

Варфарин и антидепрессанты

Данный текст – компиляция переводов двух статей:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728939/>
 2. <https://www.uspharmacist.com/article/treatment-of-depression-in-patients-on-anticoagulation-therapy>
- и еще несколько разных

Варфарин это оральный кумариновый антикоагулянт, который используется для профилактики и лечения различных тромбоэмбологических состояний (например, тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочных артерий, тромбоза коронарных артерий после перенесенного инфаркта миокарда, тромбоэмболий у пациентов с фибрillationью предсердий). Часто в связи с данными показаниями он используется у пациентов пожилого возраста. Варфарин имеет узкий терапевтический индекс, что важно учитывать при совместном его применении с другими препаратами. Хотя антикоагулянтный эффект варфарина доказанно несет выгоду при использовании его по показаниям, у него есть и ожидаемые побочные эффекты – возрастание риска кровотечений – особенно в верхнем отделе ЖКТ и прямой кишке и носовых кровотечений. Узкий терапевтический индекс варфарина требует подбора дозы для обеспечения максимальной эффективности при минимальном риске побочных эффектов. Следовательно, при его использовании с другими медикаментами лекарственные взаимодействия, ведущие даже к небольшому изменению концентрации варфарина, потенциально повышают вероятность его побочных эффектов, в основном – риска кровотечений.

Варфарин был одобрен FDA в 1954 году как антикоагулянт и имеет историю применения уже более чем на протяжении 60 лет. Варфарин эффективно снижает коагуляцию, подавляя метаболизм витамина К, который необходим для синтеза некоторых печеночных факторов свертывания. Препарат состоит из смеси S- и R- изомеров, причем первый имеет активность в 3-5 раз выше.

Антидепрессанты традиционно можно разделить на 5 групп: СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА, ингибиторы МАО и атипичные антидепрессанты. Антидепрессанты, особенно СИОЗС и СИОЗСН, могут приводить к повышенному риску кровотечений через несколько разных механизмов, таких как снижение агрегации тромбоцитов, снижение содержания серотонина в тромбоцитах и снижение числа тромбоцитов. Риск кровотечений, связанный с приемом антидепрессантов, является дозонезависимым для всех классов антидепрессантов, за исключением ТЦА, для которых показан дозозависимый рост риска кровотечений. Meijer сколлегами провели анализ описаний разных случаев, исследуя отношения между применением СИОЗС и риском кровотечения. Чем больше степень ингибиции обратного захвата серотонина, тем выше риск кровотечений. Антидепрессанты они разделили на три группы по степени ингибирования обратного захвата серотонина.

Низкая степень – миртазапин, мапротилин, миансерин, нефазодон, тразодон, доксепин, нортриптилин, деипрамин, бупропион, моклобемид.

Средняя степень: венлафаксин, амитриптилин, флуоксамин, имипрамин, циталопрам.

Высокая степень: флуоксетин, сертралин, кломипрамин, пароксетин.

Возрастание риска кровотечений характерно и для антидепрессантов, и для варфарина, что ведет к взаимному потенцированию риска данных осложнений, когда эти препараты используются в комбинации. Эти взаимодействия реализуются и через фармакодинамический, и через фармакокинетический механизмы.

Говоря о потенциальных лекарственных взаимодействиях необходимо рассмотреть два возможных механизма. Во-первых, так как варфарин имеет высокую связь с белками плазмы, сопутствующий прием препаратов, которые так же имеют высокую связь с белками плазмы может гипотетически привести к вытеснению варфарина из этой связи, таким образом повышая уровень варфарина в сыворотке и усилению его антикоагулянтного действия. Есть описание случая, в котором совместное применение варфарина с вальпроевой кислотой привело к кровотечению. Но хотя варфарин связывается с белками плазмы примерно на 99 %, мало клинических доказательств, что это фармакодинамическое взаимодействие ведет к значимым эффектам, даже среди антидепрессантов, которые так же высоко связываются с белками плазмы (сертралин и дулоксетин).

Вторая возможность потенциальных взаимодействий связана с системой цитохрома P450. Биологическая функция этой системы, состоящей из огромного множества изоферментов - окисление и подготовка компонентов к элиминации из организма. В настоящее время идентифицировано более 40 печеночных изоферментов, большинство играют небольшую роль в метаболизме большинства компонентов. Только 6 изоферментов – 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ответственны за метаболизм более чем 90 процентов всех препаратов.

При взаимодействии с определёнными препаратами изоферменты цитохрома P450 могут быть:

- 1) незатронутыми и выполнять свою функцию как обычно;
- 2) индуцированными, что приводит к росту их активности;
- 3) ингибиованными, что замедляет их активность.

От себя добавлю, что у определенного процента людей активность этих ферментов может в силу генетических причин быть либо выше («быстрые метаболизаторы», либо ниже («медленные метаболизаторы»), чем в среднем в популяции.

Когда изоферменты подвергаются индукции, препараты, которые метаболизируются этим изоферментом, будут подвергаться ускоренному метаболизму, и их концентрация в плазме будет ниже.

Когда изоферменты подвергаются ингибированию, скорость выведения препаратов, зависимых от этого изофермента, будет замедляться, и их концентрация расти.

Антидепрессанты, как правило, являются ингибиторами. Никотин, окскарбамазепин, топирамат и барбитураты – индукторы.

Взаимодействия между антидепрессантами и варфарином наиболее часто реализуются через два механизма – воздействие на систему цитохрома P450, отвечающего за метаболизм варфарина, и воздействие на связывание варфарина с белками плазмы. Варфарин состоит из рацемической смеси из S-варфарина и R-варфарина, каждый из которых ингибирует синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания, вызывающих

анткоагулянтный эффект. Оба изомера отличаются по их периоду полувыведения, метаболизму и силе действия. S изомер в 3-5 раз более активен, и наиболее ассоциирован с риском лекарственных взаимодействий. S-изомер, который более активен, метаболизируется изоферментом 2C9, тогда как менее активный R-изомер метаболизируется изоферментами 1A2 (в большей степени) и 2C19 и 3A4 (в меньшей степени). Так как 2C9 связан с метаболизмом более активного изомера, это является более значимым фактором потенциальных взаимодействий (вторым значимым фактором будет 1A2).

Антидепрессанты и их влияние на изоферменты цитохрома P450

Препарат	Влияние на эффект изоферментов цитохрома P450					Риск взаимодействия с варфарином
	1A2	2C9/10	2C19	2D6	3A3/4	
Сертралин	-	-	-	+	-	Может повышать ПВ (клинически не значимо)
Циталопрам/эсциталопрам	-	-	-	++	-	Может повышать ПВ (клинически не значимо)
Пароксетин	-	-	-	+++	-	Повышает риск кровотечений
Флуоксамин	+++	+++	+++	-	++	Может повышать МНО
Флуоксетин	-	++	++	+++	+	Избегать совместного приема с варфарином
Венлафаксин	-	-	-	-	-	Может повышать МНО и ПВ
Дулоксетин	-	-	-	++	-	Рассмотреть другие варианты терапии

- = нет эффекта

+ = слабый эффект

++ = умеренный эффект

+++ = существенный эффект

МНО – международное нормализованное отношение

ПВ – протромбиновое время

СИОЗС очень популярны в клинической практике благодаря их переносимости и широкому спектру действия. Среди всех СИОЗС, флуоксетин и флуоксамин в наибольшей степени влияют на метаболизм варфарина, и усиливают его антикоагулянтный эффект за счет ингибиции метаболизма варфарина. Отдельные описания клинических наблюдений подтверждают риск прописывания флуоксетина пациентам, принимающим варфарин.

Хотя пароксетин не воздействует на систему цитохромов P450, связанных с метаболизмом варфарина, было показано возрастание времени кровотечения при его сочетанном использовании с варфарином, но механизм этого до конца не ясен. Баннистер и соавторы провели в 1989 г исследование совместного применения варфарина с пароксетином, в котором было выявлено слабое, но клинически значимое кровотечение у 5 из 27 пациентов после нескольких дней комбинированной терапии.

Сертралин, циталопрам и эсциталопрам имеют более низкий риск взаимодействия с варфарином по сравнению с другими СИОЗС. Апселоф и соавторы в 1997 г исследовали взаимодействие варфарина и сертралина. Хотя протромбиновое время повышалось спустя 22 дня приема сертралина, изменения были клинически не значимы. В других исследованиях похожие выводы были сделаны относительно циталопрама. Среди всех СИОЗС сертралин и циталопрам на настоящее время кажутся самыми безопасными при назначении пациентам, принимающим варфарин.

Вортиоксетин может потенциально повышать риск кровотечений в мототерапии. Этот риск возрастает при его использовании с другими медикаментами, которые сами по себе повышают риск кровотечения, таких как НПВС, варфарин и другие антикоагулянты. Вортиоксетин метаболизируется с помощью ферментов 2Д6 и не показал влияния на МНО у пациентов, параллельно использующих варфарин.

СИОЗСН

Дулоксетин не влияет на цитохромы P450, метаболизирующие варфарин, однако отдельные case reports показывают как повышение, так и снижение эффекта варфарина.

Венлафаксин и его активный метаболит десвенлафаксин не показал значимого влияния на ферменты цитохрома Р 450, связанных с метаболизмом варфарина. Он обладает серотонинергическим эффектом в низких дозах, норадренергическим в средних дозах и дофаминергическим в высоких дозах. В ряде наблюдений отмечалось повышение уровня варфарина в плазме при добавлении венлафаксина к варфарину. Но так как данных недостаточно, эти препараты рассматриваются как имеющие низкий риск лекарственных взаимодействий с варфарином.

Левомилнаципран, новейший СИОЗСН, так же не влияет на фармакокинетику варфарина. Но как и в отношении других препаратов этой группы в инструкцию по применению внесено предупреждение о возможном повышении риска кровотечений при использовании одновременно с другими препаратами, которые вмешиваются в гемостаз (например, НПВС, аспирин, варфарин).

Атипичные антидепрессанты: бупропион, тразодон и мirtазапин.

Миртазапин метаболизируется CYP2D6, 1A2, и 3A4, но оказывает минимальное ингибиторное влияние на эти ферменты. В литературе описан случай, в котором пациент, стабильный на варфарине в дозе 10 мг в сутки (МНО между 2 и 3) в течение нескольких месяцев, и сертралине в дозе 200 мг в сутки с топираматом 100 мг дважды в сутки в течение 4 месяцев. После добавления 15 мг миртазапина в связи с нарастанием депрессивной симптоматики МНО через 2 недели был 5,9. Миртазапин считается препаратом низкого риска лекарственных взаимодействий с варфарином, но осторожность и мониторинг должен использоваться при их совместном применении.

Взаимодействие тразодона с варфарином так же расценивается как низкое, хот он может снижать число тромбоцитов и частичное тромбапластиновое время. Механизм этого неизвестен и считается не значимым.

Бупропион – ингибитор обратного захвата дофамина и норадреналина. Были описаны случаи изменений уровня протромбинового времени и/или МНО при сочетании бупропиона с варфарином.

ТЦА были доступны более 60 лет, их назначение опасно осложнениями у пациентов с сердечно-сосудистой патологией из-за их антимускаринового и хинидино подобного эффектов. Кардиотоксичность и летальность при передозировке ограничивают их использование. ТЦА потенциально повышают эффекты варфарина, но в больших дозировках, чем обычно используются. ТЦА, особенно нортриптилин и амитриптилин, повышают протромбиновое время, и этот эффекта дозо-зависим. Влияние ТЦА на метаболизм варфарина более выражено у нортриптилина. Используемые в качестве монотерапии, ТЦА не повышают риск кровотечений, но они могут повышать этот риск при сочетанном применении с варфарином из-за их влияния на метаболизм варфарина.

Данные о совместном приема ТЦА с варфарином ограничены. В экспериментах на крысах был выявлен дозо-зависимый эффект амитриптилина и нортриптилина в виде повышения протромбинового времени, что коррелировало с возрастанием периода полувыведения варфарина. Нортриптилин имел более сильный эффект на метаболизм варфарина по сравнению с амитриптилином. Однако в другом исследовании на людях при хроническом приеме антидепрессантов в терапевтических дозах не было выявлено влияния препаратов на период полувыведения варфарина. Таким образом, можно сделать вывод, что если ТЦА и влияют на метаболизм варфарина, но не в тех дозах, что обычно используются в

Все пациенты, получающие варфарин, при добавлении к их терапии антидепрессантов, должны проходить регулярное обследование на МНО. Максимальный риск у пациентов, которые уже получали варфарин до назначения антидепрессантов. Если пациенты уже были на антидепрессантах, добавление к терапии варфарина потенциальный риск будет понятен на этапе титрации дозы варфарина.

Итак, имеются ограниченные эмпирические данные о возможных лекарственных взаимодействиях варфарина и антидепрессантов. Большинство доступных данных получено или из исследований, проведенных *in-vitro*. или из отдельных case reports. Целесообразно отдавать предпочтение препаратам, имеющим более низкую степень ингибирования обратного захвата серотонина, и в минимальной степени влияющие на метаболизм варфарина.

Исходя из доступной информации сертралин и циталопрам оказывают минимальное влияние на метаболизм варфарина и имеют эмпирические данные о безопасности. В настоящее время они считаются самыми безопасными препаратами при добавлении к

варфарину. Флуоксетин и флуоксамин, напротив, имеют самый высокий риск. Остальные антидепрессанты требуют дальнейших исследований.

Пациенты, которые принимают варфарин и антидепрессанты требуется мониторинг некоторых параметров коагулограммы. Наша задача дать максимальный эффект с минимальным риском осложнений.

Мониторинг параметров ассоциированных с варфарином

Так как варфарин имеет узкий терапевтический индекс, пациентам требуется мониторинг МНО. Пациенты, которые находятся на длительной терапии варфарином со стабильным МНО могут быть наиболее подвержены влиянию присоединения к терапии антидепрессантов.

Согласно рекомендациям, пациентам, демонстрирующим стабильно терапевтический МНО, проверять МНО требуется каждые 12 недель. Если же МНО выходит за рамки терапевтических показателей, мониторирование должно осуществляться каждые 4 недели. При отклонении от показателя рекомендуется перепроверить через 1-2 недели.

Кроме этого, рекомендуется на каждом визите спрашивать пациента о питании (грейпфрут повышает риск), принимаемых препаратах.

В начале лечения требуется более частый мониторинг МНО, а так же мониторинг признаков кровотечения, особенно в первые 3 месяца терапии. Так же при изменении дозы и отмене препаратов. При этом следует знать, что препараты могут повышать риск кровотечения, не влияя на такие показатели, как МНО и ПВ у пациентов на варфарине.

Карbamазепин и фенобарбитал – индукторы изоферментов 2C9 и 3A4, и ведут к снижению МНО. Вальпроевая кислота и дисульфирам сильные ингибиторы 2C9 и связаны с повышением МНО. Валпроевая кислота так же вытесняет варфарин из связи с белками плазмы, что повышает антикоагулянтный эффект.

Так же надо учитывать, что ряд препаратов – антипсихотики, карbamазепин и валпроевая кислота могут приводить к тромбоцитопении, что так же повышает риск кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянты.

Клопидогрель с помощью фермента 2C19 превращается в активный метаболит. Ингибиторы этого изофермента, такие как флуоксетин, флуоксамин, окскарбамазепин, топирамат могут снижать эффективность клопидогреля. Лучше избегать одновременного назначения клопидогреля с препаратами, ингибиющими изофермент 2C19.
