium channel blockers: verapamil, emopamil, nifedipine, nicardipine, nifedipine, nitrendipine, nimodipine, felodipine, isradipine, lomerizine, tetrandrine, mibefradil, diltiazem, bepridil
Antihypertensive drugs	Reserpine, prazosin, doxazosin, carvedilol
Antiplatelets	Dipyridamole
Cholesterol-lowering drug	Atorvastatyna
Central nervous system stimulants	Caffeine, pentoxifylline, nicotine, cotinine
Immunosuppressive drugs	Cyclosporin A, tacrolimus, sirolimus
Neuroleptics and Anti-psychotics	Trans-Flupentixol, perphenazine, prochlorperazine, chlorpromazine, trifluoperazine, perospirone, haloperidol
Phosphodiesterase inhibitors	Vardenafil
Steroids	Progesterone, medroxyprogesterone, cortisol, methylprednisolone, medroxyprogesterone 17-acetate, mifepristone, tirilazad, U-74389F, SB4723, SB4769
Others	Tetrabenazine, bromocriptine, disulfiram, methadone
Second generation	Dexverapamil, MM36, KR-30031, R044-5912, PAK-104P, dextiguldipine, cinchonine, hydro-cinchonine, quinine homodimer Q2, BIBW22BS, valsopodar (PSC 833), biricodar (VX 710), timcodar (VX-853), toremifene, SB-RA-31012 (tRA96023), CGP 42700, WK-X-34, dofequidar (MS-209), stipiamide homodimer, S9788

1.2. Pharmacokinetics and elimination of SSRI/SNRI

Citalopram is metabolised to demethylcitalopram via P450 - CYP2C19 (app. 38%), CYP3A4 (app. 31%) and CYP2D6 (app. 31%), with little risk of pharmacokinetic interactions with other drugs, as enzymes compensate for any of CYP inhibition [27]. Citalopram and demethylcitalopram have negligible inhibitory effect on CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4, and little inhibitory effect on CYP2E1 and CYP3A4 comparing with strong SSRIs [27].

Escitalopram is demethylated mainly by CYP2C19, with little involvement of CYP3A4 and CYP2D6. The manufacturer recommends caution with possible dose adjustments when co-administered with medicines with narrow therapeutic index, as escitalopram is a strong CYP2D6 inhibitor. Caution is advised when used together with CYP2C19 substrates and inhibitors, as this is proved to have weak inhibitory effect on CYP2C19 [28].

The majority of fluoxetine is metabolised by CYP2D6 with a little involvement of CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, causing a potent inhibitory effect on CYP2D6, but also on CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 and little inhibitory on CYP1A2 [14]. The manufacturer advises caution up to five weeks after fluoxetine cessation [29].

Fluvoxamine elimination is mediated by CYP1A2 and CYP2D6, with a strong inhibitory effect on CYP1A2, CYP2C19, moderately on CYP2C9 and CYP3A4, and little effect CYP2D6 [13]. The manufacturer advises close monitoring when co-administered with anticoagulants (anticoagulant class not specified) [30].

CYP2D6 is responsible for the majority of paroxetine biotransformation, with a little involvement of CYP3A4, and paroxetine being a potent CYP2D6 inhibitor and a weak CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 inhibitor [13].

Sertraline is metabolised mostly by CYP2B6 and in lesser extent by CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, expressing strong inhibition on CYP2D6, and weak inhibition on CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 [14]. According to the manufacturer, fluoxetine does not cause clinically significant interactions with CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 and CYP1A2 substrates [31].

Amongst SNRIs, desvenlafaxine (with limited biotransformation by CYP3A4 and UGT), levomilnacipran (little biotransformation by CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2, UGT), milnacipran (some biotransformation by UGT, CYP3A4) are eliminated by the kidneys and, with little inhibitory effect of milnacipran on CYP3A4, do not affect other enzymatic pathways [14].

Duloxetine is metabolised mainly by CYP1A2 and in lesser extent by CYP2D6 which is a strong inhibitor [14].

Vorticoxetine is biotransformed mainly by CYP2D6 and, to a lesser extent by CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6, with no inhibitory effects on them [14].

2. Evidence-based guidelines and latest advice of good clinical practice on concomitant use of NOAC and SSRI/SNRI for healthcare professionals.

British National Formulary 2018-2019 advises caution when antidepressants with antiplatelet activity are used concomitantly with anticoagulants (including apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban and acenocumarol, alteplase, argotran, bivalirudin, dalteparin, danaparoid, enoxaparin, fondaparinux, glucose, unfractionated heparin, nicotinic acid, omega-3-acidethyl esters, phenindione, reteplase, streptokinase, tenecteplase, tinzaparin, urokinase, warfarin) [32], with BNF application 2018 (relying on in vitro evidence and results with compounds of the same class) confirming theoretical risk of interactions between NOAC and SSRI/SNRI [33].

UK Medicine Information refers to additional data obtained from the manufacturer of dabigatran, and attempts to quantify this risk, stating that SSRI use increased the risk of bleeding in AF patients treated with dabigatran or warfarin by about 50 – 100%. SNRI use increased the risk of bleeding in AF patients treated with dabigatran by about 100% [18].

The manufacturers of dabigatran do not make specific dose recommendations for patients receiving concomitant SSRIs or SNRIs, but advise that treatment with dabigatran in these groups requires a careful risk-benefit assessment, with a dose reduction to 110mg twice a day to be considered, at the discretion of the treating physician, following assessment of the potential risk and benefit to an individual patient [18].

Clinical Excellence Commission (updated July 2017) advises on increased bleeding rates noted for dabigatran, and theoretical bleeding risk increased for apixaban and rivaroxaban, based on the expert opinion of the Anticoagulant Medicines Working Party [34].

Direct Oral Anticoagulants (DOACs) Guide of Minneapolis Heart Institute states increased bleeding risk for apixaban, dabigatran, rivaroxaban but not edoxaban [35,36].

3. Scientific evidence of narrative literature review

Research claims increased risk of bleeding along with aspirin, NSAIDs, SNRIs, SSRIs and thrombolytics as a result of pharmacodynamic interactions [1].

In a study of Australian clinical practice for 122 patients, 28 experienced potential interactions with SSRI/SNRI-desvenlafaxine-3, paroxetine-3, sertraline-6, citalopram-7, venlafaxine-2, escitalopram-3, duloxetine-2 or fluoxetine-2 [37].

The study concludes a high number of interactions (28/122) are potential rather than actual, and provides weak clinical evidence to stop therapy with NOACs when co-prescribed with SSRI/SNRIs [37].

Use of Fluvoxamine is contraindicated with apixaban

and rivaroxaban [14].

Patients on rivaroxaban are advised and prescribed escitalopram, citalopram, venlafaxine, mirtazapine or milnacipran with their negligible inhibitory effect on

CYP450, and advised to avoid prescribing fluoxetine, sertraline, paroxetine and fluvoxamine with their significant inhibition of CYP3A4 [38].

Table 2. Prevalence of reporting of concomitant bleeding risk medicines in apixaban spontaneous adverse events (SAEs) [39].

Medicine class: apixaban	Australia N=29 N(%)	Canada N=42 N(%)	United States N=1144 N(%)
SSRIs	2(6.9)	1(2.4)	34(3)

Table 3. Interactions between SSRIs, SNRIs and NOACs [40]

Drug	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran	Cases >75
Fluvoxamine	NR	NR	NR	NR	0
Fluoxetine	NR	NR	NR	NR	0
Paroxetine	CR[4]	NR	NR	NR	1
Citalopram	NR	NR	NR	NR	0
Sertraline	CR[4]	NR	NR	NR	1
Escitalopram	NR	NR	NR	NR	0
Venlafaxine	NR	NR	NR	NR	0
Milnacipran	NR	NR	NR	NR	0
Duloxetine	NR	NR	NR	NR	0

NR-not reported, CR-case report

Conclusions:

1. Serotonin plays a critical role in maintaining homeostasis. Use of SSRI/SNRI compromises its platelet re-uptake, increasing risk of bleeding.

2. Increased tolerability and safety of NOAC over Warfarin, although caution is advised when NOAC is used with SSRI/SNRI, with less evidence suggesting

pharmacodynamic interactions.

3. It is not recommended to use NOAC with strong CYP and P-gp inhibitors.

4. With limited literature evidence, caution is advised when co-prescribed NOACs with SSRI/SNRI, especially with other cofactors and interacting medicines further increasing risk of bleeding.

Wstęp:

Warfaryna, lek z grupy antagonistów witaminy K od 1954 roku uznawana jest za „złoty standard” [1] w zapobieganiu i leczeniu powikłań zatorowo-zakrzepowych wielu stanów klinicznych, w tym zatorowości płucnej, kardiowersji, kardiomiopatii przerostowej [2], po osteoplastyce stawu biodrowego/kolanowego, w migotaniu przedsionków lub po wymianie zastawek serca, po przebytym zawale serca [3]. Pacjentom przyjmującym warfarynę zaleca się ściśle przestrzeganie zalecanych dawek, częste i regularne monitorowania czynnika krzepnięcia krwi (INR), przestrzeganie zaleceń dietetycznych [1].

Antagoniści witaminy K, w tym warfaryna zostają stopniowo zastępowani przez nowo wprowadzane na rynek doustne antykoagulanty (NOAC-Non-Vitamin K antagonist

Oral Anticoagulants), jak dabigatran i rivaroksaban (w 2008 roku), apiksaban (w 2011) oraz edoksaban (w 2015) [4] oraz betriksaban dostępny jak dotąd tylko w Stanach Zjednoczonych od stycznia 2018 [5]. Stosowanie tego typu leków wiąże się z wieloma korzyściami dla pacjenta, m.in. stałym dziennym dawkowaniem, brakiem konieczności rutynowej kontroli krzepnięcia krwi, lepszą tolerancją, mniej restrykcyjną dietą oraz niewielką ilością interakcji z innymi lekami w porównaniu z antagonistami witaminy K [1,6].

Biorąc pod uwagę rejestrację do stosowania poszczególnych NOAC, wymieniana się następujące stany kliniczne:

Apiksaban: zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po

planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego [7].

Dabigatranu: prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytych planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego [8].

Edoksaban: w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności [9].

Rivaroksaban: profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi (w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną) [10].

Problemem dla klinicystów stosujących leki przeciwkrzepliwe pozostaje współwystępowanie innych chorób i stosowane w ich przypadku leki, które mogą wchodzić w interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z NOAC.

Problem zaburzeń psychicznych takich jak zaburzenia lękowe, depresja, choroba dwubiegunowa, zespół stresu pourazowego czy schizofrenia dotyczy około 25% Amerykanów, co może mieć negatywny wpływ na leczenie lekami przeciwkrzepliwymi i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru lub krwotoku [11]. Potrzebę leczenia depresji i zaburzeń lękowych podkreśla Michał i wsp., wskazując na wzrost ryzyka śmiertelności o 22% w przypadku pojawienia się depresji oraz o 11% - zaburzeń lękowych wśród pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwwzakrzepowymi z grupy antagonistów witaminy K [12]. Z pośród pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, depresja pojawia się u 20 do 40% pacjentów z chorobą niedokrwinną serca [13] oraz u 14% pacjentów z migotaniem przedsionków [14]. Depresję po zabiegu artroplastyki stawu biodrowego lub kolanowego rozpoznaje się u 10% [15]. Każdego roku na świecie około 15 milionów pacjentów po udarze jest zagrożonych rozwojem depresji [16]. Do 40% pacjentów doświadcza depresji poudarowej już w pierwszym roku po epizodzie zatorowo-zakrzepowym [17]. Istnieją dowody wskazujące, iż włączenie leczenia przeciwdepresyjnego z grupy SSRI zmniejsza umieralność i przyspiesza rekonwalescencję poudarową [17].

Biorąc pod uwagę działanie przeciw płytkowe leków p/depresyjnych, SSRI i SNRI blokują nośnik i w konsekwencji wychwyt serotoniny do płytek krwi [18]. Serotonina płytkowa pochodzi z komórek enterochromafinowych gdzie powstaje ok. 90% jej całkowitej ilości [19]. Serotonina jest

uwalniana z płytek krwi w odpowiedzi na uszkodzenie naczyń kwionośnego powodując jego skurcz i zmiany morfologiczne/zewnętrzne płytek krwi i ich agregację [18]. SSRI oraz SNRI mogą pozbawiać płytki krwi serotoniny i zmniejszać ich zdolność formowania skrzepu a przez to zwiększać ryzyko krwawienia [18].

Mimo że NOAC wykazują mniej interakcji niż warfaryna, łączenie ich z silnymi inhibitorami lub aktywatorami CYP3A4 lub glikoproteiny P może powodować interakcje o znaczeniu klinicznym [20]. Dlatego świadomość istnienia istotnych klinicznie interakcji jest niezwykle ważnym elementem prawidłowo prowadzonej farmakoterapii lekami z różnych grup.

Analizując ryzyko wystąpienia objawów ubocznych bierze się pod uwagę zarówno interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne. W interakcjach farmakodynamicznych lek zmienia działanie farmakologiczne drugiego, wywołując nowy efekt, wzmacnia działanie pierwszego, wspomaga lub wywołuje efekt przeciwny [21]. W interakcjach farmakokinetycznych lek wpływa na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie innego. Większość interakcji międzylekowych ma charakter farmakokinetycznych zmniejszających usuwanie leku z organizmu głównie przez upośledzenie metabolizmu wątrobowego, nerkowego lub transportu międzykomórkowego [22]. Wątrobowy zestaw enzymatyczny cytochromu P450 (CYP) bierze udział w metabolizmie większości leków, w tym leków przeciwdepresyjnych [23, 24]. Pomimo około 50 izoenzymów należących do rodziny CYP, sześć z nich metabolizuje 90% leków, a najważniejsze z nich to CYP2D6 oraz CYP3A4 [24]. Prawie 50% pacjentów psychiatrycznych oraz geriatrycznych używa leku metabolizowanego przez CYP2D6, a 62% tych leków to przeciwdepresyjne lub przeciwpsychotyczne [25].

Cel:

Ocena bezpieczeństwa równoczesnego stosowania nowych doustnych antykoagulantów (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants -NOACs) z lekami z grup Selektownych Inhibitorów Wychwytu Zwrotnego Serotoniny (SSRI) oraz Inhibitorów Wychwytu Serotoniny i Noradrenaliny (SNRI).

Metoda:

Dokonano narracyjnego przeglądu literatury w bazach PubMed i w Google Scholar używając słów kluczowych: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, bleeding, interaction, depression oraz deskryptorów czasowych 2014-2018. Przeanalizowano także zalecenia: National

Institute for Health and Care Excellence (UK), Clinical Excellence Commission (Australia), Thrombophilia and Anticoagulation Clinic (USA), British National Formulary (UK) oraz charakterystykę produktu leczniczego każdego z preparatów.

Wyniki:

Celem przejrzystości przedstawienia otrzymanych wyników, tą część pracy podzielono na następujące części:

1. Biotransformacja i eliminacja NOAC (1.1) i SSRI/SNRI (1.2) podawane przez producentów w charakterystyce produktu leczniczego z opisem mechanizmów interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

2. Zalecenia i wytyczne towarzystw naukowych oparte na aktualnej wiedzy opartej na dowodach skierowane do personelu medycznego.

3. Wyniki narracyjnego przeglądu literatury dotyczące tego tematu.

1. Biotransformacja i eliminacja NOAC (1.1) i SSRI/SNRI (1.2) podawane przez producentów w charakterystyce produktu leczniczego z opisem mechanizmów interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych

Zestawienie szlaków eliminacji ma na celu ocenę spodziewanego ryzyka interakcji farmakokinetycznych typu substrat-inhibitor lub substrat-aktywator pomiędzy NOAC oraz SSRI/SNRI.

1.1 Farmakokinetyka i eliminacja NOAC

Apiksaban jest metabolizowany przez CYP3A4/5 z niewielkim udziałem CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 oraz 2J2, jest też substratem glikoproteiny P (P-gp) oraz białka oporności raka piersi (breast cancer resistance protein -BCRP) [7].

W badaniach in vitro apiksaban nie wykazał hamującego wpływu na CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 lub CYP3A4, ale słaby efekt hamujący na CYP2C19, przy stężeniach w osoczu znacznie przekraczających to u obserwowanych pacjentów. Nie aktywował CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 w stężeniu do 20 µM oraz bardzo słabo blokuje P-gp. Podsumowując nie oczekuje się, że apiksaban

wpływa na metabolizm przyjmowanych łącznie leków metabolizowanych przez ww. enzymy [7].

Dabigatran nie jest metabolizowany przez P450 i in vitro nie ma wpływu na enzymy P450, jest natomiast substratem dla glikoproteiny P (P-gp) i można się spodziewać większego jego stężenia w połączeniu z silnymi inhibitorami P-gp [8]. Wśród nich brak jest leków przeciwdepresyjnych. Producent ostrzega o zwiększonym ryzyku krwawienia u wszystkich grup podwyższonego ryzyka na podstawie wyników z RE-LY, nie podaje natomiast zaleceń zmiany dawkowania czy unikania tej interakcji [8].

Edoksaban w mniej niż 10% metabolizowany jest przez CYP3A4/5 [9]. Jest on także substratem dla P-gp [9]. Producent zaleca dawkę 30 lub 60mg dziennie z wybranymi inhibitorami P-gp oraz ostrożne użycie z aktywatorami [9]. Producent ostrzega o możliwości zwiększonego ryzyka krwawienia w połączeniu z SSRI/SNRI o charakterze interakcji farmakodynamicznych [9].

Riwaroksaban jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP2J2 oraz jest substratem dla P-gp oraz BCRP zmieniając stężenie w obecności inhibitorów i aktywatorów [10].

Stwierdzono brak wpływu riwaroksabanu na najważniejsze enzymy CYP jak 3A4 [10].

NOAC są substratami dla Glikoproteiny P (Pg-P) dlatego należy pamiętać o ryzyku klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z jej aktywatorami, inhibitorami bądź substratami.

Pg-P występuje w wielu organach (komórki epitelium jelita, wątrobie, kanalikule nerkowym bliższym, trzustce, nadnerczach, łożysku, jądrach, uchu środkowym) z funkcją wydzielniczą dlatego przypisuje się jej rolę pompy usuwającej metabolity endogenne oraz ksenobiotyki za pośrednictwem transportu trójfazowego (phase III-mediated transport) [26]. Białko obecnemu w barierach krew-mózg (lub ogólnie krew-tkanka) przypisuje się rolę ochronną przeciwko substancjom toksycznym krążącym w krwioobiegu takich jak substancje naturalne, leki czy pestycydy [26]. W praktyce terapeutycznej pompa odpowiada za lekooporność dlatego po 1981 uwagę badaczy zwracają inhibitory lub modulatory nośnika [26].

Tabela 1 podaje klasy i przykłady inhibitorów glikoproteiny-P [26].

Klasa	Przykłady
Leki przeciwbólowe	Meperydyna, pentazocyna
Leki znieczulające	Chloroform, alkohol benzylowy, eter dietylowy, propofol
Antybiotyki	Cefoperazon, ceftriakson, salinomycyna, nigerycyna, erytromycyna, azytromycyna, brefeldyna A, bafilomycyna, klarytromycyna, walinomycyna,
Leki przeciwnowotworowe	Tamoksifen, bikalutamid, mitotan, gefitynib, lapatynib, lonafarnib (SCH66336), tipifarnib, winblastyna
Leki p/grzybicze	Itrakonazol, ketokonazol, ekonazol, dihydroptychantol, aureobasyna A,
Leki przeciwhistaminowe	Benzchinamid, azelastyna, tesmilifen, astemizol, terfenadyna
Leki przeciwzapalne	Zomepirak, indometacyna, CS236, kurkumina, ibuprofen, NS-398

<i>Klasa</i>	<i>Przykłady</i>
<i>Leki p/depresyjne</i>	<i>Amoksapina, loksapina, sertralina, paroksetyna, fluoksetyna</i>
<i>Leki p/malaryczne</i>	<i>Chinina</i>
<i>Leki p/pasożytnicze</i>	<i>hykantol, momensyna, metronidazol</i>
<i>Leki p/wirusowe</i>	<i>Konkamycyna A, rytonawir, nelfinawir, sachinawir</i>
<i>Leki uspokajające</i>	<i>Midazolam</i>
<i>Leki p/arytmiczne</i>	<i>Amiodaron, propafenon, chinidyna</i>
<i>Leki b/kanaty wapniowe</i>	<i>Werapamil, ernopamil, nifedypina, nikardypina, nigultypina, nitrendypina, nimodypina, felodypina, isradypina, lomerizyna, tetrandryna, mibefradyl, diltiazem, bepridyl</i>
<i>Leki obniżające ciśnienie</i>	<i>Rezerpina, prazosyna, doksazosyna, karwedilol</i>
<i>Leki p/płytkowe</i>	<i>Dipirydamol</i>
<i>Leki o/cholesterol</i>	<i>Atorwastatyna</i>
<i>Leki stymulujące OUN</i>	<i>Kofeina, pentoksyfilyna, nikotyna, kotynina</i>
<i>Leki immunomodulacyjne</i>	<i>Cyklosporyna A, takrolimus, sirolimus</i>
<i>Leki neuroleptyczne i przeciwpsychotyczne</i>	<i>Trans-Flupentyksol, perfenazyna, prochlorperazyna, chlorpromazyna, trifluoperazyna, perospiron, haloperydol</i>
<i>Inhibitory fosfodiesterazy</i>	<i>Wardenafil</i>
<i>Leki sterydowe</i>	<i>Progesteron, medroksyprogesteron, kortyzol, metylprednizolon, octan medroksyprogesteronu, mifepryston, tirilazad, U-74389F, SB4723, SB4769</i>
<i>Inne</i>	<i>Tetrabenazyna, bromokryptyna, disulfiram, metadon.</i>
<i>Leki drugiej generacji</i>	<i>Dexwerapamil, MM36, KR300-31, R044-5912, PAK-104P, dexiguldipina, cynchonina, hydrocynchonina, homodimer Q2 chininy, BIBW22BS, valsopodar (PSC833), birikodar (VX710), timkodar (VX853), toremifen, SB-RA31012, CGP42700, WK-X=34, dofequidar (MS209), homodimer stypiamidu, S9788.</i>

1.2. Farmakokinetyka i eliminacja SSRI/SNRI

Biotransformacja citalopramu do demetylcitalopramu zachodzi za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P450 - CYP2C19 (ok. 38%), CYP3A4 (ok. 31%) oraz CYP2D6 (ok. 31%) wzajemnie kompensacyjne działanie enzymów powoduje, że hamowanie biotransformacji jest mniej prawdopodobne a przyjmowanie citalopramu z innymi produktami leczniczymi w praktyce klinicznej wiąże się z bardzo niskim ryzykiem interakcji farmakokinetycznych [27]. Citalopram i demetylcitalopram w śladowym stopniu hamują CYP2C9, CYP2E1 oraz CYP3A4 i słabo CYP2E1 i CYP3A4 w porównaniu do pozostałych SSRI uznawanych za silne inhibitory [27].

Metabolizm escitalopramu do demetylowanego metabolitu zachodzi głównie za pośrednictwem CYP2C19 z niewielkim udziałem CYP3A4 oraz CYP2D6. Zalecana jest ostrożność z możliwą zmianą dawkowania zwłaszcza w połączeniu z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym ze względu na inhibitoryjne działanie escitalopramu na CYP2D6. W badaniach in vitro wykazał działanie słabo hamujące na CYP2C19 dlatego producent zaleca ostrożne stosowanie z substratami CYP2C19 jak i z jego inhibitorami [28].

Fluoksetyna jest metabolizowana głównie przez CYP2D6 oraz w mniejszym stopniu przez CYP2C9, CYP2C19,

CYP3A4, silnie blokuje CYP2D6, słabiej CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 a najslabiej CYP1A2 [14]. Producent zaleca ostrożność przez 5 tygodni po zakończonej terapii [29]

Fluwoksamina jest usuwana za pośrednictwem CYP1A2 oraz CYP2D6, silnie blokuje CYP1A2, CYP2C19, średnio CYP2C9 oraz CYP3A4, słabo CYP2D6 [14]. Sam producent zaleca dużą ostrożność i monitoring w połączeniu z antykoagulantami (nie precyzuje klasy antykoagulantu) [30].

Biotransformacja paroksetyny zachodzi głównie poprzez CYP2D6, w mniejszym stopniu CYP3A4, silnie blokując CYP2D6 oraz słabo CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 [13].

Sertralina ulega biotransformacji głównie przez CYP2B6 oraz w mniejszym stopniu przez CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, silnie blokuje tylko CYP2D6, słabo natomiast CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 [14]. Sam producent podaje brak interakcji o znaczeniu klinicznym z wybranymi substratami dla CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2 [31].

Spośród SNRI dezwenlafaksyna (nieznacznie metabolizowana przez CYP3A4 oraz UGT) przez lewomilnacipran (słabo metabolizowany przez CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2, UGT) oraz milnacipran (w mniejszym stopniu metabolizowany przez UGT, CYP3A4)

wydalane są głównie przez nerki i poza słabym hamowaniem CYP3A4 przez milnacipran nie oddziałują na szybkość metabolizmu innych enzymów [14].

Duloksetyna metabolizowana jest głównie przez CYP1A2, mniej przez CYP2D6 lecz silnie go blokuje [14].

Wenlafaksyna ulega biotransformacji przez CYP2D6 i słabiej przez CYP3A4 tylko nieznacznie je blokując [14].

Wortykoksetyna dysymuluje głównie przez CYP2D6 w mniejszym stopniu przez CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6 bez hamowania żadnego z enzymów [14].

2. Zalecenia i wytyczne towarzystw naukowych dotyczące równoczesnego stosowania NOAC z lekami przeciwdepresyjnymi SSRI/SNRI

British National Formulary 2018-2019 podaje leki przeciwdepresyjne wśród działających przeciwplatek, zalecając ostrożne stosowanie z lekami o działaniu antykoagulacyjnym (w tym apiksabanem, dabigatranem, edoksabanem, riwaroksabanem oraz acenokumarolem, alteplazą, argatrobanem, biwalirudyną, dalteparyną, danaparoidyną, enoksaparyną, fondaparinuxem, glukozą, niefrakcjonowaną heparyną, kwasem nikotynowym, estrem etylowym kwasu omega-3, fenindionem, reteplazą, streptokinazą, tenekteplazą, tinzaparyną, urokinazą, warfaryną) [32], zaś aplikacja Electronic British National Formulary 2018 ze wszystkimi ww antykoagulantami w połączeniu z SSRI/SNRI ostrzega o możliwych interakcjach (teoretycznych bo przewidywanych na podstawie badań in vitro lub interakcji związków z tej samej klasy) [33].

UK Medicine Information powołuje się na bezpośrednie informacje od producenta dabigatranu o zwiększaniu ryzyka krwawienia o 50-100% w połączeniu z SSRI i o 100% w połączeniu z SNRI [18], nie zalecając jednak rutynowego zmniejszenia dawki dabigatranu. Podkreśla równocześnie konieczność dokładnego rozważenia ryzyka i korzyści oraz możliwości redukcji dawki wedle uznania lekarza do 110 mg dwa razy dziennie [18].

Tabela 2 Częstość występowania krwawień w raporcie spontanicznych zdarzeń niepożądanych (SAEs) [39].

Klasa leków: apiksaban	Australia N=29 N(%)	Kanada N=42 N(%)	Stany Zjednoczone N=1144 N(%)
SSRIs	2(6.9)	1(2.4)	34(3)

Tabela 3. Przypadki interakcji farmakodynamicznych NOAC z SSRI/SNRI [40].

Leki	Riwaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran	Przypadki ≥ 75
Fluwoksamina	NS	NS	NS	NS	0
Fluoksetyna	NS	NS	NS	NS	0
Paroksetyna	OP	NS	NS	NS	1
Citalopram	NS	NS	NS	NS	0
Sertralina	OP	NS	NS	NS	1

Od lipca 2017 australijski Clinical Excellence Commission ostrzega o przypadkach zwiększania takiego ryzyka przez dabigatran oraz teoretycznie zwiększonym ryzyku dla apiksabanu, riwaroksabanu powołując się na ekspercką opinię Anticoagulant Medicines Working Party[34].

Direct Oral Anticoagulants Guide of Minneapolis Heart Institute wydała ostrzeżenie o podwyższonym ryzyku krwawienia dla apiksabanu, dabigatranu, riwaroksabanu, ale nie dla edoksabanu [35, 36].

3. Wyniki narracyjnego przeglądu literatury dotyczącego tematu

Stwierdzono zwiększone ryzyko krwawień wszystkich leków z grupy NOAC w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, lekami niesterydowymi przeciwzapalnymi (NLPZ), SSRI, SNRI i lekami trombolitycznymi jako rezultat interakcji farmakodynamicznych [1].

W australijskim badaniu z udziałem 122 pacjentów, 28 narażonych zostało na interakcje z SSRI/SNRI w tym: 3 pacjentów z deswenlafaksyną, 3 z paroksetyną, 6 z sertralina, 7 z citalopramem, 2 z wenlafaksyną, 3 z escitalopramem, 2 z duloksetyną oraz 2 z fluoksetyną [37]. Należy podkreślić, że badanie to wykazało znaczną liczbę interakcji (28/122), które mają charakter teoretyczny a nie kliniczny dlatego nie uważa się je za wystarczający dowód do stwierdzenia, że łączne przepisywanie z NOAC stwarza dla pacjenta wysokie ryzyko krwawienia i zaprzestania terapii.

Fluwoksamina jest przeciwwskazana w połączeniu z apiksabanem i riwaroksabanem [14].

Pacjentom stosującym riwaroksaban zalecane są escitalopram, citalopram, wenlafaksyna, mirtazapina lub milnacipran względu na ich minimalny wpływ hamujący na CYP450, należy natomiast unikać fluoksetyny, sertraliny, paroksetyny i fluwoksaminy ze względu na ich efekt hamujący CYP3A4 [38].

Leki	Riwaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran	Przypadki ≥ 75
Escitalopram	NS	NS	NS	NS	0
Wenlafaksyna	NS	NS	NS	NS	0
Milnacipran	NS	NS	NS	NS	0
Duloksetyna	NS	NS	NS	NS	0

NS-nie stwierdzono, OP-opis przypadku

Wnioski

1. Serotonina uwalniana z płytek krwi pełni ważną rolę w podtrzymywaniu ciągłości łożyska naczyniowego, podczas gdy leki z grupy SSRI oraz SNRI zmniejszają transport serotoniny do płytek krwi, zwiększając ryzyko krwawienia.

2. Pomimo większego bezpieczeństwa w stosowaniu NOAC w stosunku do warfaryny, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania NOAC wraz z SSRI/SNRI, na co wskazują wyniki nielicznych badań dotyczących interakcji farmakodynamicznych.

3. Nie zaleca się stosowania NOAC z silnymi inhibitorami i aktywnościami CYP3A4 oraz P-gp.

4. Z powodu ciągle ograniczonej liczby badań i publikacji należy pamiętać o ostrożnym równoczesnym stosowaniu NOAC z SSRI i SNRI, zwłaszcza jeśli istnieją inne czynniki ryzyka zwiększające ryzyko krwawienia.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References:

- Barr D, Epps QJ. Direct oral anticoagulants: a review of common medication errors. *J Thromb Thrombolysis*. 2019; 47(1):146-154.
- Is there an interaction between warfarin and proton pump inhibitors? [Cited 13.01.2019]. Accessible at: https://www.sps.nhs.uk/wpcontent/uploads/2017/02/UKMI_QA_WarfarinPPI_Sept_2017.docx
- Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(3):175-89.
- Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciandò I, Mancuso A, Andò G, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14:1057-1069.
- Dexxience [EU]. BevyxXa [US] · Venous thromboembolism (VTE) prevention - first line - in at risk adult patients hospitalised for an acute medical illness [Cited 13.01.2019]. Accessible at: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/betrixaban/>
- Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, Baldessin L, Racagni G, Corsini A, et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res*. 2018; 135:60-79.
- ELIQUIS, INN-apixaban. Aneks I Charakterystyka produktu leczniczego. [Cited 03.01.2019]. Accessible at: http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Eliquis.pdf
- Pradaxa, INN-dabigatran etexilate. Aneks I Charakterystyka produktu leczniczego [Cited 03.01.2019]. Accessible at: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_PRADAXA_kap.tw.pdf
- Lixiana, INN-edoxaban. Aneks I Charakterystyka produktu leczniczego. [Cited 03.01.2019]. Accessible at: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_pl.pdf
- Xarelto, INN-rivaroxaban. Aneks I Charakterystyka produktu leczniczego. [Cited 03.01.2019]. Accessible at: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Xarelto.pdf>
- Paradise HT, Berlowitz DR, Ozonoff A, Miller DR, Hylek EM, Ash AS, et al. Outcomes of anticoagulation therapy in patients with mental health conditions. *J Gen Intern Med*. 2014; 29(6):855-61.
- Michal M, Prochaska JH, Keller K, Göbel S, Coldewey M, Ullmann A, et al. Symptoms of depression and anxiety predict mortality in patients undergoing oral anticoagulation: Results from the thrombEVAL study program. *Int J Cardiol*. 2015; 187:614-9
- José F, Nasser N, Almeida MM, Silva LS, Almeida RGP, et al. Psychiatric disorders and cardiovascular system: heart-brain interaction. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016; 29(1): 65-75.
- Low Y, Setia S, Lima G. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on desvenlafaxine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14:567-580.
- Browne JA, Sandberg BF, D'Apuzzo MR, Novicoff WM. Depression Is Associated With Early Postoperative Outcomes Following Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2011; 29(3):481-3.
- Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014; 9(8):1017-25.
- Jennum P, Baandrup L, Iversen HK, Ibsen R, Kjellberg J. Mortality and use of psychotropic medication in patients with stroke: a population-wide, register-based study. *BMJ Open*. 2016; 6(3):e010662.
- NOACs and Antidepressants - What are the risks of using these together and how should these risks be managed? [Cited 04.01.2019]. Accessible at: https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/SW_QA_225.2_NOACS_Antidepress.-Final.docx
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015; 161(2):264-76.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39(16):1330-1393.
- Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*. 2013; 18(7):601-10.
- Kennedy C, Brewer L, Williams D. Drug interactions. *Medicine*. 2016; 44(7): 422-426.
- Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004; 369(1):23-37.
- Scheen AJ. Cytochrome P450-mediated cardiovascular drug

- interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7(9):1065-82.
25. Mulder H, Heerdink ER, van Iersel EE, Wilmink FW, Egberts AC. Prevalence of patients using drugs metabolized by cytochrome P450 2D6 in different populations: a cross-sectional study. *Ann Pharmacother*. 2007; 41(3): 408-13.
 26. Silva R, Vilas-Boas V, Carmo H, Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, de Lourdes Bastos M, et al. Modulation of P-glycoprotein efflux pump: induction and activation as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther*. 2015; 149:1-123.
 27. PRAM, INN-citalopram. Charakterystyka produktu leczniczego. (Cited 19.01.2019). Accessible at: http://chpl.com.pl/data_files/2013-09-18_pl-smpc-pram-17.09.2013_clean.pdf
 28. Escitalopram Actavis, INN-escitalopram. Charakterystyka produktu leczniczego. (Cited 19.01.2019). Accessible at: http://chpl.com.pl/data_files/2013-08-21_escitalopram_actavis_chpl_wspolna_v014_czerwiec_2013_pdf
 29. PROZAC, INN-fluoxetine. Summary of Product Characteristics (SPC). (Cited 15.01.2019). Accessible at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3768/smpc>
 30. Fevarin, INN-fluwoksamina. Charakterystyka produktu leczniczego. (Cited 05.01.2019). Accessible at: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=2419-c>
 31. Sertraline. Summary of Product Characteristics (SPC). (Cited 05.01.2019) Accessible at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3501/smpc>
 32. Joint Formulary Committee (September 2018-March 2019). British National Formulary. 76th edition. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Appendix 1 Interactions, 1264.
 33. BNF & BNFC App. BNF Publications- British National Formulary. (Cited 05.01.2018). Accessible at: <https://www.bnf.org/products/bnfbncapp/>
 34. Clinical Excellence Commission, 2017, Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant (NOAC) Guidelines, Updated July 2017.Sydney: Clinical Excellence Commission.
 35. Thrombophilia and Anticoagulation Clinic, Minneapolis Heart Institute®, Abbott Northwestern Hospital. Reviewed August 2016.
 36. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369(22):2093-104.
 37. Forbes HL, Polasek TM. Potential drug-drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. *Ther Adv Drug Saf*. 2017; 8(10):319-328.
 38. Aguiar CCT. Treatment of Depression in Patients on Anticoagulation Therapy: Antidepressant-Rivaroxaban Drug Interactions. *J Drug Metab Toxicol*. 2016; 7:215.
 39. Caughey GE, Kalisch Ellett LM, Barratt JD, Shakib S. Apixaban, concomitant medicines and spontaneous reports of haemorrhagic events. *Ther Adv Drug Saf*. 2017; 8(5):157-164.
 40. Stöllberger C. Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10(11):1191-1202.

Corresponding author:

Piotr Boguta
GPhC No 2069367
Locum Pharmacist for Berkshire,
Hampshire, Devon, Dorset, East/West Sussex,
Wiltshire
email: piotr.boguta@hotmail.com

Otrzymano:22.01.2019
Zrecenzowano:24.01.2019
Przyjęto do druku: 25.01.2019