



NACIONĀLAIS PSIHISKĀS
VESELĪBAS CENTRS



Veselības ministrija



Nacionālais veselības
dienests

**Medikamentozās terapijas un polifarmācijas
izvērtēšana iepriekš definētai pacientu grupai.
Polifarmācijas vadīšanas rekomendācijas**

Medikamentozās terapijas un polifarmācijas izvērtēšana iepriekš definētai pacientu grupai. Polifarmācijas vadīšanas rekomendācijas, 2025

Algoritma autoru kolektīvs:

Nacionālais psihiskās veselības centrs, Valsts SIA, Metodiskās vadības institūcija psihiatrijas jomā: Jeļena Vrubļevska, Liene Sīle, Linda Šeldere, Zane Egle, Deniss Ovčarenko

Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas ķīmijas katedras vadītāja, docente Inga Urtāne

Latvijas universitātes Medicīnas un dzīvības zinātņu fakultātes docente, VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca” klīniskā farmaceite Inese Sviestiņa

Nacionālais psihiskās veselības centrs, Valsts SIA, ārstes – rezidentes psihiatrijā Karīna Čerņika un Linda Līva Geldnere

VSIA “Daugavpils psihoneiroloģiskā slimnīca” ārste – rezidente psihiatrijā Jeļizaveta Ivanova

Nacionālais psihiskās veselības centrs, Valsts SIA, Finanšu departamenta ekonomiste – datu analītiķe Evita Baukerte un biznesa analītiķe Linda Barone

Algoritms saskaņots ar:

Nacionālais psihiskās veselības centrs, Valsts SIA

Iveta Ķiece, Beāte Šternberga, Anita Daiga Priežkalna

VSIA “Slimnīca “Ģintermuiža””

Artūrs Blekte

VSIA “Piejūras slimnīca”

Evija Siliņa

VSIA “Daugavpils psihoneiroloģiskā slimnīca”

Sarmīte Ķikuste, Reinis Joksts

VSIA “Strenču psihoneiroloģiskā slimnīca”

Maija Ancverīņa, Inga Bauska

Latvijas Psihiatru asociācija

Māris Taube, Elmārs Tērauds

Pateicamies visu kolēģu zināšanām, profesionalitātei un iesaistei!



ĢINTERMUIŽA



STRENCŪ
PSIHONEIROLOĢISKĀ
SLIMNĪCA

**Pārpublicēšanas un citēšanas gadījumā atsauce obligāta!*

SATURA RĀDĪTĀJS

Saīsinājumi un definīcijas	4
Ievads	6
1. Polifarmācijas aktualitāte psihiatrijas jomā	8
2. Mijiedarbību veidi un izpausmes	9
3. Zāļu nozīmēšanas kaskādes	12
4. Praktiski aspekti dažādu medikamentu grupu nozīmēšanā.....	13
4.1. Antipsihotiskie līdzekļi	14
4.2. Benzodiazepīni	17
4.3. Garstāvokļa stabilizatori (antikonvulsanti)	18
4.4. Psihotropo līdzekļu savstarpējā mijiedarbība un mijiedarbība ar citiem, tajā skaitā bezrecepšu, medikamentiem	19
4.5. Smēķēšanas ietekme.....	23
4.6. Mijiedarbība ar ēdienu	25
4.7. Atsevišķi ziņojumi ar retām blakusparādībām polifarmācijas gadījumos	27
5. Polifarmācijas izpēte pacientiem ar medicīniska rakstura piespiedu līdzekli.....	30
5.1. Pacientu kopas raksturojums	31
5.2. Medikamentozās terapijas un polifarmācijas izvērtēšana definētajai pacientu kopai.....	33
5.3. Medikamentozās terapijas izmaksu izpēte definētajai pacientu kopai.....	37
6. Literatūrā identificētas un praktiskas rekomendācijas polifarmācijas vadīšanai	42
7. Identificētie uzdevumi turpmākam darbam Latvijas veselības aprūpes sistēmā	49
Pielikumi	51
1.pielikums “Psihotropo medikamentu mijiedarbības”	51
2.pielikums “Haloperidola mijiedarbība ar citiem psihotropiem medikamentiem”.....	56
3.pielikums “Otrās paaudzes APL: mijiedarbības un riski”	61
4.pielikums “Pirmās paaudzes APL: mijiedarbības un riski”	62
5.pielikums “Glāzgovas antipsihotisko līdzekļu blakusparādību noteikšanas skala”	63
Izmantotās literatūras saraksts	66

SAĪSINĀJUMI UN DEFINĪCIJAS

Afinitāte – vielas īpašība veidot savienojumu ar citu vielu (Tēzaurs, 2025)

Antacīds – viela, kas saista, neitralizē skābes (Tēzaurs, 2025); medikamenti kuņģa skābes neitralizēšanai

Antiholīnērgiskie līdzekļi – vielas, kas nomācoši ietekmē parasimpātisko nervu sistēmu (Tēzaurs, 2025)

APL – antipsihotiskais līdzeklis

ARB – angiotensīna receptoru blokators

BDZ – benzodiazepīnu grupas trankvilizatori

BNF – Britu nacionālā formula

CNS – centrālā nervu sistēma

CYP450, CYP – citohroms-P 450 enzīmu sistēma

EKG – elektrokardiogramma

EPS – ekstrapiramidālie simptomi

FD – farmakodinamika

FK – farmakokinētika

Gerontoloģija – zinātnes nozare, kas pēta novecošanās procesus

Inhibitors – viela, kas kavē kādas ķīmiskas reakcijas norisi vai nomāc fizioloģisku norisi (Tēzaurs, 2025)

Klīrenss – kādas vielas (urīnvielas, kreatinīna, insulīna, dažu krāsvielu u. c.) izdales process no asinīm caur ekskretorisku orgānu (nierēm, aknām) (Tēzaurs, 2025)

Komorbiditāte – divu un vairāku slimību līdzās pastāvēšana

ĶMI – ķermeņa masas indekss

MAOI, MAO inhibitori – monoamīnoksidāzes inhibitori

MRPL – medicīniska rakstura piespiedu līdzeklis, ko var piemērot personām, kas izdarījušas Krimināllikumā paredzētos nodarījumus, bet sirgst ar psihiskiem traucējumiem un ir atzītas par nepieskaitāmām vai ierobežoti pieskaitāmām

NPVC – Nacionālais psihiskās veselības centrs, Valsts SIA

Polifarmācija – vienlaicīga vairāku medikamentu lietošana

Psihofarmakoloģija – farmakoloģijas nozare, kas pētī ārstniecisko vielu ietekmi uz psihi funkcijām (Tēzaurs, 2025)

SSAI – selektīvs serotonīna atpakaļsaistes inhibitors

SSNI – selektīvie serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistīšanās inhibitori

TCA – tricikliskais antidepresants

Torsades de pointes – polimorfas ventrikulāras tahikardijas veids (Cohagan & Brandis, 2023)

ZNK – zāļu nozīmēšanas kaskāde

IEVADS

Polifarmācija ir vienlaicīga vairāku medikamentu lietošana, kas ietver bezrecepšu, recepšu, kā arī tradicionālos un papildmedikamentus, ko lieto pacients (Pasaules Veselības organizācija, 2019). Šobrīd termins “polifarmācija” tiek skaidrots ļoti plaši – kā no “2 un vairāk medikamentu lietošana” tā līdz pat “11 un vairāk medikamentu lietošana”. Attiecīgi, lai gan nav vienotas definīcijas, polifarmācijas definēšanai bieži tiek izvēlēts vidējais rādītājs – “5 un vairāk medikamentu lietošana” (Masnoon et al., 2017) vai – tieši psihiatrijas kontekstā – “2 un vairāk medikamentu lietošana”. Pašreiz polifarmācijas definīcijai ir tikai kvantitatīvs raksturs un tajā netiek ņemta vērā zāļu lietošanas klīniskā atbilstība (piemēram, vairākas saslimšanas reizē) vai ierosinātās terapeitiskās shēmas atbilstība (Kingsbury et al., 2001; Kukreja et al., 2013; Karthik et al., 2024).

Neraugoties uz jauniem pētījumiem un atklājumiem psihofarmakoloģijas jomā un labāku izpratni par racionālas farmakoterapijas principiem, polifarmācijas izplatība psihiatrijā pieaug un svārstās no 13 % līdz 90 %. Pastāv gan klīniskie, gan farmakoekonomiskie faktori, kas ietekmē polifarmācijas izplatību. Lai nodrošinātu kvalitatīvu pieeju pacientu aprūpei polifarmācijas gadījumos, ir nepieciešams padziļināti izprast ietekmējošos faktoros. Samazināt neracionālu medikamentu pielietošanu var izglītošana, klīnisko vadlīniju ieviešana un algoritmu izstrāde (Kukreja et al., 2013).

Viens no galvenajiem aspektiem, ko polifarmācijas kontekstā nepieciešams izprast, ir zāļu mijiedarbības. Tas ir process, kad viena medikamenta farmakoloģiskais efekts mainās kāda cita medikamenta, augu valsts produkta, ēdiena, dzēriena vai vides faktora klātbūtnē, kas var būtiski ietekmēt sagaidīto terapeitisko efektu. Nozīmējot pacientam konkrētu medikamentu, jāņem vērā, ka pastāv ne tikai zāļu–zāļu (vai citu kopā lietotu produktu vai līdzekļu) mijiedarbības, bet arī zāles–pacients un zāles–slimība mijiedarbības. Jāatzīmē, ka dažreiz medikamentu mijiedarbības tiek mērķtiecīgi izmantotas, lai iegūtu labāko terapeitisku efektu, piemēram, kombinējot dažādus antihipertensīvos līdzekļus, var panākt izteiktāku asinsspiediena pazemināšanās efektu. Tomēr biežāk zāļu mijiedarbība palielina blakusparādību un nevēlamu reakciju risku, kas var nopietni apdraudēt pacienta veselību.

Zāļu–pacienta mijiedarbības riski ir saistīti ar pacienta vecumu, dzimumu, veselības stāvokli vai citiem faktoriem, piemēram, alerģijām, aknu vai nieru darbības traucējumiem, sirds mazspējas vai pacienta līdzestības. Zāļu–slimības mijiedarbība var rasties tad, ja nozīmētais medikaments pasliktina pacienta pamatslimības vai blakusslimību stāvokli. Tas īpaši attiecināms uz gados vecākiem pacientiem, kuriem biežāk ir vairākas hroniskas slimības. Arī pārtikas produkti un tajos esošās uzturvielas var ietekmēt medikamentu iedarbību, vai otrādi – medikaments var traucēt dažu uzturvielu absorbciju. Piemēram, fenobarbitāls un karbamazepīns veicina D vitamīna pārveidošanu neaktīvos metabolītos. Lai samazinātu mijiedarbības riskus, nepieciešamas padziļinātas zināšanas par medikamentu farmakodinamiku, farmakokinētiku un zāļu lietošanas kontrindikācijām (Masnoon, et al., 2017).

Īpaša uzmanība polifarmācijas kontekstā ir jāpievērš pacientu grupai, kam ir piemēroti medicīniska rakstura piespiedu līdzekļi (turpmāk – MRPL), kas vairāku mēnešu garumā lieto vairāk kā vienu psihotropu medikamentu, jo ilgtermiņā vairāku medikamentu mijiedarbība var veicināt vielmaiņas traucējumus, kognitīvo spēju pasliktināšanos un zāļu atkarības riska palielināšanos (Loggia et al., 2020). Pasaulē nav vienota pieeja polifarmācijas taktikā pacientiem, kas iekļauj iztrūkumu arī ārstēšanas taktikā pacientiem, kam tiek īstenots MRPL.

Šī nodevuma uzdevumi ir:

- skaidrot polifarmācijas aktualitāti psihiatrijas jomā, veicinot zinātniskajā literatūrā balstītu izpratni par mijiedarbību veidiem un izpausmēm psihiatrijas praksē,
- analizēt polifarmācijas izplatību pacientu grupā, kam ir piemēroti medicīniska rakstura piespiedu līdzekļi, tajā skaitā novērtējot šīs pacientu grupas medikamentozās terapijas izmaksas,
- balstoties uz iegūtajiem datiem, izstrādāt rekomendācijas medikamentozās terapijas uzlabošanai novērtētajā pacientu grupā un psihiatrijas jomā kopumā.

1. POLIFARMĀCIJAS AKTUALITĀTE PSIHIATRIJAS JOMĀ

Lielākoties iemesli polifarmācijas pielietošanai psihiatrijā ir nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar monoterapiju, arī komorbīdas saslimšanas. Bieži medikamentu kombinācija tiek pielietota, lai iedarbotos uz specifiskiem simptomiem, lai palielinātu terapeitisko efektivitāti – piemēram, kombinējot antipsihotiskos līdzekļus ar garastāvokļa stabilizatoriem. Tāpat ir situācijas, kad viens medikaments tiek lietots, lai mazinātu citas klases medikamenta izraisītās blakusparādības, piemēram, trazodona lietošana, lai mazinātu bupropiona izraisītu bezmiegu. Tomēr polifarmācija ievērojami palielina riskus zāļu mijiedarbībai, blakusparādībām (kā metabolā sindroma attīstības risku, Parkinsona slimības blakusparādības, paaugstinātu prolaktīna līmeni) un samazina pacientu līdzestību terapijai. Ir pētījumi, kas norāda uz augstākām ārstēšanās izmaksām polifarmācijas gadījumā, savukārt kādā pētījumā Japānā novērota kognitīvo spēju uzlabošanās, no polifarmācijas pārejot uz monoterapiju (Wijesinghe R. 2016, Palmer et al. 2022, Baldacci et al. 2023; Sneider et al., 2015).

Pētījumi psihiatrijas jomā liecina, ka pēdējo desmitgažu laikā to pacientu skaits, kas tiek ārstēti ar monoterapiju, ir samazinājies, attiecīgi palielinoties to pacientu skaitam, kas tiek ārstēti ar polifarmāciju. Pētījumos, kas veikti pirms 1980. gada, tika ziņots par monoterapiju 48 % pacientu, pētījumos no 1981. līdz 1990. gadam – 31 %, bet pētījumos no 1991. līdz 2000. gadam – tikai 20 % pacientu (Kukreja et al., 2013).

Tāpat literatūras dati liecina, ka pēdējos gados novērojams izrakstīto psihotropo medikamentu skaita pieaugums. Turklāt līdztekus pieaugošajai psihotropo medikamentu izmantošanai ir novērojamas būtiskas atšķirības tajā, kā medikamentus izraksta primārās veselības aprūpes sniedzēji un psihiatri. Kā iepriekš minēts, pacienti nereti cieš no vairākām blakus saslimšanām, kurām nepieciešama medikamentozā korekcija, kas, savukārt, rada paaugstinātu klīniski nozīmīgas zāļu mijiedarbības risku. Lai gan dzīvībai bīstama zāļu mijiedarbība ir reta, tomēr klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, kas var ietekmēt zāļu iedarbību vai radīt nopietnas blakusparādības, ir biežāk sastopama un var ietekmēt ilgtermiņa rezultātus. Tieši tādēļ padziļināta izpratne par klīniski nozīmīgu psihotropo zāļu mijiedarbību var palīdzēt sasniegt optimālus terapeitiskos rezultātus (English et al., 2015).

Pētot literatūru par monoterapeitisku un polifarmācijas pieeju, Lotscher et al. 2010. gadā veiktajā pētījumā (kurā tika veikts abu pieeju salīdzinājums gan stacionārajā ārstēšanas etapā, gan ambulatorajā ārstēšanas etapā), tika secināts, ka pirmo divu nedēļu laikā uzlabojums sasniegts vienlīdzīgā apmērā monoterapijas un polifarmācijas taktikām. Atšķirības novērotas pēcāk, kad, pēc sākotnējās uzlabošanās, to pacientu īpatsvars, kuri “iestrēga” atveseļošanās procesā, bija ievērojami lielāks polifarmācijas modeļa pacientu vidū. Pētījuma rezultāti neuzrādīja polifarmācijas modeļa priekšrocības salīdzinājumā ar monoterapiju. Gan šajā Lotscher et al. pētījumā, gan Stassen et al. 2019. gada pētījumā tika secināts, ka polifarmācijas pieeja bija šķietami saistīta galvenokārt ar atbildīgo ārstu – psihiatru un daudz mazāk ar pacienta slimības smaguma pakāpi, pacientu simptomiem, diagnozēm, iepriekšējo anamnēzi, slimības smaguma pakāpi vai ciešanu pakāpi pirms terapijas uzsākšanas (Lotscher et al., 2010; Stassen et al., 2019).

Atsevišķā metaregresijas un sistēmiskajā pārskatā 2013. gadā secināts, ka antipsihotisko līdzekļu polifarmācija ir saistīta ar tādiem faktoriem kā pacienta ārstēšanās stacionārā, ar pirmās paaudzes antipsihotisko līdzekļu (turpmāk – APL) un antiholīnērgisko līdzekļu lietošanu, ar īsāku novērošanas laiku un mazāku antidepresantu lietošanu. Šī pārskata diskusijas sadaļā izteikta doma, ka biežā pirmās un otrās paaudzes APL kombinēšana varētu būt skaidrojama ar pārliecību, ka tā būs iespējams gūt labākus ārstēšanas rezultātus, ņemot vērā otrās paaudzes APL farmakodinamisko profilu daudzveidību un to mazāk izteikto dopamīna afinitāti, salīdzinot ar augstas iedarbības pirmās paaudzes APL (Gallego et al., 2013).

Kopumā secināms, ka polifarmācija psihiatrijas jomā ir aktuāla un komplicēta tēma. Ir neiespējami definēt, kas (kāda) ir adekvāta psihotropo zāļu izrakstīšana, jo terapijas atbilstību un racionalitāti ietekmē gan farmakoloģiskie, un klīniskie, gan sociālie un ekonomiskie faktori. Tieši tādēļ medicīnas personāla zināšanām ir izšķiroša loma, nozīmējot un pārraugot medikamentozo terapiju.

2. MIJIEDARBĪBU VEIDI UN IZPAUSMES

Lai klīniskajā praksē optimizētu ārstēšanas rezultātus, būtiski ir izprast psihiatrijā pielietoto medikamentu mijiedarbību, jo zināšanas par to palīdz klīnicistam pareizas devas izvēlē, ārstēšanas plāna izstrādē (lietošanas intervāli,

terapijas ilgums, terapijas pārtraukšana, mijiedarbība ar citām zālēm), kā arī potenciāli samazina iespējamo blakusparādību rašanās risku un ietekmē medikamentozās terapijas ilgtermiņa iznākumu (Wijesinghe R. 2016, Palmer et al. 2022, Baldacci et al. 2023). Medikamentu darbību un mijiedarbību iespējams iedalīt četros veidos: farmakokinētika (turpmāk – FK), farmakodinamika (turpmāk – FD), idiosinkrātiska un jaukta tipa mijiedarbība.

Ar terminu “farmakokinētika” saprot to, kā organisms mijiedarbojas, tostarp absorbē, izplata, pārstrādā un izvada medikamentus, tiem nonākot iekšējā vidē, kas tiešā veidā ietekmē medikamentu efektivitātes un drošības profilus; farmakokinētika skaidro izmaiņas zāļu koncentrācijas līmenī asinīs, audos vai abos, kas rodas zāļu mijiedarbības rezultātā. Viens no FK mērķiem ir medikamentu pussabrukšanas periodu un aktīvo metabolītu veidošanās izpēti, kas parāda zāļu iedarbības ilgumu organismā un nosaka to lietošanas kārtību.

Farmakodinamika izprotama kā farmakoloģiskās iedarbības izmaiņas, kas rodas mijiedarbības rezultātā vienādās vai savstarpēji saistītās bioloģiski aktīvajās vietās. FD skaidro to, kā medikaments ietekmē organisma iekšējos procesus jeb izsauc atbildes reakciju, piemēram, radot izmaiņas receptoru līmenī un neirotransmiteru darbībā. Tam ir ietekme uz terapeitisko efektu un blakusparādību profilu.

Jaukta tipa mijiedarbība izprotama kā zāļu līmeņa izmaiņas asinīs un farmakoloģiskā iedarbība, ko izraisa kā FK, tā arī FD mijiedarbība. Savukārt idiosinkrātiska mijiedarbība izprotama kā sporādiska mijiedarbība starp zālēm, kas pašlaik nav izskaidrojama ar zināmajām farmakokinētiskajām vai farmakodinamiskajām īpašībām (Alpert & Mischoulon, 2025; Tuntland et al. 2014; Grogan & Preuss, 2023).

Ir svarīgi, ka vairāki faktori ietekmē medikamentu FK un FD. Piemēram, jāņem vērā aknu funkcija, kas saistīta ar aknu šūnās atrodamā enzīma citohroma P450 darbību, kurš metabolizē līdz pat 90 % no esošiem medikamentiem (Lynch & Price 2007, Deodhar et al. 2020). Ja pacientam ir jebkādas izcelsmes aknu darbības traucējumi, var būt traucēta medikamentu FK un FD, izraisot spēcīgāku, toksiskāku iedarbību uz organismu, vielai ilgāk izvadoties no organisma (Klotz 2009, Deodhar et al. 2020).

Pēc 2023. gadā publicēta sistemātiska populācijas farmakokinētikas pētījumu pārskata datiem par nozīmīgajiem olanzapīna farmakokinētikas

prognozētājiem atklājās, ka minētas psihotropās vielas farmakokinētika bija atkarīga no dzimuma un smēķēšanas – vīriešiem un cilvēkiem, kuri smēķē, olanzapīns organismā metabolizējās un izvadījās ātrāk nekā sievietēm un cilvēkiem bez šī kaitīga ieraduma (Mao et al., 2023). Tas var liecināt par to, ka augstāk minētajai grupai var būt nepieciešama lielāka olanzapīna deva, lai sasniegtu to pašu terapeitisko efektu kā sievietēm un nesmēķētājiem.

Svarīgi atcerēties, ka zāles mijiedarbojas arī savā starpā, pacientam saņemot kombinēto terapiju, un ir iespējama kā sinerģiska (pastiprinoša), tā arī antagonistiska (pavājinoša) iedarbība. Ja pacients vienlaikus saņem vairākus medikamentus un tie piesaistās pie viena un tā paša enzīma biotransformācijas laikā, tas var traucēt abu medikamentu darbību, vienam sasaistoties ar enzīmu un pārstrādājoties un otram uzkrājoties asinīs. Šī mijiedarbība var izraisīt spēcīgāku iedarbību un palielināt blakusparādību rašanās riskus. Šāda mijiedarbība ir novērota, piemēram, duloksetīnam un teofilīnam, abiem esot enzīma CYP 1A2 substrātiem. Duloksetīns, kā spēcīgāks substrāts, palēnina teofilīna izvades laiku, palielinot tā līmeni plazmā, kas var izraisīt blakusparādības kā slikta dūša vai galvassāpes (Deodhar et al., 2020). Bīstamas blakusparādības kā kardiotoksicitāte un antiholīnerģiski simptomi var tikt novēroti selektīva serotonīna atpakaļsaistes inhibitora (turpmāk – SSAI) paroksetīna mijiedarbībā ar triciklisku antidepresantu (turpmāk – TCA) nortriptilīnu – paroksetīns inhibē CYP 2D6 enzīma darbību (Chen et al., 2017), kas savukārt metabolizē nortriptilīnu, tādā veidā paaugstinot TCA līmeni plazmā (Deodhar et al., 2020). Līdzīgs mijiedarbības mehānisms ir novērots starp fluoksetīnu (SSAI) un amitriptilīnu (TCA) (Deodhar et al., 2021). Ir jāizvairās arī no SSAI lietošanas kopā ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI), kas mijiedarbojoties stipri paaugstina serotonīna līmeni, radot dzīvībai bīstama stāvokļa – serotonīna sindroma – rašanās risku (Volpi-Abadie et al., 2013).

Pievēršoties antipsihotiskajiem līdzekļiem (turpmāk – APL), otrās paaudzes APL risperidona metabolisms ir arī cieši saistīts ar enzīma CYP 2D6 darbību – pavājināta enzīma funkcija var novest pie blakusparādībām kā akatīzija, sedācija, distonija un paaugstināts prolaktīna līmenis serumā (Zhang et al., 2020). Terapijā vienlaikus lietojot otrās paaudzes APL klozapīnu ar pretkrampju līdzekli karbamazepīnu, ir jāseko līdzi pacienta asins ainai – abi medikamenti supresē kaulu smadzeņu darbību un var izraisīt kritisku medicīnisko stāvokli – agranulocitozi, rezultātā paaugstinot pacienta uzņēmību pret nopietnām, smagi norītošām

infekcijām (Alalawi et al., 2024). Dažu APL blakusparādība ir QT intervāla pagarinājums, kas ierobežo to lietošanu kopā ar citiem psihotropiem vai somatiska profila medikamentiem ar to pašu efektu – jābūt piesardzīgiem, piemēram, tipiska APL haloperidola lietošanā kopā ar SSAI citalopramu (Nosè et al., 2016), kā arī atipiska APL ziprazidona lietošanā kopā ar makrolīdu grupas antibiotiku eritromicīnu (Waleekhachonloet et al., 2019). Ir būtiski terapijā vienlaikus nelietot benzodiazepīnu grupas preparātus un opioīdus, jo tas potenciāli var izraisīt smagu elpošanas sistēmas nomākumu, komu un nāvi (Jones & McAninch, 2015).

3. ZĀĻU NOZĪMĒŠANAS KASKĀDES

Zāļu nozīmēšanas kaskāde (turpmāk – ZNK) ir vērojama tad, kad jaunas zāles tiek nozīmētas iepriekš nozīmēto zāļu blakņu ārstēšanai. Atkarībā no tā, vai šo zāļu blakni atpazīst vai neatpazīst un uzskata par jaunu medicīnisku stāvokli, nevis zāļu blakni, ZNK var apzīmēt šādi:

Apzīmējums	Definīcija
Apzināta ZNK	Notikumu secība, kas sākas ar atpazītu zāļu blakni, kuras ārstēšanai nākamās zāles ir apzināti nozīmētas
Neapzināta ZNK	Notikumu secība, kas sākas ar neatpazītu zāļu blakni. Blakne tiek interpretēta kā jauns klīniskais stāvoklis (vai esošā stāvokļa pasliktināšanās), un jaunas zāles tiek nozīmētas šī “jaunā” stāvokļa ārstēšanai
Atbilstoša ZNK	Ieguvumi no ZKN atsver riskus . Tas ir balstīts labākajos pieejamajos pierādījumos. Atbilstošas ZKN vienmēr ir apzinātas
Problemātiska ZNK	Ieguvumi no ZNK neatsver riskus . Šādas ZNK var būt apzinātas vai problemātiskas
Nepieciešama ZNK	Relatīvais ieguvums ir tik liels, ka zāļu neizrakstīšana būtu pretrunā ar atbilstošu ārstēšanu

(Duerden M. et al., 2013)

ZNK piemēri:

Zāles A	Simptoms	Zāles B
Beta blokatori (C07A)	Depresija	Antidepresanti (N06A)
Gabapentīns, pregabalīns (N03AX)	Perifēra tūska	Diurētiķi (C03)
Hlorpromazīns, risperidons, levomepromazīns, sulpirīds, diazepam, benzodiazepīna atvasinājumi	Urīna nesaturēšana u.c.	Oksibutinīns (G04BD04)
Amitriptilīns	Apziņas samazināšanās	Donepezils

Opioīdi, antidepressanti	Aizcietējumi	Zāles pret aizcietējumiem (A06A)
Kofeīns	Bezmiegs	Lorazepāms
Lorazepāms	Miegainība no rīta	Kofeīns
Antipsihotiskie līdzekļi (N05) – dažādi: amisulpirīds, haloperidols, kvetiapīns, olanzapīns	Ekstrapiramidālie simptomi	Pretparkinsonisma zāles (N04)
Litijs (G04BD04)	Tremors	Pretparkinsonisma zāles (N04)

(Adaptēts no: Kwan et al., 2014; Kalisch et al., 2011; Dreischulte et al., 2022; Adrien et al., 2023)

Būtiski ir tas, vai ZKN tiek atpazīta un nākamo zāļu nozīmēšana ir notikusi, izvērtējot ieguvumus un riskus, kā tas varētu būt, piemēram, opioīdu radīto aizcietējumu gadījumā, kur, ja šāda terapija ir jāturpina un nav iespējams samazināt devas, izvēlēties kādas citas farmakoloģiskās grupas zāles un aizcietējumi ir pacientam apgrūtinājoši, tad šāda terapija uzskatāma par apzinātu un atbilstošu ZNK. Savukārt kofeīna radīta bezmiega ārstēšanai lorazepāma nozīmēšana varētu būt diskutabla, jo ir arī nefarmakoloģiskas metodes bezmiega problēmas risināšanai. Turklāt šādām ZNK ir lielāks nevēlamas mijiedarbības risks.

4. PRAKTISKI ASPEKTI DAŽĀDU MEDIKAMENTU GRUPU NOZĪMĒŠANĀ

Zāļu–zāļu mijiedarbība ir izaicinošs jautājums jebkurā no medicīnas specialitātēm, tostarp psihiatrijas jomā, kur pacienti bieži vien saņem vairākus medikamentus vienlaikus, lai pārvaldītu kompleksus veselības stāvokļus. Ir rūpīgi jāapsver medikamentu mijiedarbības, blakusparādību profilus un jābūt nodrošinātai individuālai pieejai katram no pacientiem, lai optimizētu viņu drošību, ārstēšanas rezultātus un ilgtermiņa veselību. Tālāk šajā sadaļā apkopoti praktiski aspekti par dažādu medikamentu grupu lietošanu un gan zāļu–zāļu mijiedarbību, gan pārtikas produktu un smēķēšanas ietekmi, kas var būt noderīgi klīniskajā darbā.

Tālāk apkopotās informācijas izpratnei, būtiski zināt, ka citohroma P 450 (CYP450) enzīmi ir ārkārtīgi nozīmīgi medikamentu metabolismā. Tie ir liela cilvēka organisma enzīmu sistēma, kas, darbojoties kopā ar P-glikoproteīnu, atbild ne tikai par medikamentu, bet arī par ksenobiotiķu (jebkura organismam sveša viela

vai savienojums) metabolismu. Lai gan ir atklātas vairāk nekā piecdesmit CYP450 izoformas (izoenzīmi), tikai dažas no tām (CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 3A4 u.c.) piedalās biežāk lietoto zāļu metabolismā. CYP enzīmi cilvēka organismā ir gandrīz visos audos, taču vislielākā to koncentrācija ir aknu šūnu endoplazmatiskajā tīklā, kā arī gremošanas traktā. Piemēram, CYP 3A4 ir tievo zarnu gļotādā. Tas nozīmē, ka zāles, kas ir šīs izoformas zāļu substrāts, ir pakļautas metabolizācijai, jau uzsūcoties zarnās, kā arī izejot cauri aknām. Zāļu pārveidē liela nozīme ir aknām, to enzīmiem. Katram CYP enzīmam ir noteikti substrāti, ko tie spēj metabolizēt, taču viens substrāts var metabolizēties ar vairāku CYP enzīmu palīdzību. Vairāki antidepressanti, antipsihotiskie, prettrauksmes un miega līdzekļi ir CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 2B6 substrāti. Gadījumos, kad līdztekus nozīmē divus medikamentus, kas ir kāda enzīma substrāti, šie medikamenti sāk konkurēt par piesaistīšanās vietu pie enzīma. Rezultātā viena vai pat abu medikamentu metabolisms var aizkavēties un šā medikamenta līmenis plazmā var paaugstināties. Savukārt tas var izraisīt dažādas klīniskas izpausmes – no ikdienišķām, pierastām konkrētā medikamenta blaknēm līdz nopietnām blakusparādībām. Tam īpaši jāpievērš uzmanība, nozīmējot medikamentus ar šauru terapeitiskās darbības spektru (Iznovs, Tērauds et al., 2012; Sviestiņa, 2016).

Ar inhibīciju izprotama darbības kavēšana, kādas funkcijas nomākšana, savukārt, ar indukciju – darbības pastiprināšana, kādas funkcijas ierosināšana (Tēzaurs, 2025).

Plašāks apkopojums par psihotropo medikamentu mijiedarbībām, to izpausmēm un ieteicamo rīcību pievienots šī materiāla 1.pielikumā “Psihotropo medikamentu mijiedarbības” (pielikums izstrādāts, veicot “Synbase” platformā pieejamo datu izpēti). Papildus, ņemot vērā plašo haloperidola pielietojumu klīniskajā praksē, tajā skaitā tieši pacientiem ar nozīmētu MRPL, šī materiāla 2.pielikumā “Haloperidola mijiedarbība ar citiem psihotropiem medikamentiem” detalizētāk aprakstīta tieši haloperidola mijiedarbība ar citiem psihotropiem medikamentiem (pielikums izstrādāts, veicot “Synbase” un “UpToDate” platformās pieejamo datu izpēti).

4.1. ANTIPSIHOTISKIE LĪDZEKĻI

APL parasti ātri, bet neregulāri uzsūcas no kuņģa–zarnu traktā pēc perorālas lietošanas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot 30 minūšu līdz 6 stundu

laikā. Intramuskulārai un intravenozai ievadīšanai novērojama gandrīz līdzvērtīga absorbcija, intravenozajai saglabājot visaugstāko absorbcijas spēju. APL ir izteikti lipofili un ātri izplatās organisma audos. Lielākā daļa APL saistās ar olbaltumvielām asinsritē – aptuveni 90 % līdz 98 %, bet ir atsevišķi izņēmumi, piemēram, paliperidons un kvetiapīns, kas saistās ar olbaltumvielām tikai daļēji. Parasti tiek pakļauti pirmā loka aknu metabolismam, kas samazina to sistēmisko biopieejamību, ja tiek lietoti perorāli. APL pussabrukšanas periods ir aptuveni no 20 līdz 40 stundām. Ar atsevišķiem izņēmumiem, piemēram, haloperidola, karipiprazīna un aripiprazola pusizvades periodi var pārsniegt pat 90 stundas.

APL iedalāmi vairākos veidos, piemēram, zemākas un augstākas potences iedarbības, tipiskajos un atipiskajos. Vājākas iedarbības APL, piemēram, hlorpromazīnam, tioridazīnam un klozapīnam, piemīt vislielākā antiholīnērgiskā, antihistamīna un α 1-adrenergiskā antagonistiskā iedarbība, savukārt spēcīgākas iedarbības APL, piemēram, haloperidols un trifluoperazīns, ir biežāk saistīti ar ekstrapiramidālo simptomu (turpmāk – EPS) sastopamību, tostarp akatīziju, distoniju un parkinsonismu. Arī tipiskie APL biežāk saistāmi ar EPS risku. Atipiskajiem APL parasti ir afinitāte pret vairākiem receptoriem, piemēram, antagonisms pret dopamīna D1-4 receptoriem, serotonīna 5-HT₁, 5-HT₅ un 5-HT₂ receptoriem, α 1 un α 2-adrenergiskajiem receptoriem, H₁ un holīnērgiskajiem muskarīna receptoriem. Savukārt klozapīnam un olanzapīnam ir ievērojami lielāka afinitāte pret muskarīna receptoriem, salīdzinot ar citiem atipiskajiem APL, bet aripiprazols ir daļējs D₂ receptora agonists. Atipisko APL farmakoloģiskais profils parasti ir saistīts ar zemāku EPS risku, bet plašais receptoru aktivitāšu diapazons rada arī risku lielākai farmakodinamiskai mijiedarbībai. Daži atipiskie APL var izraisīt ievērojamu hipotensiju, ja tos kombinē ar vazodilatatoriem vai antihipertensīviem līdzekļiem, kas saistīti ar α 1-adrenergisko blokādi. Hipotensija var rasties arī tad, ja zemas iedarbības APL un atipiskie antidepresanti tiek kombinēti ar tricikliskajiem antidepresantiem un MAOI antidepresantiem. Savukārt paradoksāla hipotensija var attīstīties, ja adrenalīnu lieto kopā ar zemas iedarbības APL. Līdzīga iedarbība var rasties, ja pacientam ar feohromocitomu tiek ievadīts zemas iedarbības APL. Visbeidzot hipotensija var attīstīties, ja zemas iedarbības antipsihotiskie līdzekļi tiek lietoti kombinācijā ar dažādiem anestēzijas līdzekļiem (Alpert & Mischoulon, 2025; Stahl, 2021).

Šī materiāla 3.pielikumā “Otrās paaudzes APL: mijiedarbības un riski” un 4.pielikumā “Pirmās paaudzes APL: mijiedarbības un riski” atspoguļoti klīniskajā praksē izmantoti antipsihotiskie līdzekļi, to metabolismā iesaistītie citohroma P450 enzīmi, mijiedarbība un ietekme uz dažādām sistēmām, kas ļauj salīdzināt antipsihotiskos līdzekļus pēc šādiem parametriem: metabolisms un enzīmu ģenētisko variāciju iespējamā ietekme, iespējama iedarbība uz histamīna receptoriem (var veicināt sedatīvu efektu), QT intervāla pagarināšanās risks (var veicināt dzīvībai bīstamas aritmijas rašanos predisponētiem indivīdiem), iespējamā zāļu mijiedarbība un ekstrapiramidālo traucējumu risks, īpaši ilgstošas terapijas gadījumā.

Vērts paturēt prātā:

1. Vienlaicīga kofeīna (kāfija, tēja, enerģijas dzērieni, kola) un APL lietošana (vidēji 400–1000mg/dienā) – kavē klozapīna (arī citu APL – CYP450 1A2) metabolismu. Rekomendēta devas pielāgošana atkarībā no pacienta kofeīna patēriņa ikdienā (Spina & De Leon, 2006; Leon, 2004; Wasik A., 2019);
2. Vienlaicīga vitamīnu, uzturvielu un APL lietošana: B grupas vitamīni mazina psihiskos simptomus, savukārt antioksidantu vitamīniem, inozitolam vai uztura minerālvielām nav kopējas ietekmes uz psihiskajiem simptomiem; Omega-3 mazina oksidatīvo stresu, mazina iekaisumu, uzlabo mielinizāciju, maina šūnu membrānu īpašības un ietekmē dopamīna un glutamāta ceļus (Firth, et al., 2017; Frajerma, et al., 2021; Balanzá–Martínez, 2017);
3. Vienlaicīga APL un alkohola lietošana – palielina sedatīvo efektu, inhibē CYP450 3A4 darbību. Līdzīgs efekts gados veciem cilvēkiem, kas lieto APL – rekomendēts terapiju uzsākt ar mazāku devu, pakāpeniski to kāpinot (Alpert & Mischoulon, 2025; Wasik A., 2019);
4. Vienlaicīga APL un karbamazepīna lietošana samazina APL līmeni plazmā par 50 %; savukārt klozapīna un karbamazepīna vienlaicīga lietošana palielina mielosupresijas risku. Okskarbamazepīns var palielināt APL metabolisma ātrumu (Desai et al., 2012);
5. Naktssveces eļļas vienlaicīga lietošana kopā ar fenotiazīdiem var samazināt to iedarbību (LIJMC, 2002);
6. Vienlaicīga APL un pretsāpju līdzekļu lietošana – (UGT) inhibē APL darbību (Wasik A., 2019).

4.2. BENZODIAZEPĪNI

Benzodiazepīni (turpmāk – BDZ) iedarbojoties uz benzodiazepīnu receptoriem centrālajā nervu sistēmā (turpmāk – CNS) rada gan anksiolītiskas, gan nomierinošas, gan muskuļus relaksējošas un pretkrampju darbības īpašības. Farmakodinamiski un farmakokinētiski apskatot BDZ – lielākā daļa no BDZ labi uzsūcas kuņģa-zarnu traktā, it īpaši tukšā dūšā, sasniedzot maksimālo plazmas koncentrāciju 1 līdz 3 stundu laikā. Diazepāms, piemēram, savu maksimālo plazmas koncentrāciju sasniedz ātrāk nekā citi BDZ. Visātrāk BDZ darbības efekta sākumu novēro tieši intravenozās ievades laikā. Pussabrukšanas periods atkarīgs no BDZ un ir variabls. BDZ izmantošanu akūtās situācijās ietekmē BDZ lietošanas paradumi – BDZ regulāri lietojošiem pacientiem atkārtota medikamenta ievade nav vairs īsas darbības, bet gan garas darbības. Benzodiazepīni ir ļoti lipofīli un viegli izplatās CNS un audos. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām svārstās no aptuveni 70 % līdz 99 %. Viena no visbiežāk sastopamajām un klīniski nozīmīgākajām mijiedarbībām novērojama, BDZ grupas preparātus lietojot vienlaicīgi ar barbituriātiem, narkotiskām vielām vai etanolu – tas palielina CNS nomācošo darbību, kas var radīt ne vien pārmērīgu sedāciju, bet arī kognitīvus, psihomotoriskus traucējumus un elpošanas nomākumu. Farmakokinētiski BDZ absorbcijas ātrumu ietekmē antacīdu un pārtikas klātbūtne kuņģa-zarnu traktā. Savukārt samazināt oksidatīvi metabolizēto BDZ līmeni var karbamazepīns, fenobarbitāls un rifampīns. Turpretī potenciālie CYP450 3A4 inhibitori, piemēram, makrolīdu antibiotikas, pretsēnīšu līdzekļi, antidepresants nefazodons, fluvoksamīns un cimetidīns, var būt saistīti ar samazinātu klīrensu un līdz ar to paaugstinātu triazolobenzodiazepīnu, kā arī nebenzodiazepīnu sedatīvu-miega līdzekļu (piemēram, zolpidema, zaleplona un eszopiklona) līmeni, kas tiek metabolizēti šajā ceļā. Diazepāma metabolisms daļēji ir atkarīgs no CYP450 2C19. Ir ziņojumi par diazepāma klīrensa palēnināšanos, lietojot vienlaikus dažādus līdzekļus, piemēram, fluoksetīnu, sertralīnu, propranololu, metoprololu, omeprazolu, disulfirāmu, zemas devas estrogēnu saturošus perorālos kontracepcijas līdzekļus un izoniazīdu (Alpert & Mischoulon, 2025; Bounds & Patel, 2024).

Vērts paturēt prātā:

1. Ja uzsākta antivirālā vai antibakteriālā terapija (piemēram, klaritromicīns) – jānovēro efekts uz CNS, BDZ devu samazinot par 50 % (English et al., 2015);

2. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem – pussabrukšanas periods pagarināts, līdz ar to medikamentu iedarbība ir ilgstošāka (Bounds & Patel, 2024);
3. UGT induktori, piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns un rifampīns, var inducēt BDZ metabolismu un samazināt efektivitāti (Bounds & Patel, 2024);
4. Baldriānu, Kava Kava jeb Kava vienlaicīga lietošana kopā ar BDZ var pastiprināt sedatīvo efektu (LIJMC, 2002);
5. Divšķautņu asinszāles un BDZ vienlaicīga ilgstoša lietošana var samazināt BDZ koncentrāciju plazmā, bet neietekmē BDZ farmakodinamisko efektu (Kawaguchi et al., 2004);
6. Alus un garšaugu (pētersīļi, timiāns, selerijas sakne) vienlaicīga lietošana ar BDZ (CYP450 3A4) inhibē BDZ darbību (Wasik A., 2019).

4.3. GARSTĀVOKĻA STABILIZATORI (ANTI-KONVULSANTI)

Ņemot vērā garstāvokļa stabilizatoru variabilitāti grupas ietvaros, tos ir ieteicamāk izskatīt individuāli. Viens no bieži lietotiem garstāvokļa stabilizatoriem ir valproiskābe. Tā 80–95 % apmērā saistās ar olbaltumvielām un ātri metabolizējas galvenokārt aknās, līdz ar to pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un aknu bojājumiem izvade no organisma var būt traucēta. Pussabrukšanas laiks ir aptuveni 8 stundas. Potenciāli palielina vienlaikus lietoto aknās metabolizēto zāļu līmeni, īpaši lamotrigīnu, kā arī atsevišķus tricikliskos antidepresantus.

Cits bieži lietots garstāvokļa stabilizators ir karbamazepīns. Tas 60–85 % apmērā saistās ar olbaltumvielām, slikti šķīst kuņģa-zarnu traktā, un līdz pat 25 % no lietotās karbamazepīna devas izdalās neizmainītā veidā ar izkārnījumiem. Karbamazepīns, spēcīgs aknu metabolisma induktors, var arī inducēt savu metabolismu, tāpēc pussabrukšanas periods vairāku nedēļu laikā var samazināties no 18–55 stundām līdz 5–20 stundām, saniedzot plato 3–5 nedēļu laikā. Mijiedarbības biežāk saistītas ar karbamazepīna farmakokinētisko mehānismu.

Karbamazepīns inducē dažādu medikamentu metabolismu, līdz ar to pazemina to līmeni plazmā un var potenciāli izraisīt simptomu recidīvu vai terapeitiskās iedarbības zudumu. Pieejama arī informācija par medikamentiem, kas kavē karbamazepīna metabolismu, piemēram, makrolīdu antibiotikas, kalcija kanālu blokatori (Alpert & Mischoulon, 2025).

Vērts paturēt prātā:

1. Vienlaicīga valproiskābes un karbamazepīna lietošana palielina karbamazepīna neirotoksicitātes risku, savukārt samazina valproiskābes līmeni plazmā (Alpert & Mischoulon, 2025);
2. Vienlaicīga perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana kopā ar valproiskābi samazina valproiskābes līmeni plazmā, attiecīgi nepieciešams uzraudzīt valproiskābes iedarbību un pielāgot devu pēc nepieciešamības (Alpert & Mischoulon, 2025);
3. Aspirīns un citi salicilāti var ietekmēt valproiskābes saistīšanos ar olbaltumvielām, tādējādi palielinot brīvo frakciju, kas var palielināt valproāta toksicitātes risku, pat ja kopējais seruma līmenis nemainās (Alpert & Mischoulon, 2025);
4. Valproiskābe (CYP450 2C9) inhibē varfarīna, sartānu grupas medikamentu, glipizīda darbību, kas rūpīgi jāņem vērā pacientiem ar somatiskajām blakusaslimšanām;
5. Karbamazepīns (CYP450 2C9) inducē varfarīna, sartānu grupas medikamentu, glipizīda darbību, kas rūpīgi jāņem vērā pacientiem ar somatiskajām blakusaslimšanām. Rekomendēta INR (*International Normalised Ratio* – rādītājs, kurš parāda, vai medikaments ir sašķidrinājis asinis vajadzīgajā pakāpē), PT (*Prothrombin time* – koagulācijas rādītājs) kontrole dinamikā. (English et al., 2015).

4.4. PSIHOTROPO LĪDZEKĻU SAVSTARPĒJĀ MIJIEDARBĪBA UN MIJIEDARBĪBA AR CITIEM, TAJĀ SKAITĀ BEZRECEPŠU, MEDIKAMENTIEM

Psihotropo medikamentu un aknu citohroma CYP450 enzīmu metabolisma mijiedarbība:

Aktīvā viela	Aktīvās vielas darbību inhibē	Aktīvās vielas darbību inducē
CYP450 1A2 (piemēram, klozapīns, haloperidols, olanzapīns)	fluvoksamīns, fluoksetīns, omeprazols	barbitālu grupas medikamenti, karbamazepīns
CYP450 2D6 (piemēram, haloperidols, risperidons, aripiprazols)	SSAI, selektīvie serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistīšanās inhibitori,	-

	terbinafīns, aktīvās vielas, kuras pagarina QT intervālu, piemēram, IA grupas (hinidīns un prokaīnamīds) un III grupas (dofetilīds, amiodarons, sotalols)	
CYP450 3A4 (piemēram, haloperidols)	fluvoksamīns, nefazodons, makrolīdu klases antibiotikas, antivirālie medikamenti, diltiazems, verapamils	karbamazepīns, fenobarbitāls, morfijs, topiramīds, rifampicīns, antivirālie medikamenti
UGT (glikuronoziltransferāze) (piemēram, tipiskie un atipiskie APL)	diklofenaks, valproiskābe, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi	karbamazepīns, lamotrigīns, fenobarbitāls, rifampicīns
CYP450 2C19 (piemēram, diazepāms)	fluvoksamīns, fluoksetīns, omeprazols, pretsēnīšu medikamenti	karbamazepīns, valproiskābe, fenobarbitāls, rifampicīns
CYP450 MDR1 (P-gp) (piemēram, karbamazepīns, lamotrigīns)	tipiskie un atipiskie APL, amitriptilīns, flurazepāms, klaritromicīns, ciklosporīns, verapamils	fenobarbitāls, morfijs, midazolams, nifedipīns, pretsēnīšu medikamenti
CYP450 2C9 (piemērām varfarīns, sartānu grupas medikamenti, glipizīds darbību)	valproiskābe	karbamazepīns

(Apkopots no: English et al., 2015; Wasik A., 2019)

Papildus zemāk apkopoti klīniskajā praksē noderīgi piemēri vielu vienlaicīgai lietošanai, kā arī ieteicamā rīcība šādos gadījumos (Ayano G., 2016; Dietitians Australia, 2020):

Zāles	Vienlaicīga lietošana (piemēri)	Mehānisms	Rīcība
1.paaudzes antipsihotiskie līdzekļi (fenotiazīni, haloperidols)	Fluoksetīns Fluvoksamīns	PK: CYP 2D6 inhibīcija PK: CYP 1A2 inhibīcija	Palielināts ekstrapiramidālo sīptomu risks; apsvērt haloperidola devas samazināšanu.
2.paaudzes antipsihotiskie līdzekļi (klozapīns,	Fluvoksamīns Paroksetīns, Fluoksetīns	PK: CYP 1A2 inhibīcija	Uzraudzīt klozapīna koncentrāciju; apsvērt SSAI maiņu.

olanzapīns, risperidons, kvetiapīns)	Ketokonazols	PK: CYP 2D6 inhibīcija PK: CYP 3A4 inhibīcija	Apsvērt risperidona devas samazināšanu; uzraudzīt ekstrapiramidālos simptomus. Uzraudzīt, vai nav pārāk liela ietekme uz CNS (blaknes).
	Perorālie hipoglikēmiskie un pretlipidēmiskie līdzekļi	PD: Glikozes un lipīdu izmaiņas*	Pacientiem var būt nepieciešama zāļu pievienošana vai devu palielināšana, lai ārstētu hiperglikēmiju un/vai hiperlipidēmiju.
Benzodiazepīni (BZD) (diazepāms, alprazolāms, midazolāms)	Fluvoksamīns Klaritromicīns Azolu pretsēņu līdzekļi (piemēram, klotrimazazols, mikonazols, ketokonazols)	PK: CYP 3A4 inhibīcija	Samazināt BZD devu par 50%; Uzraudzīt CNS blaknes.
	Tiazolidinedioni (Pioglitazons, Troglitazons)	PK: CYP 3A4 indutors	Apsvērt BZD devas palielināšanu; uzraudzīt efektivitāti.
Tricikliskie antidepresanti (amitriptilīns, dezipramīns)	Paroksetīns Fluoksetīns	PK: CYP 2D6 inhibīcija	Samazināt TCA devu; izvērtēt TCA zāļu līmeni asinīs; uzraudzīt CNS un kardiovaskulāros efektus.
SSRI (paroksetīns, sertralīns, citaloprams) un SNRI (duloksetīns)	MAOI	PD: Samazina serotonīna metabolismu	Uzraudzīt serotonīna sindroma risku; apsvērt 14 dienu pārtraukumu (<i>washout</i>) pirms SSAI lietošanas.
	Triptāni	PD: Serotonīna līmeņa paaugstināšanās	Uzraudzīt serotonīna sindroma risku; apsvērt iespēju izvairīties no kombinācijas.
	Hidrokodons	PK: CYP2D6 inhibīcija	Pretsāpju iedarbības samazināšanās CYP inhibīcijas dēļ. Var būt nepieciešamas palielinātas pretsāpju līdzekļa devas vai pāreja uz ne-CYP 2D6 metabolizētu pretsāpju līdzekli (piem., morfīns, oksimorfons, buprenorfīns, fentanils, metadons, hidromorfons).

Litijs	AKE inhibitori Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, Tiazīdi	PK: Nieru klirensa inhibīcija	Kontrolēt, vai neveidojas paaugstināts Li+ līmenis; apsvērt devas samazināšanu.
HMG-CoA reduktāzes inhibitori (simvastatīns)	Nefazodons Fluvoksamīns	PK: CYP3A4 inhibīcija	Novērot, vai neattīstās miopātija; apsvērt vienas vai otras vielas nelietošanu.
Varfarīns (s- izomērs, aktīvs)	Karbamazepīns	PK: CYP2C9 induktors	Uzraudzīt INR.
	Fluoksetīns, Valproiskābe	PK: CYP2C9 inhibitors	Uzraudzīt INR, protrombīnu.
Kalcija kanāla blokatori (verapamils, nicardipīns, nimodipīns)	Nefazodons, Fluvoksamīns	PK: CYP3A4 inhibitors	Apsvērt kalcija kanāla blokatoru devas samazināšanu par 50%.
COX-2 inhibitori (celekoksībs)	Paroksetīns	PK: CYP2D6 inhibitors	Uzraudzīt terapiju.
Hipoglikēmiskās zāles (glimepirīds)	Fluvoxamine	PK: CYP1A2 inhibitors	Glikozes līmeņa uzraudzība.
Klopidogrels	Fluvoksamīns Nefazodons	PK: CYP1A2 inhibīcija PK: CYP3A4 inhibīcija	Var vājināt klopidogrela darbību; uzraudzīt terapiju.

* Gan pirmās, gan otrās paaudzes (biežāk) antipsihotiskie līdzekļi var izraisīt lipīdu novirzes. Visbiežāk novērotā novirze ir triglicerīdu palielināšanās par 20-50 %, jo šīs zāles ir saistītas arī ar svara pieaugumu un paaugstinātu glikozes līmeni. Ir novērota arī augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna samazināšanās un kopējā holesterīna un zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmeņa paaugstināšanās, taču šīs lipoproteīnu izmaiņas mēdz būt nelielas, salīdzinot ar triglicerīdu palielināšanos.

Augsts risks lipīdu novirzēm no normas	
Klozapīns, Olanzapīns	Kvetiapīns, Hlorpromazīns*
Vidējs risks lipīdu novirzēm no normas	
Risperidons, Paliperidons	Iloperidons*
Mazs risks lipīdu novirzēm no normas	
Aripiprazols, Ziprazidons, Azenapīns*	Lurazidons*, Haloperidols, Perfenazīns

*Ierobežoti dati

Lietojot bezrecepšu zāles kopā ar recepšu zālēm, pastāv būtiski mijiedarbības un polifarmācijas riski, kas var ietekmēt zāļu efektivitāti un drošumu. Šāda mijiedarbība var izraisīt nevēlamas blaknes, samazināt recepšu zāļu iedarbību vai, tieši otrādi, pastiprināt to efektu līdz bīstamiem līmeņiem. Piemēri:

- Pirmās paaudzes antihistamīni (klemastīns, hloropiramīns) kombinācijā ar antipsihotikiem vai benzodiazepīniem vai TCA – antiholīnērgisko īpašību summēšanās rezultātā pieaug blakusparādību risks, piemēram, sausa mute, aizcietējumi, urīna aizture, kognitīvo funkciju traucējumi, miegainība (Wijesinghe, 2016).
- Pseidoefedrīnu, fenilefrīnu saturošie pretsaaukstēšanās līdzekļi kombinācijā ar MAO inhibitoriem – paaugstinās arteriālais asinsspiediens (hipertensīvās krīzes risks), tahikardijas attīstības risks (Edinoff et al., 2022).
- Dekstrametorfānu, hlorfeniramīnu saturošie pretsaaukstēšanās līdzekļi kombinācijā ar MAO inhibitoriem – serotonīna sindroma attīstības risks (Edinoff et al., 2022).
- Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi kombinācijā ar SSAI – pieaug gastrointestinālas asiņošanas risks, īpaši vienlaicīgi lietojot arī zemas devas aspirīnu (Loke et al., 2008); savukārt kombinācijā ar litija preparātiem – pieaug toksicitāte (Malhi et al., 2020).
- Antacīdi kombinācijā ar antipsihotiskiem līdzekļiem vai benzodiazepīniem – kavē absorbciju. Antacīdi kombinācijā ar antikonvulsantiem – samazina biopieejamību (Ogawa & Echizen, 2011).

4.5. SMĒĶĒŠANAS IETEKME

Tabakas atkarība ir visizplatītākais vielu lietošanas traucējums pieaugušajiem ar psihiatriskām saslimšanām. Tabakas atkarības izplatības rādītāji šiem pacientiem ir divas līdz četras reizes augstāki nekā vispārējā populācijā. Smēķēšana spēcīgi, negatīvi ietekmē šo pacientu paredzamo dzīves ilgumu un dzīves kvalitāti, un ir galvenais novēršamais nāves cēlonis šajā pacientu grupā – pētījumi liecina, ka pacientiem ar psihiatriskām saslimšanām dzīves ilgums ir par 5 līdz 10 gadiem īsāks kā vispārējā populācijā, savukārt cilvēkiem ar smagām psihiskām saslimšanām – pat 15 līdz 20 gadus īsāks, un viens no iemesliem samazinātam dzīves ilgumam ir tajā skaitā smēķēšana (Rüther et al., 2014; World Health Organisation, 2021). Tāpat būtiski ņemt vērā, ka smēķēšana var ietekmēt medikamentu iedarbību, tāpēc jāņem vērā, nosakot medikamentu devu.

- Citohroma P450 CYP 1A2 enzīmi metabolizē vairākas klīniski nozīmīgas zāles, piemēram, antidepresantus un antipsihotiskos līdzekļus, kā arī vairākus prokarcinogēnus (piemēram, cigaretēs esošos).
- Cigarešu smēķēšana inducē citohroma CYP 1A2 aktivitāti (izmantojot cigarešu dūmos esošās ķīmiskās vielas, piemēram, policikliskos aromātiskos ogļūdeņražus).
- Citohroms CYP 1A2 ir vienīgais izoenzīms, ko ietekmē tabaka. Cigarešu smēķēšana inducē CYP 1A2 metabolizētus līdzekļus, piemēram, antidepresantus (amitriptilīnu, duloksetīnu, fluvoksamīnu, imipramīnu), antipsihotiskos līdzekļus (klozapīnu, haloperidolu, olanzapīnu).
- Smēķēšana kā spēcīgs CYP 1A2 induktors izraisa smēķētājiem ievērojami samazinātu klozapīna (līdz pat 50%) un olanzapīna koncentrāciju plazmā salīdzinājumā ar nesmēķētājiem.
- Dažas tabakas dūmu sastāvdaļas ir spēcīgi CYP 1A2 induktori, taču nikotīna aizstājterapijas produkti nerada tādu pašu iedarbību, jo smēķēšanas ietekme uz aknu enzīmiem nav saistīta ar tabakas nikotīna komponentu.
- Vienlaicīga smēķēšana un APL lietošana palielina iedarbību uz CYP 1A2, kas palielina klīrensu un samazina APL līmeni plazmā, kas savukārt samazina EPS. Rekomendēta pakāpeniska smēķēšanas atmešana, attiecīgi pielāgojot medikamentu devas, lai mazinātu nevēlamo blakusparādību pieaugumu risku. Smēķētājiem rekomendēta paaugstinātas APL devas lietošana, lai iegūtu terapeitisko efektu.
- Klīniskajos pētījumos, kad pacienti, kas lieto klozapīnu, ir atmetuši smēķēšanu, klozapīna līmenis ir paaugstinājies par 13–260 %, kas palielina blakusparādību, īpaši krampju, risku.
- Antidepresantu, piemēram, fluvoksamīna, koncentrācija serumā var paaugstināties līdz toksiskam līmenim un izraisīt blakusparādības, kad cilvēks atmet smēķēšanu.
- Cigarešu smēķētājiem ir konstatēts palielināts benzodiazepīnu alprazolāma, lorazepāma, oksazepāma, diazepāma un demetildiazepāma klīrenss.

- Smēķēšana (nikotīns) un karbamazepīna (CYP450 MDR1 (P-gp) vienlaicīga lietošana tā iedarbību ieteikmē minimāli, bet var inducēt karbamazepīnu (Ayano, 2016; Dietitians Australia, 2020; Desai et al., 2012; Spina & De Leon, 2006; Leon 2004; English et al., 2015).

4.6. MIJIEDARBĪBA AR ĒDIENU

Kā iepriekš jau ticis minēts, ir būtiski pievērst uzmanību t.sk. zāļu mijiedarbībai ar ēdienu. Šajā sadaļā ērtākai lietošanai klīniskajā darbā informācija par zāļu mijiedarbību ar pārtikas produktiem apkopota tabulas veidā:

Zāļu nosaukums	Pārtikas produkti	Mijiedarbības izpausme
Zāles, CYP1 A24 substrāti (piemēram, klozapīns, olanzapīns, asenapīns, agomelatīns, mirtazapīns)	Brokoļi, Briseles kāposti, kāposti, ziedkāposti, grilēta gaļa, redīsi un rukola u.c.	Pārtikas produkti inducē citohromu P450 CYP 1A2, kas pazemina psihotropo vielu līmeni
	Burkāni, selerijas, koriandrs, ķīmenes un pētersīļi	Pārtikas produkti var inhibēt CYP 1A2, palielinot zāļu līmeni
Tricikliskie antidepresanti (piemēram, amitriptilīns)	Diēta ar augstu šķiedrvielu saturu	Samazina triciklisko antidepresantu (piemēram, amitriptilīna) uzsūkšanos
Psihotropās zāles, kas ir CYP 3A4 substrāts (piemēram, lumateperons, lurazidons, kvetiapīns, karbamazepīns, haloperidols); Sertralīns	Greipfrūtos esošie furanokumarīni	Var spēcīgi inhibēt CYP 3A4, palielinot psihotropo zāļu substrātu, kas ir CYP 3A4 substrāts (piemēram, lumateperons, lurazidons, kvetiapīns, karbamazepīns), līmeni. Viens greipfrūts vai divas trešdaļas tases sulas var divkārsot vai trīskārsot līmeni. Šī ietekme ir izteiktāka pirmo 6 stundu laikā un var ilgt līdz 72 stundām. Līmenis parasti samazinās par 75 % 24 stundu laikā pēc greipfrūta lietošanas. Koncentrēta greipfrūtu sula ir plaši pazīstama kā viens no pagarināta QTc intervāla cēloņiem.
	Alus, garšaugi (pētersīļi, timiāns, selerijas sakne), pākšaugi, tomāti/ tomātu sula, sīpolu sula, ķiploki, <i>Glycyrrhiza inflata</i> – lakricas sakne, dzērveņu sula, melnie pipari	Var inhbēt CYP 3A4, palielinot psihotropo zāļu līmeni.

	Ingvers	Var inducēt CYP 3A4, kas pazemina psihotropo vielu līmeni.
Litijs	Zema nātrija satura diētas	Tā kā litijs un nātrijs konkurē par reabsorbciju nierēs, nātrija deficīta apstākļos litijs tiek reabsorbēts intensīvāk, kas palielina tā koncentrāciju asinīs un palielina toksicitātes risku.
Psihotropās zāles, kas tiek metabolizētas caur CYP 1A2 (Fluvoksamīnu, amitriptilīnu, klomipramīnu, trimipramīnu, imipramīnu galvenokārt metabolizē CYP 1A2 enzīmi. Pirmās paaudzes antipsihotiskie līdzekļi, piemēram, hlorpromazīns, tioredazīns, haloperidols, pimoazīns, stelazīns un peferazīns, galvenokārt tiek metabolizēti ar CYP 1A2 enzīmu. Klozapīnu un olanzapīnu galvenokārt metabolizē CYP 1A2)	Kofeīns (kafija, tēja, enerģijas dzērieni, kola),	Kofeīnam piemīt gan kinētiska, gan dinamiska iedarbība. Tas inhibē CYP 1A2, palielinot psihotropo zāļu līmeni, kas tiek metabolizētas caur CYP 1A2. Sinerģiska iedarbība ar stimulatoriem (piemēram, izraisot trīci un bezmiegu), un tas var antagonizēt anksiolītisko līdzekļu darbību.
	<i>Glycyrrhiza inflata</i> – lakricas sakne, greipfrūtu sula, melnie un čili pipari	Var inhibēt CYP 1A2, palielinot psihotropo zāļu līmeni.
	Vīnogu sula	Var inducēt CYP 1A2, kas pazemina psihotropo vielu līmeni.
CYP450 2D6 (piemēram, haloperidols, risperidons, aripiprazols)	<i>Glycyrrhiza inflata</i> – lakricas sakne, melnie pipari	Var inhibēt CYP 2D6, palielinot psihotropo zāļu līmeni.
Benzodiazepīni (oksazepāms, diazepāms, temazepāms, lorazepāms, alprazolāms, triazolāms, nītrazepāms)	Kofeīns (kafija, tēja, enerģijas dzērieni, kola),	Kofeīns var mazināt zāļu darbību
	Greipfrūtu sula	Pretrunīgi pierādījumi par greipfrūtu sulas ietekmi
MAOI	Tiramīns	“Siera reakcija” – rodas pacientiem, kuri lieto MAOI pēc tam, kad viņi ir lietojuši pārtiku ar augstu tiramīna saturu, piemēram, izturētu sieru, sojas mērci, pupiņas vai lielu daudzumu sarkanvīna. Monoamīnoksidāzes inhibitors bloķē MAO A tipa, kas atrodas zarnu sienā, noārdot spēcīgu simpatomimētiku tiramīnu. Tiramīns pēc tam nonāk sistēmiskajā asinsritē un izraisa stipras galvassāpes, sirdsklauves, svīšanu, slikto dūšu, vemšanu un hipertensijas
Neatgriezeniskie MAOI (fenelazīns, tranilcipromīns, selegilīns)	Iespējama reakcija ar vitamīnu B ₆	
Atgriezeniskie MAOI (moklobemīds)	Mazāka reakcijas iespējamība ar tiramīnu nekā neatgriezeniskajiem, tomēr jāievēro piesardzība	

		krīzi. Pacienti, kas lieto MAOI, parasti ieteicams ievērot "MAO diētu", kas ir vienkārši diēta ar zemu tiramīna līmeni.
Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (fluoksetīns, sertralīns, citaloprams, paroksetīns, escitaloprams, fluvoksamīns)	Ar triptofānu bagāts uzturs, piemēram, siers, vista, tītars, olu baltumi, zivis, piens, saulespuķu un ķirbju sēklas, zemesrieksti, sojas pupiņas	Ieteicama regulāra nātrija līmeņa kontrole zāļu lietošanas laikā

(Apkopots no Ayano, 2016; Dietitians Australia, 2020; English et al. 2015; Wasik A., 2019)

4.7. ATSEVIŠĶI ZIŅOJUMI AR RETĀM BLAKUSPARĀDĪBĀM POLIFARMĀCIJAS GADĪJUMOS

Ņemot vērā, plašo polifarmācijas izmantošanu klīniskajā praksē, nereti tiek novēlēti novērotas atipiskas blakusparādības. Atsevišķi klīniski gadījumi atspoguļoti, lai radītu plašāku izpratni par iespējamo blakusparādību risku neskaidros klīniskajos gadījumos.

Kombinācija: kvetiapīns, sertralīns, amlodipīns, loratadīns, omeprazols, haloperidols, zuklopentiksols.

2022. gada publikācijā apskatīts klīniskais gadījums, kurā 20-30 gadus vecs pacients stacionēts sakarā ar psihiskā stāvokļa pasliktināšanos. No pacienta anamnēzes zināms, ka pacientam diagnosticēti bipolāri afektīvi traucējumi, kā arī somatiski – patoloģiska aptaukošanās, ķermeņa masas indekss aptuveni 50 un ar to saistīta obstruktīva miega apnoja (ambulatori terapijā nozīmēta nepārtraukta pozitīva elpceļu spiediena (CPAP) terapija, ko pacients nebija izmantojis), hipertensija, ekzēma un gastroezofageālā refluksa slimība. Stacionēšanas laikā tika novērtēts, ka kvetiapīns nesniedza vēlamu terapeitisko efektu, tādēļ tikai nomainīts pret haloperidolu. Pēc četrus nedēļu haloperidola lietošanas pacientam pieauga sūdzības par grūtībām aizmigt un, guļot uz sāniem, – skaļu elpošanu. Veicot izmeklējumus, tika konstatēts stretors un intraorālo mīksto audu bojājums. Ņemot vērā, ka sūdzības parādījās pēc haloperidola terapijas uzsākšanas, tika veikta haloperidola aizstāšana ar kvetiapīnu. Pasliktinoties pacienta psihiskajam stāvoklim, terapijā tika pievienots zuklopentiksols. Pēc 36 stundu laikā saņemtiem 75 mg zuklopentiksola – pacienta somatiskais stāvoklis strauji pasliktinājās, tika novērota tahipnoja, tahikardija, skābekļa saturācijas krišanās. 2 stundu laikā kopš pirmo simptomu parādīšanās pacients tika pārvests uz somatisko

stacionāru; objektīvi pieauga laktātu līmenis (14,1 mmol/l) un metabolās acidēmijas aina (pH 7,21, bikarbonāts 14,4 mmol/l) ar normālu cukura līmeni asinīs. Pacientam tika veikta attēldiagnostika, stāvokļa pasliktināšanās dēļ pacients tika intubēts un nogādāts intensīvās terapijas nodaļā, kur pacientam nozīmēta tālāka antibakteriālā un simptomātiskā terapija, papildinot to ar zuklopentiksolu. Objektīvi pacienta izmeklēšanas laikā netika atrasts iemesls pēkšņajam stāvokļa pasliktinājumam. Divas dienas vēlāk pieņemts lēmums pacientu ekstubēt un atmodināt, pacients pēc atmodināšanas kļuva ažītēts, uzbudināts, atkārtoti nozīmēts haloperidols. Pēc saņemtās haloperidola devas – pacientam atkārtoti tahikardija, tahipnoja, veikta reintubācija. Pēc 48 stundām pacients atkārtoti ekstubēts, bet tika novērota epilēkme, terapijā pievienots lorafēns, pēc kā novērots pacienta stāvokļa uzlabojums. Ņemot vērā, ka simptomu sākums sakrita ar zuklopentiksola, haloperidola un kvetiapīna lietošanas laiku, netika atrasti citi objektīvi izsaucēji, kas izskaidrotu pacienta stāvokli, pacientam tika diagnosticēta *antipsihotiku izraisīta balsenes distonija* (O'Neil JR, Stephenson C., 2022).

Kombinācija: klozapīns, valproiskābe, haloperidols, glikopironijs, laktuloze, memantīns, lorazepāms, droperidols.

42 gadus vecs pacients, kurš psihiatru redzes lokā pēdējos 20 gadus ar diagnozi šizoafektīvi traucējumi. Vairākas reizes uzsākta medikamentozā terapija ar klozapīnu, bet atcelta, jo parādījušās sūdzības par smagiem aizcietējumiem. 2019. gadā atkārtoti uzsākta medikamentozā terapija ar klozapīnu, sasniegts terapeitiskais līmenis plazmā. Paralēli terapijā pielietots zuklopentiksola depo un litijs. Nemazinoties pacienta akūtajai simptomātikai, tika veikta terapijas nomaiņa – paaugstināta klozapīna deva, zuklopentiksola depo nomainīts pret haloperidolu – ar minimālu pozitīvu dinamiku. 2020. gadā tika lemts ārstēšanas plānam pievienot elektrokonvulsīvo terapiju, savukārt 2021. gadā, kognitīvo traucējumu dēļ, veikta litija nomaiņa pret valproiskābi. Pēc valproiskābes terapijas uzsākšanas novērots klozapīna koncentrācijas pieaugums. Citas lietotās zāles – glikopironijs, laktulozes un memantīns. Lorazepāms un droperidols – lietoti pēc nepieciešamības. Ņemot vērā terapijai rezistentu simptomātiku, lemts par valproiskābes nomaiņu uz karbamazepīnu, pirms medikamentu nomaiņas terapijā pievienots fluvoksamīns, lai kavētu klozapīna metabolismu, klozapīna deva sākotnēji pazemināta. Lai uzlabotu terapeitisko efektu, pēc valproiskābes atcelšanas un karbamazepīna nozīmēšanas – palielināta klozapīna un

fluvoksamīna deva. 5 nedēļas pēc terapijas nomaiņas pacients aptuveni nedēļu nebija apmeklējis tualeti aizcietējumu dēļ, bijusi slikta dūša un vemšana. Diagnosticēts klozapīna izraisīts aizcietējums. Pēc stāvokļa stabilizēšanas pacientam tika samazināta klozapīna doza, palielināta karbamazepīna deva, preventīviem nolūkiem – intensīva laksatīvu terapija, lai novērstu aizcietējumus dinamiskā (ar makrogolu, laktulozi, bisakodilu un klizmām pēc nepieciešamības). Divas nedēļas pēc izrakstīšanas no somatiskā stacionāra pacients tika atkārtoti nogādāts somatiskajā stacionārā – aizdomas par paralītisku ileusu un fekāliju vemšanu. Pēc uzņemšanas – pacientam spontāna defekācija, dienu vēlāk pacients tika izrakstīts. Glikopironija lietošana tika pārtraukta – kontrindikācija – paralītiskais ileuss (G. van Weringh et al., 2024).

Kombinācija: amitriptilīns, flupentiksols, mirtazapīns, litijs, risperidons, klomipramīns, valproiskābe.

42 gadus vecs pacients, kam aptuveni 2 gadu garumā smaga depresija ar psihozi, kas izpaudusies ar nomāktu garastāvokli, gribas trūkumu, garastāvoklim atbilstošu māniju, kaitniecības idejām. Uzsākta pacienta ārstēšana stacionārā, terapijā saņēmis amitriptilīnu, flupentiksolu, mirtazapīnu, litiju. Pacienta stāvoklis pēc saņemtās terapijas sasniedz daļēju uzlabojumu, terapijā pievienots risperidons. Pilnīga remisija netika sasniegta. Atkārtoti stacionēts vairākas reizes, starp pēdējām ārstniecības epizodēm – pauze 3 nedēļas; terapijā saņēmis kombināciju ar risperidonu, amitriptilīnu un litiju. Tika veikta terapijas nomaiņa, palielināta risperidona deva, pievienots flupentiksols, amitriptilīns aizvietots ar klomipramīnu; pēc minimālas stāvokļa uzlabošanās lemts par valproiskābes pievienošanu terapijā. 7. dienā pēc valproiskābes terapijas uzsākšanas pacients kļuva sedēts, pievienojās sūdzības par trīci un simetrisku augšējo ekstremitāšu mioklonusu (veikta neiroloģiska izmeklēšana, apstiprināta); citi simptomi netika novēroti. Terapija ar valproiskābi tika pārtraukta – 2 dienas vēlāk sedācija, trīce un mioklonuss vairs netika novērota. Sākotnēji novērotas izmaiņas elektroencefalogrāfijā (turpmāk – EEG) – EEG ar izteiktu, vispārinātu palēnināšanos ar teta/delta ritmu. 14 dienas pēc valproiskābes pārtraukšanas – EEG bija nedaudz izmainīta ar intermitējošiem, vispārinātiem teta viļņiem. 4 nedēļas pēc valproiskābes atcelšanas EEG bija normalizējusies (Reif A. et al., 2004).

5. POLIFARMĀCIJAS IZPĒTE PACIENTIEM AR MEDICĪNISKA RAKSTURA PIESPIEDU LĪDZEKLI

Kā minēts iepriekš, īpaša uzmanība polifarmācijas kontekstā ir jāpievērš pacientu grupai ar piemērotu MRPL, kuriem vairāku mēnešu un pat gadu garumā ikdienā jālieto psihotropās zāles nopietno psihiskās veselības traucējumu dēļ. Pacienti ar piemērotu MRPL, kuri tiek ārstēti psihiatriskajās slimnīcās, cieš no smagiem, hroniskiem psihiskās veselības traucējumiem, kuri nav bijuši pacienta izvēle, bet gan traģiska realitāte, kas atstāj iespaidu ne tikai uz pacientiem pašiem, bet arī uz viņiem tuviem cilvēkiem un pārējo sabiedrību. Šī pacientu grupa ir neaizsargāta, un tai nepieciešama ilgstoša, sistemātiska ārstēšana un aizsardzība. Jāatceras, ka MRPL noteikšanas un piemērošanas mērķis nav personas sodīšana par kaitīga nodarījuma izdarīšanu, bet gan tiesiskais instruments: “Augstākās tiesas Senāts apkopojumā par medicīniska rakstura piespiedu līdzekļu piemērošanas problēmjautājumiem Senāta nolēmumos (2017–2020) ir atzinis, ka medicīniska rakstura piespiedu līdzekļus piemēro, lai sekmētu personas, kura sirgst ar psihiskiem traucējumiem vai slimībām, psihiskās veselības uzlabošanu un atjaunošanu, aizsargātu sabiedriskās intereses – novērstu jaunu kaitīgo nodarījumu izdarīšanas iespējamību” (Latvijas Republikas Augstākā tiesa, 2020).

Pētījuma ietvaros tika atklāts, ka Nacionālais psihiskās veselības centrs, Valsts SIA, (turpmāk – NPVC) pacienti, kuriem bija piemērots MRPL, vidēji atradās slimnīcā $1,099.6136 \pm 280.694$ dienas, kas ir aptuveni 3 gadus ilga hospitalizācija. Maksimālais hospitalizācijas ilgums datu vākšanas brīdī bija 6505 dienas, kas nozīmē, ka pacients saņem ārstēšanu psihiatriskajā slimnīcā jau 17 gadus.

Pacienti, kuriem piemērots MRPL, saņem lielākas medikamentu devas vai dažādu medikamentu kombinācijas vairāku iemeslu dēļ.

1. Šiem pacientiem pārsvarā ir smagi psihotiski traucējumi, kā, piemēram, šizofrēnija, kuru ārstēšanai parasti ir nepieciešamas augstākas medikamentu devas un/vai kombinēta terapija, lai pārvaldītu veselības stāvokli (Wheeler et al., 2020). Tas arī tika pierādīts šajā pētījumā, nosakot, ka 80,68 % no pacientiem ir diagnosticēta šizofrēnija (diagnozes kods F20 saskaņā ar

Starptautisko statistisko slimību un veselības problēmu klasifikāciju (turpmāk – SSK-10)).

2. Kad pacients ir hospitalizēts akūtā kārtā, ir agresīvs, viņa stāvokli nosaka psihotiski pārdzīvojumi vai pacients ir ar augstu pašnāvības risku, ir jārīkojas ātri, lai aizsargātu pacientu un apkārtējos. Šiem iemesliem var tikt pielietota farmakoterapija, kas sastāv no vairāku medikamentu kombinācijas, lai noņemtu pamata slimības simptomātiku un nomierinātu pacientu, lai samazinātu risku kaitēt sev pašam vai apkārtējiem.
3. Hroniski pacienti – lielākajai pacientu daļai psihiskās veselības traucējumi ir ilgstoši un ir nepieciešama nepārtraukta, uzturoša terapija (Wheeler et al., 2020), lai stāvoklis nepasliktinātos un neatgrieztos akūtā simptomātika, kas ir potenciāli bīstama ne tikai pacientam, bet arī apkārtējiem.
4. Zāļu rezistence – ilgstoši lietojot zāles, mainot terapiju vai lietojot terapiju nepareizi ambulatorās ārstēšanas etapā, daži no pacientiem paliek nejūtīgi pret standarta medikamentu devām. Ir svarīgi atcerēties, ka psihiskās saslimšanas dēļ šie pacienti, lielākoties, ir nekritiski pret savu veselības stāvokli, kas nosaka to, ka tie bieži ir nelīdzestīgi terapijai ārpus slimnīcas.

Šī pacientu grupa saņem nepieciešamo terapiju, iziet psihosociālo rehabilitāciju un stacionāra apstākļos atrodas speciālistu uzraudzībā, ko nav iespējams nodrošināt ārpus slimnīcas. Lielākā šo pacientu daļa slimnīcā pavadā mēnešus un gadus, jo smago psihisko traucējumu dēļ nespēj dzīvot patstāvīgi, kas ir saistīts ar to, ka slimība ietekmē ne tikai psihisko veselību, bet arī šo pacientu sociālo dzīvi, darba spējas un pašaprūpes prasmes.

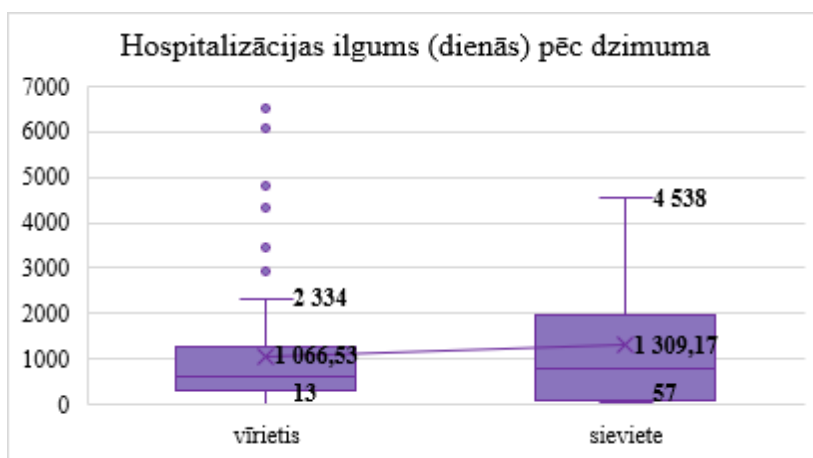
5.1. PACIENTU KOPAS RAKSTUROJUMS

Šajā retrospektīvajā novērošanas pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem noteiktā pētījuma periodā (no 2024. gada 17. decembra līdz 2025. gada 4. februārim) bija nozīmēts MRPL. Iekļaušanas kritērijos bija pieaugušie ar diagnosticētiem psihiskās veselības traucējumiem saskaņā SSK-10 kritērijiem un nozīmēts MRPL. Izslēgšanas kritēriji ietvēra nepilnīgus medicīniskos ierakstus vai brīvprātīgu ārstēšanos NPVC. Informācija par pacientu demogrāfiskiem datiem, tostarp vecumu, dzimumu un saņemto medikamentozo ārstēšanu, tika iegūta no elektroniskās slimnīcas datubāzes. Ārstēšanas paradumi tika analizēti, veicot pēdējo 30 dienu laikā saņemtās farmakoterapijas izpēti. Apkopotie dati tika izmantoti, lai

aprakstītu pētījuma grupu un identificētu iespējamo demogrāfisko profilu un terapeitiskās pieejas, tostarp polifarmācijas, modeļus.

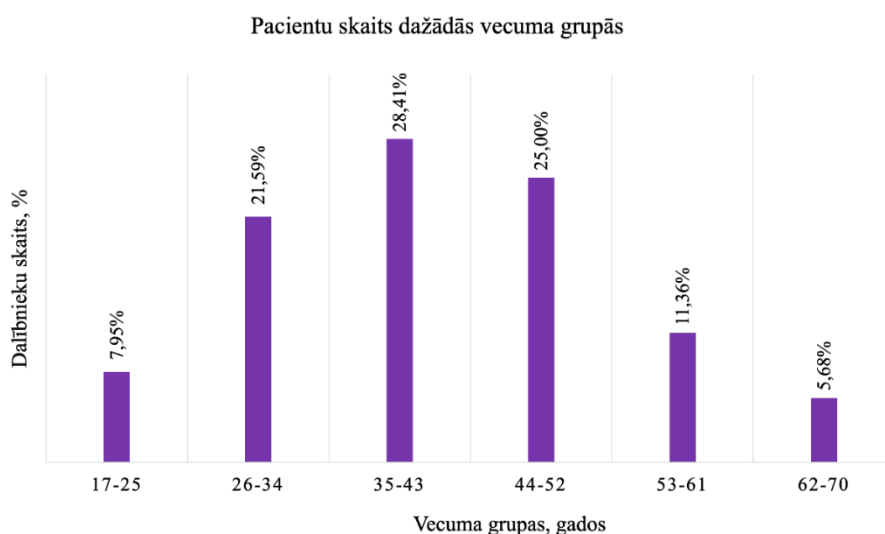
Kopumā pētījumā tika analizēti 88 pacientu dati. 86,4 % (n=76) pētījuma dalībnieku bija vīrieši un 13,6 % (n=12) bija sievietes. Dalībnieku vidējais vecums bija 41,48 gadi. Vidējais hospitalizācijas ilgums pētījuma veikšanas brīdī bija $1,099,61 \pm 280,69$ dienas starp visiem pacientiem ar MRPL un maksimālais hospitalizācijas ilgums 6505 dienas. 67,05 % gadījumu hospitalizācijas ilgums pētījuma brīdī nepārsniedza 1000 dienas (skatīt Attēls Nr.1).

Attēls Nr.1



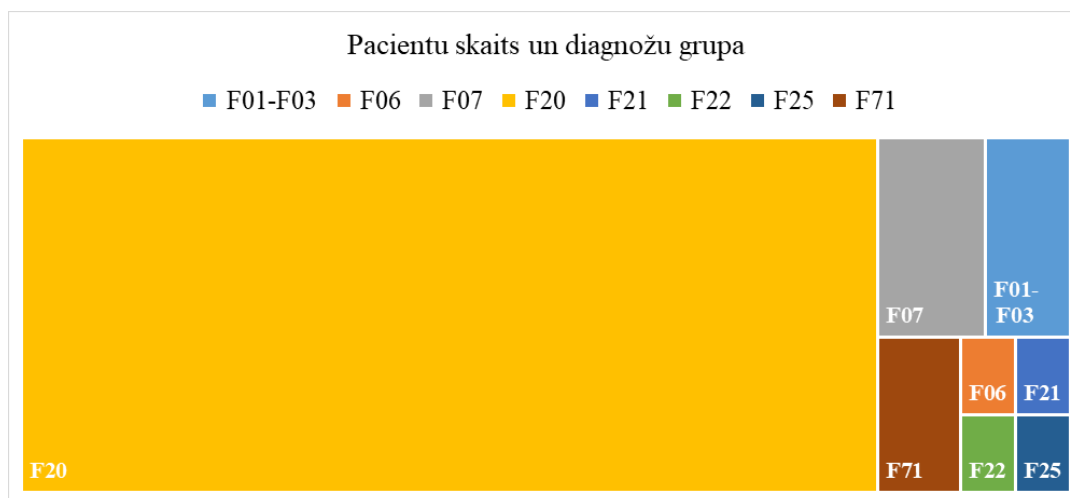
Lielākā pārstāvētā pētāmā vecuma grupa bija no 35 līdz 43 gadiem (28,41 % no dalībniekiem), kam sekoja vecuma grupa no 44 līdz 52 gadiem, veidojot 25 % no visiem pētījumā iekļautiem respondentiem. Vismazākais īpatsvars bija dalībniekiem vecumā no 18 līdz 25 gadiem, veidojot 7,95 %. Šis sadalījums izceļ pusmūža dominējošo īpatsvaru šī pētījuma izlasē (skatīt Attēls Nr.2).

Attēls Nr.2



Starp visiem pētījuma dalībniekiem 80,68 % jeb 71 pacientam ar MRPL bija noteikta F20._ diagnoze saskaņā ar SSK-10 noteiktiem diagnostiskajiem kritērijiem (skatīt Attēls Nr.3).

Attēls Nr.3



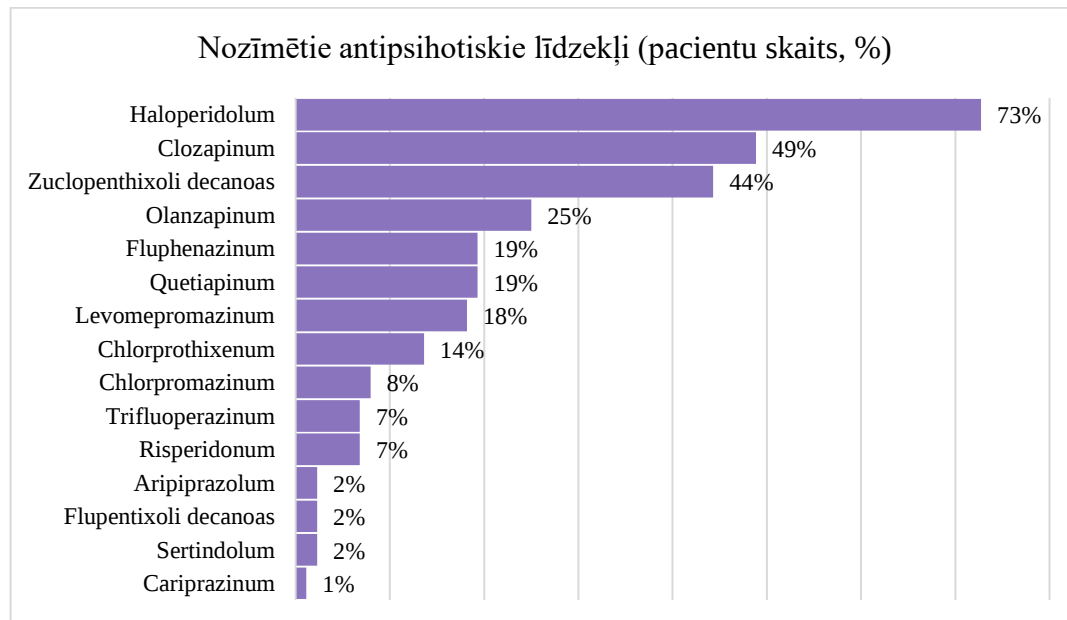
Biežāk noteiktā blakusdiagnoze (5 pacientiem) bija Z72._ (alkohola vai narkotiku lietošana), bet bija arī pacienti ar tādām blakussaslimšanām kā cilvēka imūndeficīta vīrusu, C vīrushepatītu un II tipa cukura diabētu.

5.2. MEDIKAMENTOZĀS TERAPIJAS UN POLIFARMĀCIJAS IZVĒRTĒŠANA DEFINĒTAJAI PACIENTU KOPAI

Šī pētījuma ietvaros dati par farmakoloģisko ārstēšanu tika iegūti no NPVC elektroniskās datubāzes, kas deva iespēju gūt ieskatu par farmakoloģisko profilu zālēm, kuras izraksta pacientiem, kuriem nozīmēts MRPL. Dati par pielietoto ārstēšanu tika analizēti, izskatot pacientu saņemto farmakoterapiju pēdējo 30 dienu laikā. Pētījumā uzsvars tika likts uz izrakstīto medikamentu profilu, vidējo dienas devu noteikšanu un biežāk pielietoto zāļu kombināciju raksturojumu. Lai aprēķinātu vidējo dienas devu 30 dienu periodā, tika noteikts kopējais izrakstītais medikamenta daudzums (mg), nodrošinātas konsekventas vienības (mg/dienā), pārveidojot dažādas medikamentu formas (šķīdums, tablete, kapsula) par vienotu līdzekli, summētas visas devas 30 dienu laikā un iegūtais skaitlis izdalīts ar 30. Uzmanība tika pievērsta psihotropo medikamentu klasei, tostarp antipsihotiskiem līdzekļiem, garastāvokļa stabilizatoriem un anksiolītiskiem līdzekļiem.

Pacientiem ar noteiktu MRPL terapija pārsvarā sastāvēja no tipiskiem un/vai atipiskiem APL, garastāvokļa stabilizatoriem, anksiolītiskiem līdzekļiem (benzodiazepīnu grupa) dažādās kombinācijās. Savukārt ekstrapiramidālo traucējumu korekcijai 86,36 % (n=76) gadījumu tika pielietots *trihexyphenidyli hydrochloridum* vai 4,54% (n=4) – *biperidenum*. Visu pacientu terapijā tika pielietots vismaz viens antipsihotiskais līdzeklis. Visbiežāk terapijā nozīmētais tipiskais jeb pirmās paaudzes antipsihotiskais līdzeklis bija *haloperidolum*, ko saņēma 72,72 % (n=64) dalībnieku un kam sekoja *zuclopenthixoli decanoas*, kura nozīmēšana terapijā tika konstatēta 43,18 % (n=38) gadījumos. No atipiskajiem jeb otrās paaudzes antipsihotiskajiem līdzekļiem visbiežāk pielietotais medikaments bija *clozapinum*, ko saņēma 48,86 % (n=43) pētījuma dalībnieki, *olanzapinum* bija izrakstīts 25,00 % (n=22) gadījumu un *quetiapinum* kopā ar *fluphenazinum* – katrs no medikamentiem tika pielietots, lai ārstētu 19,31 % (n=17) no pētījuma dalībniekiem. Citi MRPL pacientu ārstēšanā pielieti antipsihotiskie līdzekļi bija *aripiprazolum*, *flupentixoli decanoas*, *chlorprothixenum*, *chlorpromazinum*, *levomepromazinum*, *sertindolum* un *trifluoperazinum* (skatīt Attēls Nr.4).

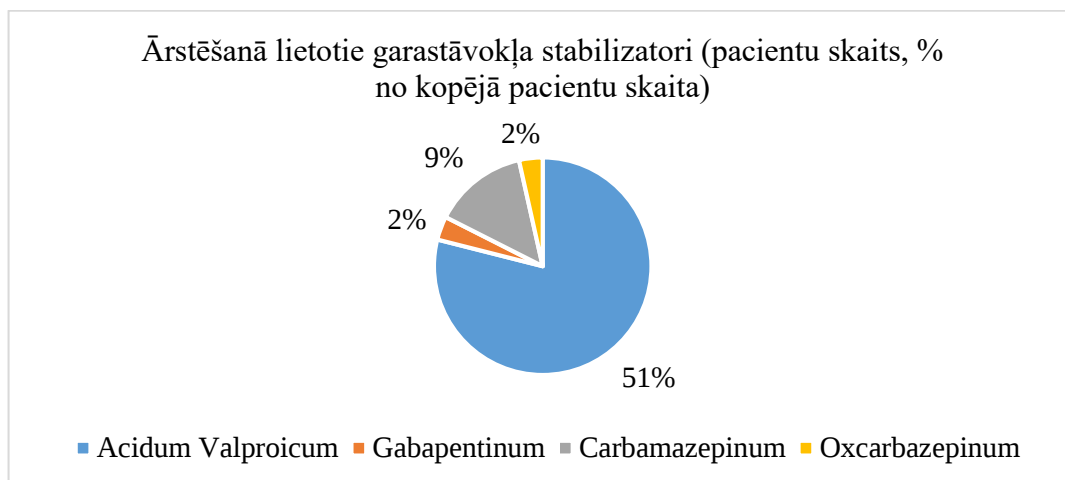
Attēls Nr.4



Garastāvokļa stabilizatoru pielietošana terapijā tika novērota 57,95 % (n=51) no visiem MRPL pacientiem, kur *acidum valproicum/natrii valproas* tika pielietots 51,14 % (n=45) no visiem pacientiem, *gabapentinum* un *oxcarbazepinum* abi tika nozīmēti 2,27 % (n=2) MRPL pacientu un *carbamazepinum* terapijā tikai lietots

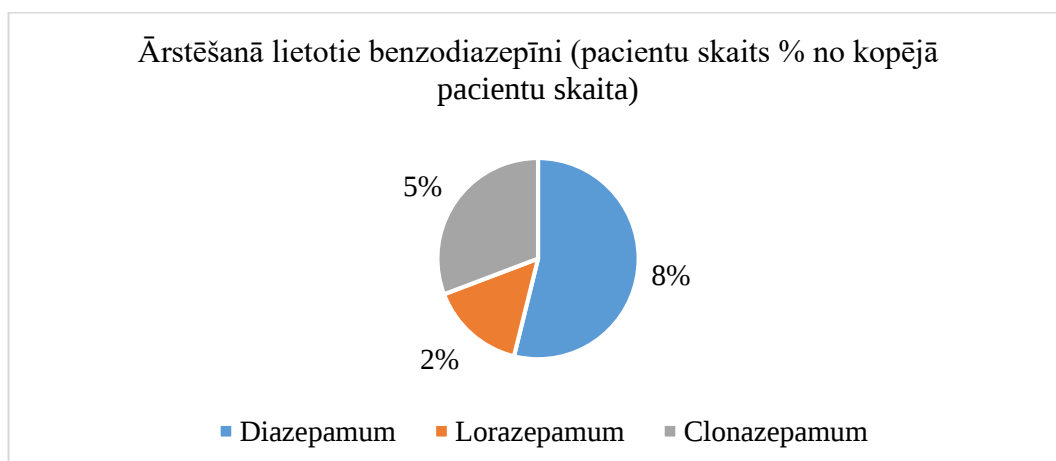
9,09 % (n=8) gadījumu no visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem (skatīt Attēls Nr.5).

Attēls Nr.5



Benzodiazepīnu grupas anksiolītiski līdzekļi tika pielietoti 14,77 % (n=13) dalībnieku terapijā, tostarp *diazepamum* tika nozīmēts 7 pacientiem, *clonazepamum* četriem un *lorazepamum* diviem MRPL pacientiem. No MRPL pacientiem, kuriem terapijā tika pielietots *diazepamum*, četri pacienti saņēma medikamentu pēdējo 30 hospitalizācijas dienu laikā katru dienu 10 mg devā, viens pacients – katru dienu 15 mg devā un viens MRPL pacients saņēma medikamentu tikai vienu reizi – 10 mg devā. Savukārt par *lorazepamum* – divi pacienti saņēma to katru dienu 2,5 mg devā. *Clonazepamum* tika nozīmēts trim pacientiem 2 mg devā katru dienu un vienam pacientam 1 mg devā katru dienu (skatīt Attēls Nr.6).

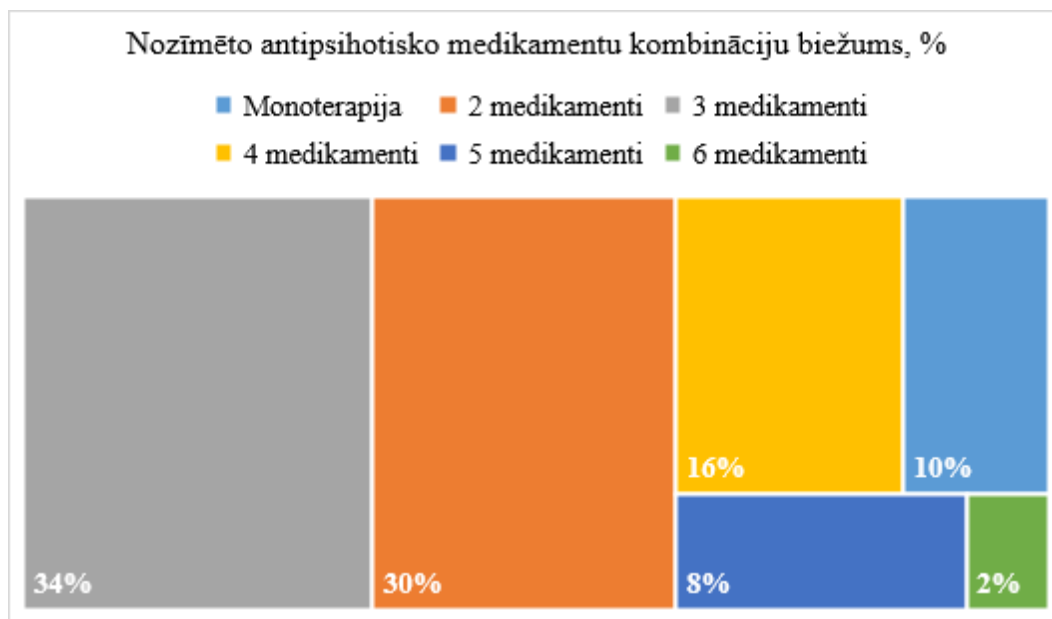
Attēls Nr.6



Terapija ar vienu antipsihotisko līdzekli tika pielietota 10,22 % (n=9) no gadījumu, duālā APL terapija tika nozīmēta 29,54 % (n=26) gadījumu un 34,09 % (n=30) pētījuma dalībnieku saņēma terapiju, kas sastāvēja no trīs APL kombinācijas.

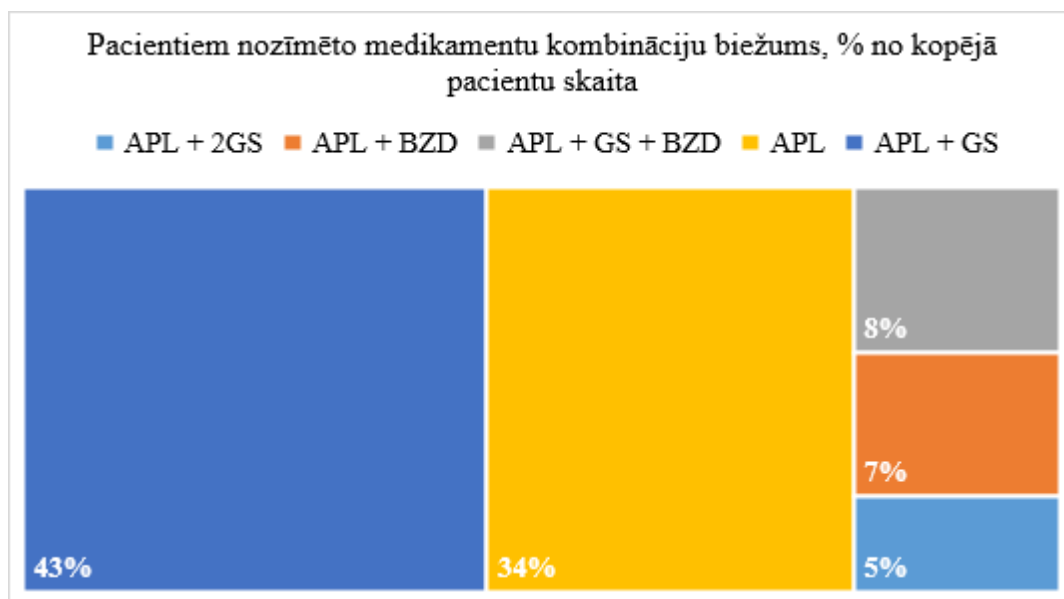
26,13 % jeb 23 pētījuma dalībniekiem bija nozīmēta terapija no vismaz četriem APL (skatīt Attēls Nr.7).

Attēls Nr.7



Biežākā medikamentu kombinācija, kas tika novērota, analizējot MRPL pacientu terapijas profilu, bija APL un garastāvokļa stabilizatora (GS) kombinācija – to saņēma 44,32 % jeb 39 pētījuma dalībnieki. Otra visbiežākā medikamentu kombinācija pētījuma ietvaros bija APL, garastāvokļa stabilizatoru (GS) un benzodiazepīnu grupas medikamentu kombinācija, ko novēroja 7,95 % (n=7) pētījuma dalībnieku (skatīt Attēls Nr.8).

Attēls Nr.8



Izmantojot Antipsihotisko līdzekļu kopējās dienas devas kalkulatoru tika izvērtēts Britu nacionālās formulas (turpmāk – BNF) koeficients no ieteicamās maksimālās dienas devas, kur koeficients 1,0 ir vienāds ar 100 % no ieteicamās maksimālās dienas devas (Northwood et al., 2020). Rezultāts, kas pārsniedza koeficienta vērtību “1”, nozīmēja, ka ieteicamā maksimālā antipsihotisko līdzekļu kopējā dienas deva tikusi pārsniegta. Pētījuma ietvaros tika atklāts, ka 34,09 % jeb 30 pacientiem ar MRPL ieteicamā APL maksimālā dienas deva nepārsniedza rekomendējamo koeficientu saskaņā ar BNF. Savukārt 65,9 % (n=58) pacientu ar MRPL koeficienta rezultāts pārsniedza šo ieteicamo sliekšni. Statistikas kopsavilkuma rezultātos atklājās, ka vidējais BNF koeficients starp visiem pētījuma dalībniekiem bija 1,3593, mediāna – 1,1900. Minimālā reģistrētā vērtība pētījuma ietvaros bija 0,03 un maksimums sasniedza 3,75. Tātad ievērojamai pētījumā iesaistīto dalībnieku daļai tiek nozīmētas APL devas, kas pārsniedz BNF ieteiktās robežas.

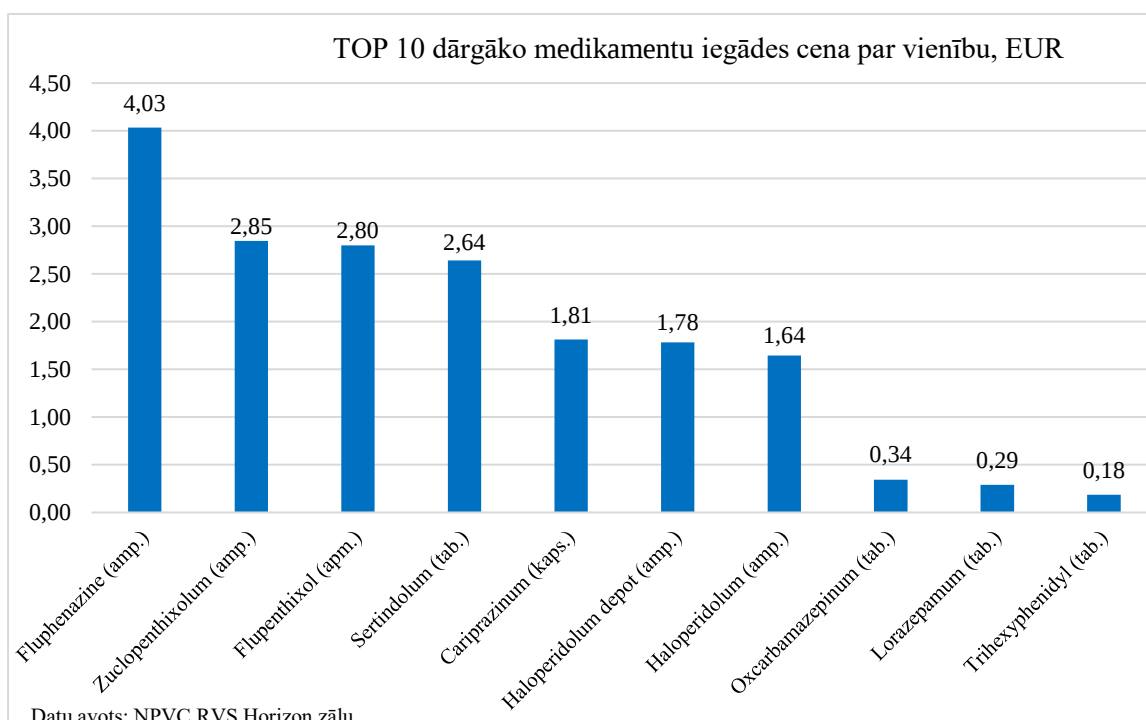
5.3. MEDIKAMENTOZĀS TERAPIJAS IZMAKSU IZPĒTE DEFINĒTAJAI PACIENTU KOPAI

Ņemot vērā, ka pacienti ar nozīmētu MRPL stacionārā ārstējas ilgstoši, kā arī ārstēšanās laikā saņem plašu medikamentozo terapiju, tad būtiski veikt arī šiem pacientiem nozīmēto medikamentu izmaksu izpēti, kā arī tās salīdzinājumu ar pārējo NPVC psihiatrijas profila nodaļās stacionēto pacientu medikamentozās terapijas izmaksām.

Izvērtējot pacientiem nozīmēto medikamentu klāstu, var secināt, ka dārgākās vienības izmaksas ir antipsihotiskajiem līdzekļiem: augstākā iegādes cena par vienību apskatītajā periodā¹ *fluphenazinum* – 4,03 EUR/ampula, kam seko *zuclopenthixolum* ar cenu 2,85 EUR/ampula un *flupentixolum* ar cenu 2,80 EUR/ampula (skatīt Attēls Nr.9). Taču jāņem vērā, ka injicējamās medikamentu formas (depo injekcijas) ir lietojamas retāk, savukārt tablešu formas medikamenti lietojami katru dienu.

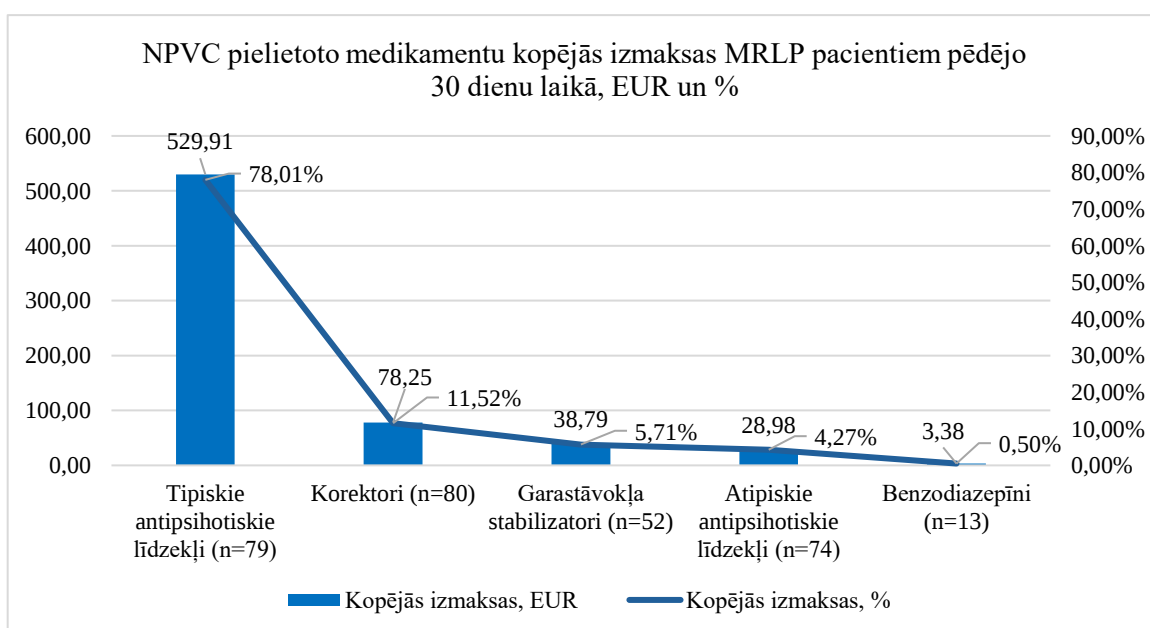
¹ Analizētais periods no 2024. gada 17. decembra līdz 2025. gada 4. februārim.

Attēls Nr.9



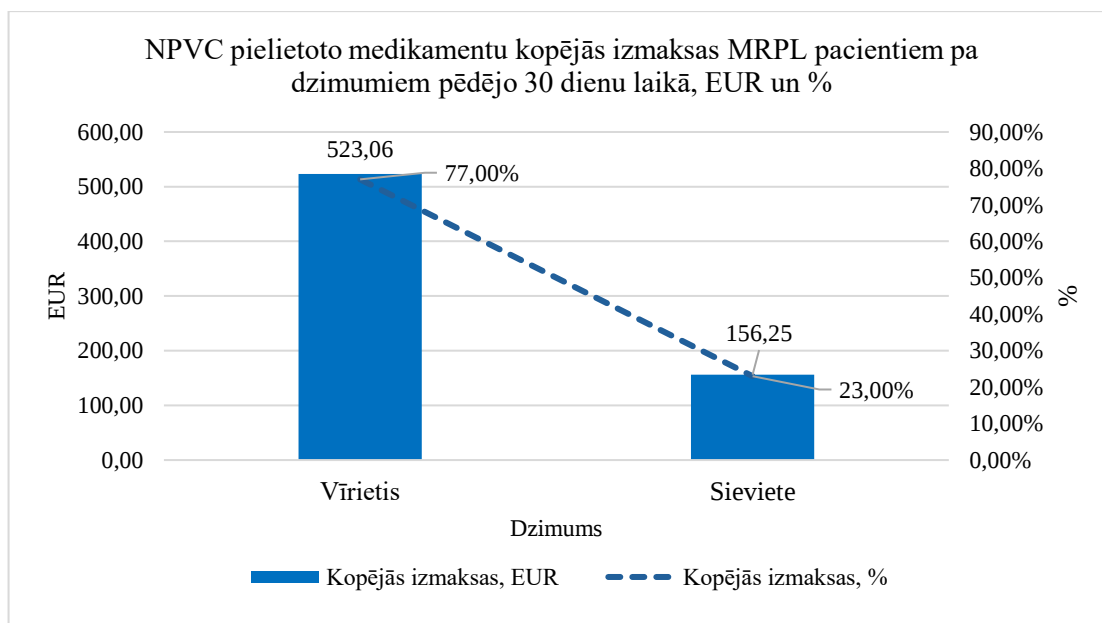
Izvērtējot MRPL pacientu kopējās medikamentu izmaksas 30 dienu periodā, redzams, ka būtiskāko izmaksu daļu – 78,01 % jeb 529,91 EUR – veido tipiskie APL. Nākamā lielākā izmaksu grupa ir blakusparādību korektori – 11,52 % jeb 78,25 EUR, bet garastāvokļa stabilizatoru, atipisko APL un BZD izmaksas kopā veido 10,48 % no kopējām izmaksām (skatīt Attēls Nr.10).

Attēls Nr.10



Analizējot ārstēšanas izmaksas sadalījumā pa dzimumiem, iespējams secināt, ka vidējās sievietes (n=12) ārstēšanās izmaksas ir 13,02 EUR/30 dienas, savukārt vidējās vīrieša (n=76) ārstēšanas izmaksas ir ievērojami zemākas – 6,88 EUR/30 dienas (skatīt Attēls Nr.11).

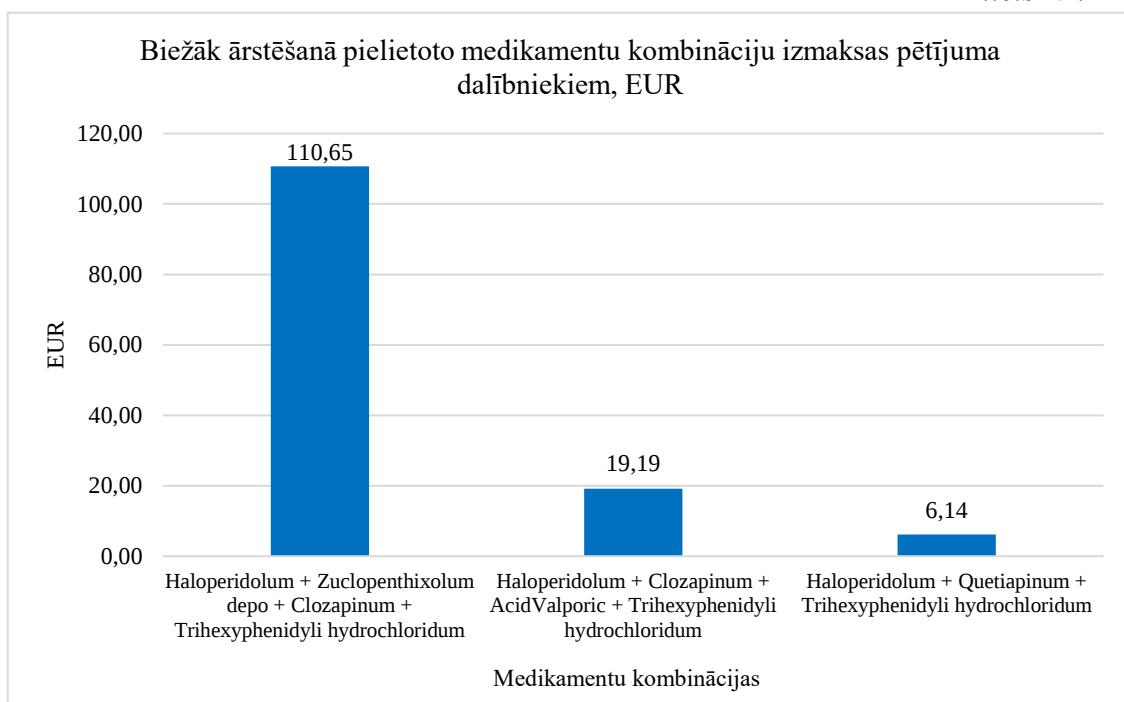
Attēls Nr.11



Papildus apskatot ārstēšanā biežāk pielietoto medikamentu kombināciju izmaksas, var secināt, ka tās būtiski atšķiras atkarībā no nozīmētajiem medikamentiem un to devām, piemēram:

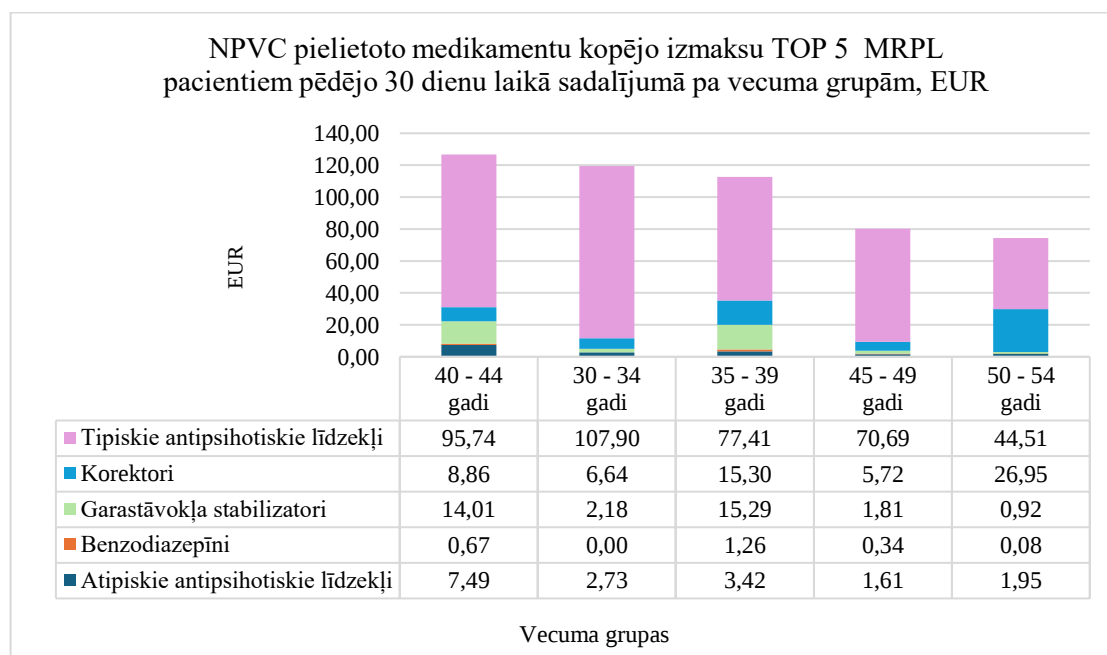
- pacientiem (n=14), kuriem nozīmēts *haloperidolum*, *zuclopenthixoli decanoas* (depo injekcijas), *clozapinum* un *trihexyphenidyli hydrochloridum*, terapija kopā 30 dienu periodā izmaksā vidēji 110,65 EUR, t.i., vienam pacientam vidēji 7,90 EUR/30 dienas;
- pacientiem (n=13), kuriem nozīmēts *haloperidolum*, *clozapinum*, *acidum valproicum* un *trihexyphenidyli hydrochloridum* vidēji terapija kopā 30 dienu periodā izmaksā vidēji 19,19 EUR, t.i., vienam pacientam vidēji 1,48 EUR/30 dienas;
- pacientiem (n=6), kuriem nozīmēts *haloperidolum*, *quetiapinum* un *trihexyphenidyli hydrochloridum* –terapijas izmaksas mēnesī ir tikai vidēji 6,14 EUR, t.i., vienam pacientam vidēji 1,02 EUR/30 dienas (skatīt Attēls Nr.12).

Attēls Nr.12



Analizējot medikamentu izmaksas sadalījumā pa pacientu vecuma grupām, secināms, ka – neatkarīgi no pacientu vecuma – būtiskāko izmaksu daļu veido tipiskie antipsihotiskie līdzekļi (skatīt Attēls Nr.13).

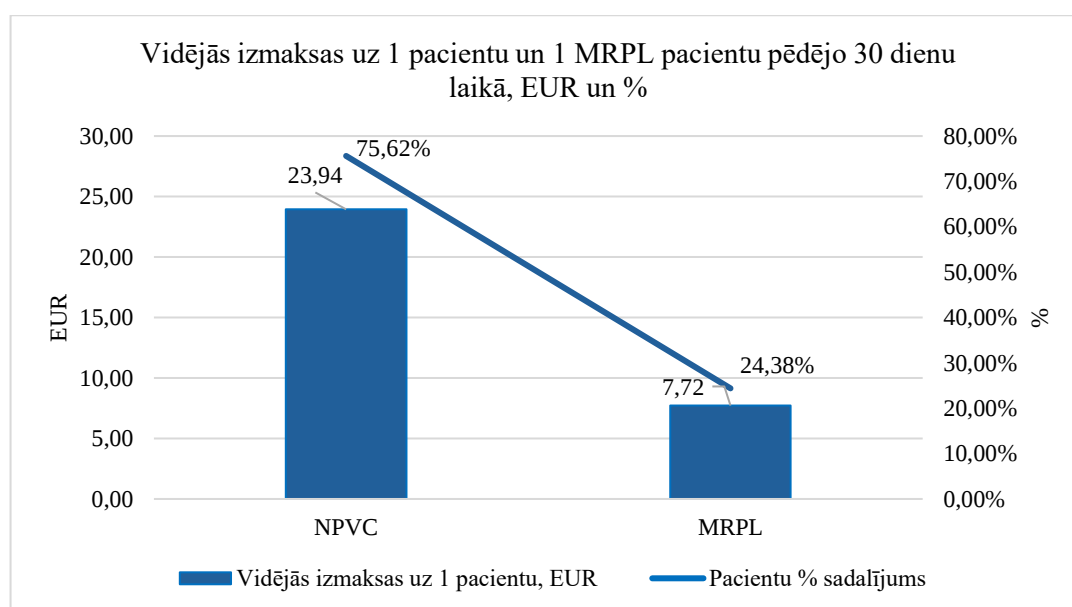
Attēls Nr.13



Papildus MRPL pacientu kopas izmaksu izvērtējumam, tika apkopotas arī vidējās medikamentozās terapijas (antipsihotisko līdzekļu, garastāvokļa

stabilizatoru, benzodiazepīnu un blakusparādību korektoru) izmaksas citiem NPVC stacionētiem pacientiem psihiatrijas profila nodaļās. Iegūtie dati liecina, ka vidējās MRPL pacienta medikamentu izmaksas 30 dienu posmā ir 7,72 EUR, savukārt citiem NPVC stacionētiem pacientiem tās ir ievērojami augstākas – vidēji 23,94 EUR (skatīt Attēls Nr.14). Lai gan ne-MRPL pacientiem arī vislielāko izmaksu pozīciju veido tieši tipiskā APL *haloperidolum* izmaksas, tomēr šiem pacientiem biežāk terapijā tiek lietoti atipiskie APL (kā *olanzapinum* un *quetiapinum*), kā arī antidepresanti, piemēram, *esketaminum*, un benzodiazepīnu grupas medikamenti (kā *diazepamum*).

Attēls Nr.14



5.3. nodaļas datu analīze parāda, ka, salīdzinājumā ar citiem psihiatrijas pacientiem, MRPL grupā skaidri redzama stingra izmaksu kontrole, jo pārsvarā lieto lētos tipiskos APL, bet atipiskos, antidepresantus un benzodiazepīnus tikai retos gadījumos. MRPL pacienta medikamentu vidējās izmaksas 30 dienu periodā ir tikai 7,72 EUR, salīdzinot ar 23,94 EUR citiem NPVC stacionētiem psihiatrijas pacientiem. Izmaksu struktūra rāda, ka tipiskie APL veido 78,01 % no kopējām izmaksām, ekstrapiramidālo traucējumu korektori 11,52 %, bet garastāvokļa stabilizatori, atipiskie APL un benzodiazepīni kopā 10,48 %. Dārgākās vienības cenas ir injicējamajiem tipiskajiem APL – *fluphenazine decanoas* ampula (4,03 EUR), *zuclopenthixoli decanoas* (2,85 EUR) un *flupentixoli decanoas* (2,80 EUR). Lai gan to izmaksas uz vienu vienību ir dārgas, kopējais patēriņš nav liels. Sievietēm izmaksas mēnesī vidēji

sasniedz 13,02 EUR, vīriešiem – 6,88 EUR, kas var būt saistīts ar individuāliem devu pielāgojumiem sieviešu terapijā. Savukārt polifarmācijas kombināciju izmaksu piemēri svārstās no 1,02 EUR līdz 7,90 EUR uz vienu pacientu mēnesī. BNF koeficienta mediāna 1,19 (vid. 1,36) liecina par biežu ieteicamo maksimālo dienas devu pārsniegšanu, kā arī vecuma grupu analīze nerāda būtiskas atšķirības izmaksu struktūrā.

6. LITERATŪRĀ IDENTIFICĒTAS UN PRAKTISKAS REKOMENDĀCIJAS POLIFARMĀCIJAS VADĪŠANAI

Būtiskākie izvērtējamie kritēriji

Lai novērtētu zāļu piemērotību konkrētam pacientam, ir būtiski ņemt vērā un katram pacientam izvērtēt šādus kritērijus:

- indikācijas – pazīmes, simptomi, slimība vai stāvoklis, kura ārstēšanai zāles ir izrakstītas;
- efektivitāti – vai izvēlētais medikaments ir efektīvs konkrētajiem simptomiem/stāvoklim;
- devas atbilstību – kopējo medikamenta devu, ko pacients uzņem 24 stundu periodā;
- norādījumus – vai pacients ir instruēts par pareizu medikamentu lietošanu un cik praktiski pielietojami ir norādījumi;
- zāļu-zāļu mijiedarbību – vai ir novērojama klīniski nozīmīga zāļu-zāļu mijiedarbība;
- zāļu-slimības mijiedarbību – vai ir novērojama klīniski nozīmīga zāļu-slimības mijiedarbība;
- nevajadzīgu medikamentu dublēšanu – vai netiek veikta nelietderīga vai riskanta divu vai vairāku vienas ķīmiskās/farmakoloģiskās klases medikamentu izrakstīšana;
- terapijas ilgumu – vai tas ir atbilstošs;
- izmaksas – vai konkrētās zāles ir lētākā alternatīva salīdzinājumā ar citām līdzvērtīgām zālēm (Duerden M. et al., 2013).

Rīks nepiemērota polifarmācijas riska novērtēšanai

Austrālijas neatkarīgā bezpeļņas organizācija “Jaundienvidvelsas terapeitiskā padomdevēju grupa” (angliski: *The New South Wales Therapeutic*

Advisory Group – NSW TAG), ko veido klīniskie farmakologi, farmaceiti, medicīnas māsas un ārsti, kas apņēmušies veicināt kvalitatīvu zāļu lietošanu, ir izstrādājusi “Rīks nepiemērota polifarmācijas riska novērtēšanai” (angliski: *Inappropriate Polypharmacy Risk Assessment Tool – IPRAT*). Šī rīka mērķis ir palīdzēt medicīnas personālam kategorizēt nepiemērotas polifarmācijas riskus (vērtējot visus pacienta lietotos medikamentus kopā, ne tikai psihiatriskos) un norāda uz rekomendējamo rīcību. Izstrādātāji norāda, ka rīku var pielāgot/adaptēt veselības aprūpes nodrošinātāji, kuriem šāda veida rīks pašiem nav izstrādāts. Rīks paredz iedalīt riskus trīs kategorijās.

- Augsts risks. Kritēriji: pacienta uzņemšana ārstniecības iestādē notiek ar medikamentiem saistītas problēmas dēļ (bet ne apzinātas pārdozēšanas dēļ) VAI pacientam nozīmēti 10 vai vairāk medikamenti, VAI pacientam nozīmēti 5 vai vairāk medikamenti un viens no tiem ir lokāli atzīts par augsta riska medikamentu, VAI pacientam nozīmēts augsta riska medikaments, lai gan tam nav atbilstošu indikāciju. Rīcība: nosūtīšana uz stacionārā bāzētu medikamentozās terapijas pārskatīšanu; var būt piemērotas arī citas papildu ar zālēm saistītas iejaukšanās.
- Vidējs risks. Kritēriji: pacientam nozīmēti 5 vai vairāk, bet mazāk kā 10 medikamenti VAI pacientam nozīmēti mazāk kā 5 medikamenti, bet vismaz viens no tiem ir lokāli atzīts par augsta riska medikamentu. Rīcība: ar zālēm saistītas iejaukšanās, piemēram, zāļu pārskatīšana.
- Zems risks. Kritēriji: pacientam nozīmēti mazāk kā 5 medikamenti, no kuriem neviens lokāli nav atzīts par augsta riska medikamentu. Rīcība: atbilstoši ārstējošā ārsta norādījumiem.

Par augsta riska medikamentiem šī rīka ietvaros uzskatāmi tādi, kas pacientam var radīt būtisku kaitējumu (t.sk. nāvi), ja tie lietoti neatbilstoši vai kļūdas dēļ. Rīka izstrādātāji norāda, ka augsta riska medikamentu saraksts būtu jāizstrādā ārstniecības pakalpojumu nodrošinātājiem lokāli, jo tas var atšķirties dažādās iestādēs (NSW Therapeutic Advisory Group, 2020).

Glāzgovas antipsihotisko līdzekļu blakusparādību noteikšanas skala

Šī skala tika izstrādāta 2008. gadā, ņemot vērā literatūrā pieejamo informāciju un diskusijas ar psihiskās veselības ārstniecības profesionāļiem, un tās mērķis ir nodrošināt ātru, sensitīvu un uzticamu informācijas vākšanas metodi par

pacienta blakusparādību skaitu un smagumu. Skalas aizpildīšanu veic pats pacients, tajā ir 22 jautājumi, tāpēc tas ir izdarāms ātri, un iegūtā informācija ārstam ir noderīga, lai lemtu par nepieciešamību veikt izmaiņas medikamentozajā terapijā (Waddell & Taylor, 2008).

Skalas tulkojums pievienots šī materiāla 5.pielikumā “Glāzgovas antipsihotisko līdzekļu blakusparādību noteikšanas skala”.

ViBISS un LIZI pieeja

Kā viena no rekomendācijām, izmantojot polifarmācijas taktiku, ir izvirzīt divu veidu principus ārstēšanas periodā: ViBISS (saglabājot *vienkāršu* zāļu lietošanas režīmu, *iepazīstoties* ar zāļu blakusparādībām, izrakstītajām zālēm esot skaidrām *indikācijām*, pacienta kartē *saglabājot* zāļu nosaukumu un devu *sarakstu*) un LIZI (veltot *laiku*, lai risinātu ar medikamentiem saistītus jautājumus, izprast *individuālo* mainīgumu, izvairīties no potenciāli bīstamas *zāļu* mijiedarbības un *izglīt*ot pacientus par ārstēšanu) (Kukreja, et al., 2013).

STOPP/START un Beers kritēriji

Veicot literatūras izpēti, secināms, ka gerontoloģija tiek izvirzīta kā vājā zona medicīnā, šajā kontekstā plaši apskatīts arī polifarmācijas jautājums, fokusējoties uz medikamentozās terapijas izraisītiem nelabvēlīgiem notikumiem, kam pamatā ir polifarmācija, un uz pārmērīgas medikamentozās terapijas nozīmēšanu kā vienu no kļūdām komorbiditāšu terapeitiskajā vadīšanā. Ņemot vērā sabiedrības novecošanos arī Latvijā, ir būtiski zināt, ka divas no plašāk zināmajām pieejām šo situāciju risināšanā ir Denis O'Mahony et al. *STOPP/START* kritēriji Eiropā un Amerikas Gerontoloģijas biedrības izstrādātie *Beers* kritēriji ASV.

Atkārtotos ziņojumos Denis O'Mahony (O'Mahony, 2010) vērš uzmanību uz samazinātu medikamentozās terapijas izraisīto nelabvēlīgo notikumu risku, izmantojot *STOPP* (gados vecāku cilvēku potenciāli nepiemērotu recepšu skrīninga rīks)/ *START* (skrīnings, lai savlaicīgi brīdinātu ārstus par pareizu ārstēšanu) pieeju. Šobrīd pieejami 133 *STOPP* kritēriji un 57 *START* kritēriji *STOPP/START* trešajā versijā (pieejama: <https://nhssomerset.nhs.uk/wp-content/uploads/sites/2/STOPP-START-V3.pdf>). Daļa no *STOPP* kritērijiem tieši attiecas arī uz psihiatrijā lietotajiem medikamentiem – piemēram, pacientiem, kas ir vecāki par 65 gadiem, rekomendēts pakāpeniski atcelt antipsihotiskos medikamentus, jo biežāk ieguvumu risks neatsver medikamentu blakusparādību nelabvēlīgo notikumu risku (Denis O'Mahony et al., 2023; Raquel Iniesta, 2021).

ASV biežāk izmanto *Beers* kritērijus – vadlīnijas, kas palīdz veselības aprūpes speciālistiem droši vadīt medikamentozu terapiju pacientiem, kas ir virs 65 gadus veci. Tiek izdalīti 5 *Beers* kritēriji: medikamenti, no kuriem rekomendēts izvairīties, ja pacients ir >65 gadus vecs un neatrodas hospisa vai paliatīvās aprūpes iestādē; medikamenti, no kuriem rekomendēts izvairīties pacientiem ar atsevišķām diagnozēm, stāvokļiem; medikamenti, no kuriem rekomendēts izvairīties, jo to lietošana kopā ar citiem medikamentiem var izraisīt nevēlamas mijiedarbības; medikamenti, no kuriem izvairīties kaitīgu blakusparādību dēļ, kas neatsver ieguvumus; medikamenti, kurus rekomendēts lietot ierobežotās devās vai izvairīties pilnībā to ietekmes uz nieru darbību dēļ (The American Geriatric Society, 2023).

SCAP modelis

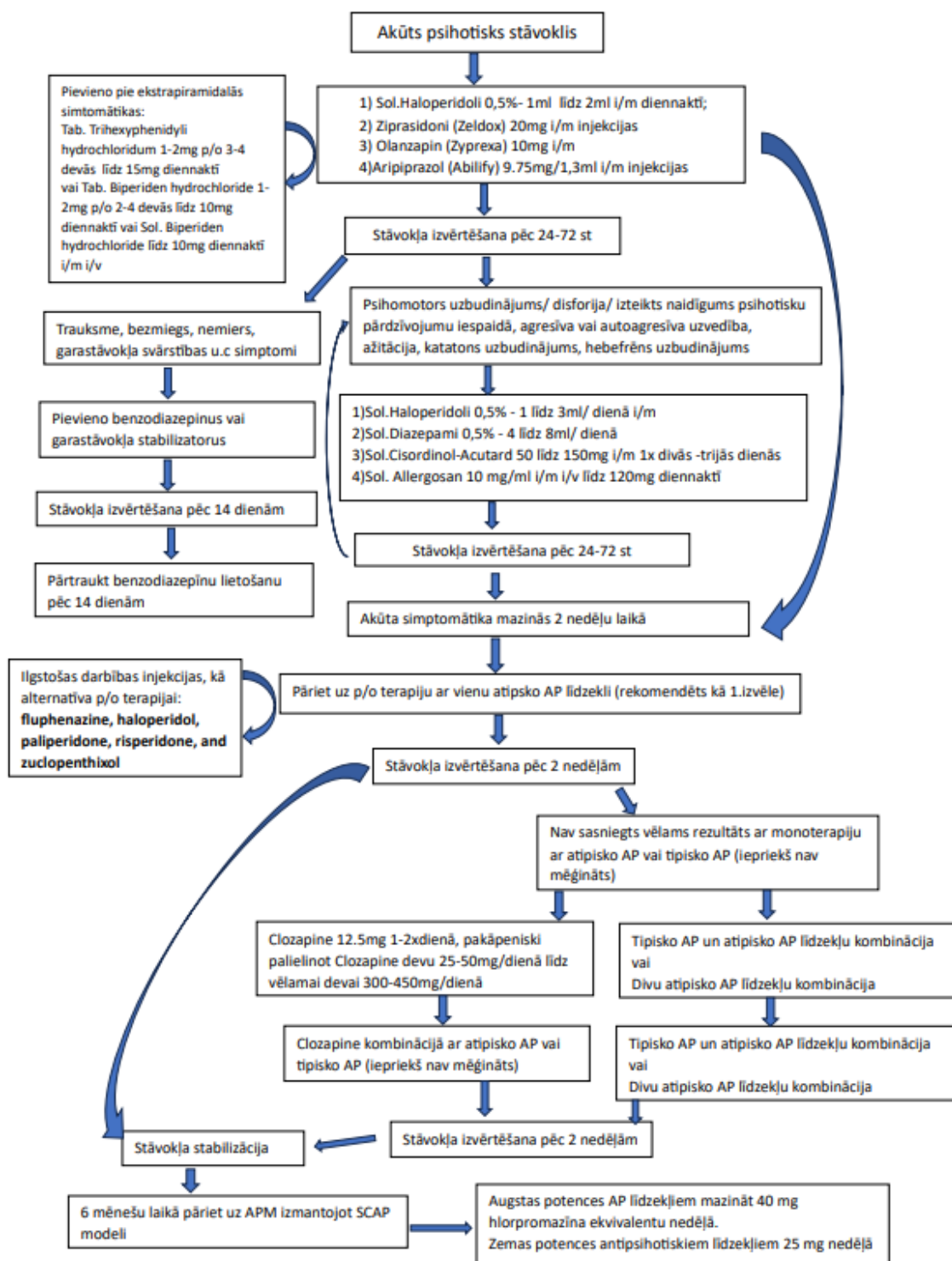
Medikamentozas terapijas nozīmēšana, it īpaši stacionāra pacientiem un polifarmācijas kontekstā, prasa rūpīgu, individualizētu pieeju un uzmanīgu terapijas apsvēršanu. Jāņem vērā pacienta klīniskā aina un slimības gaitas īpatnības, vispārējais veselības stāvoklis un blakusslimību klātbūtne. Pacienti, kuriem nozīmēts MRPL stacionārā, lielākoties ir indivīdi ar smagiem psihiskās veselības traucējumiem, kā, piemēram, šizofrēnija, tomēr pēc ārstēšanas stacionārā vēršas arī cilvēki ar citiem psihotiskiem traucējumiem, smagām afektīvo traucējumu formām, organiskiem un personības traucējumiem, kas nereti pieprasa vairāku medikamentu lietošanu, lai stabilizētu veselības stāvokli.

SCAP modelis (angliski: *Safety Correction of Antipsychotic Polypharmacy*) ir strukturēta pieeja, kas izstrādāta, lai droši samazinātu antipsihotisko līdzekļu polifarmāciju – tas ir, gadījumus, kad pacientam tiek vienlaikus izrakstītas vairākas antipsihotiskās zāles, bieži vien lielās devās. Attēlā Nr.15 ir atspoguļoti galvenie etapi pacientu ar psihotiskiem traucējumiem ārstēšanā, un tas ir praktisks rīks ārstam visās ārstēšanas fāzēs — sākot no akūta stāvokļa līdz stabilas remisijas sasniegšanai. Algoritma struktūra ir vērsta uz terapijas drošības paaugstināšanu, medikamentu slodzes samazināšanu un kontroli pār medikamentu pārmērīgu lietošanu. Shēmā ir iekļautas rekomendācijas ārstēšanas uzsākšanas etapā, dažādu stāvokļu korekcijai, pārejai uz perorālo terapiju, klopazīna pievienošanai terapijā, polifarmācijas korekcijai pēc SCAP modeļa un pāriešanai uz antipsihotiska līdzekļa monoterapiju. Šis algoritms pārstāv mūsdienīgu pieeju psihofarmakoterapijas vadībai, nodrošinot ne tikai simptomu kontroli, bet arī ārstēšanas optimizāciju, blakusefektu riska

samazināšanu un pacienta dzīves kvalitātes uzlabošanu. Tas var tikt izmantots kā praktisks ceļvedis psihiatru ikdienas klīniskajā darbā.

Attēls Nr.15

“Strukturēta pieeja psihotisko stāvokļu ārstēšanai un polifarmācijas mazināšanai”



APM – antipsihotiķu monoterapija

Literatūrā aprakstītā izpēte

Stassen et al. 2021. gadā veiktajā pētījumā secināts, ka vairāku medikamentu lietošana dažos gadījumos var būt piemērota un nepieciešama terapeitiskā iespēja pacientiem ar F2X.X diagnozēm, bet saglabājot to kā izņēmumu, nevis kā terapijas standartu. Tika rekomendēts polifarmācijas pieejā izvēlēties antipsihotiskos medikamentus ar atšķirīgu farmakodinamisko iedarbību, kas salīdzinoši bieži nesaskan ar klīnisko praksi – biežāk veidotas kombinācijas ar vairāku antidepresantu, antipsihotisko līdzekļu, garastāvokļa stabilizatoru, anksiolītisko līdzekļu, miega līdzekļu, antihistamīnu un antiholīnērgisko līdzekļu kombināciju kopā ar citām somatiskām ārstēšanas metodēm. Vidējais saņemtais medikamentu daudzums bija $4,50 \pm 2,68$ no kuriem $-3,30 \pm 1,84$ bija psihotropās zāles, kā arī $0,79 \pm 1,13$ medikamenti, kas mazina blakusparādības, un $0,41 \pm 0,89$ citus somatiskie medikamenti. Šī pētījuma rezultāti uzsvēra faktu, ka polifarmācijas režīmi nav vienlīdz piemēroti katram pacientam – efektivitātes ziņā polifarmācijas taktikai nav priekšrocību salīdzinājumā ar monoterapiju (Stassen, et al., 2021).

Arī Markku Lähteenvuo un Jari Tiihonen šizofrēnijas polifarmācijas apskatā atklāts, ka, lai arī pasaules mērogā šizofrēnijas ārstēšanas rekomendācijas 21. gadsimtā pauž arvien lielāku uzsvāri uz monoterapiju, klīniskajā praksē biežāk novērota polifarmācija. Neraugoties uz polifarmācijas plašo pielietojumu, tiek rekomendēts uzsākt ārstēšanu ar APL monoterapijā, neveiksmīgas pirmreizējas monoterapijas gadījumā nomainot APL pret citu – ne-klozapīna APL. Kā trešais solis tiek rekomendēta klozapīna terapija un tikai tad, ja klozapīna monoterapija ir bijusi neveiksmīga, uzsākt polifarmācijas pieeju (Lähteenvuo & Tiihonen, 2021).

Praktiskās rekomendācijas pacientu stāvokļa vērtējumam

1. Pacientiem ir jānodrošina **regulārs somatiskā stāvokļa novērtējums**:
 - 1.1. fiziskais novērtējums ietver dzīvībai svarīgās pazīmes – arteriālais asinsspiediens, pulss, elpošanas frekvence, SpO₂, temperatūra, EKG. Pacientam atrodoties stacionārā, arteriālais asinsspiediens un pulss ir jāvērtē vismaz reizi dienā, savukārt pacientiem ar kardiāliem riska faktoriem šos rādītājus jāvērtē divas reizes dienā. Ārstējoties ambulatori, asinsspiediens un pulss jākontrolē katras vizītes laikā;

- 1.2. pirms antipsihotisko līdzekļu lietošanas sākšanas jānosaka pacienta augums, svars, vidukļa apkārtmērs, KMI . Ārstējoties ambulatori, svars, vidukļa apkārtmērs un KMI jākontrolē katras vizītes laikā.
2. Jāveic arī **laboratoriskā izmeklēšana**:
 - 2.1. pacientam iesākot ārstēšanu – pilna asins aina, bioķīmija, aknu darbības rādītāji (ALAT), elektrolīti (Na, K, Ca), indicētas arī analīzes uz sifilisu; pirms antipsihotisko līdzekļu lietošanas sākšanas jānosaka arī glikoze tukšā dūšā, asins lipīdu profils, tireoīdstimulējošais hormons (TSH), prolaktīns;
 - 2.2. urīna analīzes ir jāveic pirms terapijas sākšanas, lai vērtētu glikozūriju un proteinūriju, kā arī simptomātiskiem pacientiem ar aizdomām par urīnceļa infekciju;
 - 2.3. ja paciente nav pārliecināta par savu grūtniecības statusu, ir jāveic urīna analīze uz β -hCG pirms terapijas sākšanas;
 - 2.4. turpinot ārstēšanos, ik pēc 3–6 mēnešiem (īpaši būtiski pirmajā gadā) analīzes ir jāatkārto; pēc tam – pie normas rādītājiem analīzes jāveic vismaz reizi gadā;
 - ja pacients terapijā lieto garastāvokļa stabilizatorus – reizi 6-12 mēnešos jānosaka aknu funkcija un jāveic pilna asins aina;
 - balstoties uz starptautiskajām vadlīnijām klozapīna lietošanas gadījumā, lai vērtētu agranulocitozes riskus, pirmajās 18 ārstēšanās nedēļās ik nedēļu jāpārbauda pilna asins aina; no 5. līdz 12. klozapīna lietošanas mēnesim pilna asins aina jānosaka ik divas nedēļas; pēc gada terapijas ar klozapīnu pilna asins aina ir jānosaka ik mēnesi (Correll et al., 2022);
 - 2.5. pēc nepieciešamības urīna analīze veicama arī narkotisko un citu vielu noteikšanai, kā, piemēram, amfetamīni, benzodiazepīni, kokaīns, kaņepes, opioīdi u.c.;
 - 2.6. pēc nepieciešamības, ja ir simptomi, jāveic EKG un elektrolītu analīze, piemēram, ja pacientam ir kardiālie riska faktori un terapijā pielieto QT-I pagarinošos medikamentus.
3. Sievietēm reproduktīvā vecumā – **ginekologa** konsultācija reizi gadā, kā arī ievērot pārdomātas grūtniecības plānošanas metodes;
4. Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, pacientiem līdz 40 g.v. ieteicama **oftalmologa** konsultācija vienu reizi divos gados, pēc 40 g.v. – vienu reizi gadā.

7. IDENTIFICĒTIE UZDEVUMI TURPMĀKAM DARBAM LATVIJAS VESELĪBAS APRŪPES SISTĒMĀ

Ir svarīgi noteikt uzdevumus, lai uzlabotu situāciju ar polifarmāciju psihiatrijas jomā, it īpaši iestādēs, kurās pacienti ar psihiskās veselības traucējumiem ārstējas ilgstoši, t.sk. pacienti ar nozīmīgiem MRPL. Uzdevumu noteikšanas mērķis ir izveidot praktisku sistēmu medikamentu racionālai izrakstīšanai, samazināt ar polifarmāciju saistītus riskus un uzlabot pielietotās ārstēšanas drošību un efektivitāti noteiktai pacientu grupai.

Uzdevumi:

1. Ieviest praksē sistemātisku farmakoterapijas novērtējuma protokolu – standartizētas procedūras izveide terapijā pielietoto medikamentu pārskatīšanai, īpaši polifarmācijas pacientiem.
2. Ieviest un izmantot polifarmācijas riska novērtēšanas skalas, kas pielāgotas psihiatrijas jomai, kā, piemēram, *STOPP/START*, *Beers Criteria* – skalu adaptācija.
3. Izstrādāt farmakoterapijas algoritmus biežāko psihiatrisko sindromu pārvaldei.
4. Izveidot klīniskas anketas nozīmētās terapijas atbilstības vērtējumam – medikamentu ar vienādiem darbības profiliem noteikšana, polifarmācija, mijiedarbība, ietekme uz vielmaiņu.
5. Pielietot praksē datu bāzes, kas analizē medikamentu mijiedarbību, lai noteiktu, no kurām zāļu kombinācijām jāizvairās.
6. Kā viens no nākotnes uzdevumiem būtu vērtējams medikamentu blakusparādību un kombināciju salīdzinājuma elektroniska datubāze, kas būtu pieejama vismaz 2-3 valodās. Šobrīd līdzīga tipa datubāzes ir pieejamas bezmaksas versijās no ASV, bet iztrūkst informācija par tādām kombinācijām, kā medikamentu vienlaicīga lietošana ar atsevišķiem pārtikas produktiem, bezrecepšu medikamentiem, uztura bagātinātājiem. Šāda informācija, piemēram, pieejama <https://www.drugs.com/>. Eiropas Savienībā līdzīga datubāze pieejama Dānijā, kas ir adaptēta valsts valodā un pieejama bezmaksas (<https://www.interaktionsdatabasen.dk/default.aspx>).
7. Regulāru iekšējo apmācību par polifarmāciju ieviešana praksē.

8. Izveidot elektronisko iekšējās sistēmas rīku, kas automātiski paziņo, kad pacientam tiek pielietota polifarmācija – informēšana par blakusparādību riskiem, dublētām vai bīstamām medikamentu kombinācijām.
9. Iesaistīt cita profila specialistus (klīniskos farmakologus/farmaceitus) medikamentu shēmu pārskatīšanā un novērtējumā.
10. Multimorbīdiem pacientiem apsvert konsilija nepieciešamību polifarmācijas jautājumos – multiprofesionālu komandu no dažādām medicīnas specialitātēm.
11. Stabilizējot akūto pacientu stāvokli, pielietot pieeju “mazāk = labāk”.
12. Pacientu un piederīgo apmācība – izskaidrot katra medikamenta nepieciešamību konkrēta stāvokļa ārstēšanai, riskus, kas saistīti ar konkrēta medikamenta lietošanu un pazīmes, kam jāpievērš uzmanība. Izskaidrot stāvokļus, kuru gadījumā neatliekami/steidzami jāvērsas pēc palīdzības.
13. Turpinot strādāt pie uzlabojumiem, jāņem vērā esošā MRPL pacientu problemātika – tie lielākoties ir terapeitiski rezistenti pacienti (un šai rezistencei var būt dažādi cēloņi), kā arī pastāvošā ārstu pārliecība par nozīmētās polifarmācijas ilgstošu nepieciešamību, balansējot uz “ķīmiskās ierobežošanas” robežas. Jāņem vērā, ka psihiatrijas jomas profesionāļu vidū uzskati par ārstēšanas izvēli var atšķirties, kā arī ārstu darbu ietekmē profesionālās izdegšanas riski. Tomēr būtu lietderīgi ieviest veidu, kā pārraudzīt nevajadzīgi ilgas polifarmācijas lietošanu šai neaizsargātajai, bet reizē potenciāli bīstamajai pacientu grupai, piemēram, rutīnas konsīliju veidā.

PIELIKUMI

1.PIELIKUMS “PSIHOTROPO MEDIKAMENTU MIJIEDARĪBAS”

Nosaukums	Mijiedarbības izpausme	Komentāri	Mijiedarbības būtiskums
			Synbase
Karbamazepīns	Karbamazepīns var būtiski samazināt risperidona un 9-hidroksirisperidona (aktīvais metabolīts) koncentrāciju plazmā. Var parādīties neveiksmīga atbildes reakcija uz risperidona terapiju. Var parādīties risperidona blakusparādības, ja vienlaicīgi lietots karbamazepīns tiek atcelts.	No kombinācijas ir jāizvairās. Ja ir nepieciešama vienlaicīga lietošana, ieteicams rūpīgi monitorēt risperidona aktīvo daļu. Ir nepieciešama risperidona devas pielāgošana, ja karbamazepīns tiek uzsākts vai pārtraukts. Apsveriet lietot valproiskābi karbamazepīna vietā.	D4
Risperidons			
Karbamazepīns	Kvetiapīna koncentrācija ievērojami samazinās, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar karbamazepīnu, kas visticamāk izraisa neveiksmīgu terapiju. Kvetiapīns palielina karbamazepīna toksiskā metabolīta iedarbību.	Izvairieties no kombinācijas. Apsveriet tādu neinducējošo pretepilepsijas zāļu lietošanu kā valproāts, lamotrigīns, vai gabapentīns.	D4
Kvetiapīns			
Karbamazepīns	Vienlaicīgas lietošanas laikā zuklopentiksola iedarbība var nozīmīgi samazināties (par aptuveni 67%). Rezultātā terapija var būt neveiksmīga.	Izvairieties no kombinācijas. Apsveriet lietot alternatīvus pretepilepsijas līdzekļus, kuriem nav enzīmus inducējošas īpašības (piemēram, lamotrigīnu, valproiskābi, gabapentīnu). Ja nav iespējams izvairīties no kombinācijas, uzraugiet zuklopentiksola koncentrāciju plazmā un terapeitisko atbildes reakciju. Vienlaicīgas lietošanas laikā var būt nepieciešams palielināt (aptuveni dubultot) zuklopentiksola devu.	D3
Zuklopentiksols			
Haloperidols	Vienlaicīga lietošana var pagarināt QT laiku un paaugstināt sirds aritmiju risku.	Izvairieties no vienlaicīgas lietošanas.	D0
Sertindols			
Karbamazepīns	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā diazepāma iedarbība var ievērojami samazināties.	Kopumā ieteicams izvairīties no vienlaicīgas terapijas. Ja nevar izvairīties, apsveriet diazepāma devas palielināšanu un vislabāk parenterālo zāļu formu lietošanu. Apsveriet	D0
Diazepāms (enterāls, perorāls)			

		temazepāma/oksazepāma lietošanu diazepāma vietā.	
Karbamazepīns	Var nozīmīgi samazināties kariprazīna iedarbība. Tas var novest pie neveiksmīgas ārstēšanas iznākuma.	Ir jāizvairās no šīs kombinācijas. Apsveriet lietot neinducējošas pretepilepsijas zāles (piemēram, valproiskābi, lamotrigīnu, levetiracetāmu vai gabapentīnu), nevis pretepilepsijas līdzekļus, kas ir induktori.	D0
Kariprazīns			
Kodeīns	Haloperidols samazina kodeīna pretsāpju un pretklepus darbību.	Izvēlieties alternatīvu pretsāpju līdzekli, kas nemetabolizējas ar CYP2D6 enzīma palīdzību (piemēram, buprenorfinu), vai nomainiet neiroleptisko medikamentu uz līdzekli, kas nenomāc CYP2D6 enzīmu (piemēram, kvetiapīnu, olanzapīnu vai risperidonu).	D3
Haloperidols			
Citaloprams	Iespējams QTc intervāla pagarināšanās risks	Ja ir nepieciešams SSAI, apsvērt lietot sertralīnu.	D1
Haloperidols			
Escitaloprams	Paaugstināts QTc intervāla pagarināšanās un <i>torsades de pointes</i> risks	No kombinācijas ir jāizvairās. Apsveriet lietot sertralīnu kā SSAI, lai novērstu mijiedarbību.	D1
Haloperidols			
Bromokriptīns	Dopamīna antagonisti, piemēram, antipsihotiskie/pretvemšanas līdzekļi, var pasliktināt bromokriptīna terapeitisko efektu un otrādi. Atipiskie antipsihotiskie līdzekļi darbojas līdzīgi, bet mijiedarbībai var būt mazāka nozīme	No kombinācijas ir jāizvairās. Ja Parkinsona slimības pacientiem parādās dopamīna agonistu izraisīta psihoze, tiek dota priekšroka atipiskajiem neiroleptiķiem. Kvetiapīns tiek uzskatīts par pirmās izvēles medikamentu. Klozapīns, risperidons un olanzapīns var būt kā alternatīva izvēle.	D0
Haloperidols			
Haloperidols	Paaugstināts QT intervāla pagarināšanās un aritmijas, piemēram, <i>torsades de pointes</i> , risks.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja no kombinācijas nevar izvairīties, ieteicama cieša EKG un QTc intervāla uzraudzība.	D0
Levomepromazīns			
Kariprazīns	Var nozīmīgi samazināties kariprazīna iedarbība. Tas var novest pie neveiksmīgas ārstēšanas iznākuma.	Ir jāizvairās no šīs kombinācijas. Apsveriet lietot neinducējošas pretepilepsijas zāles (piemēram, valproiskābi, lamotrigīnu, levetiracetāmu vai	D0
Okskabazepīns			

		gabapentīnu), nevis pretepilepsijas līdzekļus, kas ir induktori.	
Haloperidols	Ir jāizvairās no šīs kombinācijas. Apsveriet lietot neinducējošas pretepilepsijas zāles (piemēram, valproiskābi, lamotrigīnu, levetiracetāmu vai gabapentīnu), nevis pretepilepsijas līdzekļus, kas ir induktori.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, ieteicams cieši uzraudzīt EKG un QTc intervālu. Uzraugiet arī elektrolītus asinīs (ieskaitot kālija un magnija līmeni). Apsveriet lietot alternatīvus medikamentus.	D0
Hlorprotiksēns			
Hlorprotiksēns	Vienlaicīga lietošana var pagarināt QTc intervālu un palielināt sirds aritmijas, tostarp <i>torsades de pointes</i> , risku.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, ieteicams cieši uzraudzīt EKG un QTc intervālu. Uzraugiet arī elektrolītus asinīs (ieskaitot kālija un magnija līmeni). Apsveriet lietot alternatīvus medikamentus.	D0
Levomepromazīns			
Levomepromazīns	Vienlaicīga lietošana var pagarināt QT intervālu un veicināt sirds aritmijas, ieskaitot <i>torsades de pointes</i> .	Ieteicams izvairīties no kombinācijas. Apsveriet lietot alternatīvus medikamentus.	D0
Sertindols			
Klozapīns	Klozapīna koncentrācija plazmā samazinās, ja tas tiek lietots kopā ar karbamazepīnu. Kombinācija var arī paaugstināt kaula smadzeņu nomākuma risku.	Ieteicams klozapīna koncentrācija plazmā un kaula smadzeņu toksicitātes monitorings.	C4
Karbamazepīns			
Karbamazepīns	Olanzapīna koncentrācija ir samazināta, ja to kombinē ar karbamazepīnu.	Monitorējiet olanzapīna koncentrāciju plazmā, ja karbamazepīns tiek uzsākts vai atcelts.	C4
Olanzapīns			
Aripiprazols	Samazināta aripiprazola koncentrācija serumā, kas visticamāk izraisa samazinātu aripiprazola klīnisko efektivitāti.	Ieteicams monitorēt aripiprazola koncentrāciju plazmā. Var būt nepieciešams palielināt aripiprazola devu (aptuveni divkāršot). Alternatīvi apsveriet iespēju lietot enzīmu neinducējošus pretepilepsijas līdzekļus, tādus kā valproāts, lamotrigīns, levetiracetāms vai gabapentīns, lai izvairītos no šīs mijiedarbības.	C3
Karbamazepīns			
Karbamazepīns	Karbamazepīns (pat zemās devās) no devas atkarīgā veidā samazina haloperidola koncentrāciju un var rasties	Ieteicams abu zāļu terapeitiskais monitorings, un rūpīgi jāseko līdzi pacienta psihiatriskajam	C3

Haloperidols	subterapeitiska haloperidola koncentrācija. Haloperidola toksicitāte var izpausties, ja vienlaicīgi lietots karbamazepīns tiek atcelts.	stāvoklim pirmajās vienlaicīgas lietošanas nedēļās.	
Karbamazepīns	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā diazepāma iedarbība var ievērojami samazināties.	Kopumā ieteicams izvairīties no vienlaicīgas terapijas. Ja nevar izvairīties, apsveriet diazepāma devas palielināšanu un vislabāk parenterālo zāļu formu lietošanu. Apsveriet temazepāma/oksazepāma lietošanu diazepāma vietā.	C3
Diazepāms			
Levomepromazīns	Palielinās tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie efekti, antiholīnērgiskie efekti vai aritmija, ko izraisa abu papildu receptoru anatgonisms un palielināta zuklopentiksola iedarbība	Uzraugiet zuklopentiksola blakusparādības. Vienlaicīgas lietošanas laikā var būt nepieciešams samazināt zuklopentiksola devu par 25–50%.	C3
Zuklopentiksols			
Lorazepāms	Vienlaicīga lietošana retos gadījumos var izraisīt intoksikāciju ar benzodiazepīniem, nopietnu hipotensiju, elpošanas nomākumu, bezsamaņu un potenciāli letālu elpošanas apstāšanos.	Ja parādās toksicitātes simptomi (piemēram, izteikta sedācija, ataksija, vājums, reibonis), apsveriet vienlaicīgas lietošanas pārtraukšanu.	C2
Klozapīns			
Levomepromazīns	Klozapīna koncentrācija asins plazmā var samazināties, kas var izskaidrot vāju atbildes reakciju uz klozapīna terapiju.	Ieteicams monitorēt klozapīna koncentrāciju asins plazmā un atbilstoši pielāgot devu.	C2
Klozapīns			
Triheksifenidils	Vienlaicīga lietošana var izraisīt samazinātu valproiskābes iedarbību kopā ar vāju terapeitisko atbildes reakciju.	Ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, uzraugiet valproiskābes koncentrāciju un attiecīgi pielāgojiet devu.	C2
Valproiskābe			
Aripiprazols	Samazināta aripiprazola koncentrācija serumā, kas visticamāk izraisa samazinātu aripiprazola klīnisko efektivitāti.	Ieteicams monitorēt aripiprazola koncentrāciju plazmā. Var būt nepieciešams palielināt aripiprazola devu (aptuveni divkārtot). Alternatīvi apsveriet iespēju lietot enzīmu neinducējošus pretepilepsijas līdzekļus, tādus kā valproāts, lamotrigīns, levetiracetāms vai gabapentīns, lai izvairītos no šīs mijiedarbības.	C2
Okskarbazepīns			

Diazepāms	Vienlaicīga lietošana retos gadījumos var izraisīt intoksikāciju ar benzodiazepīniem, nopietnu hipotensiju, elpošanas nomākumu, bezsamaņu un potenciāli letālu elpošanas apstāšanos.	Ja parādās toksicitātes simptomi (piemēram, izteikta sedācija, ataksija, vājums, reibonis), apsveriet vienlaicīgas lietošanas pārtraukšanu.	C1
Klozapīns			
Kvetiapīns	Kvetiapīna koncentrācija asins plazmā var samazināties, ja to lieto kopā ar okskarbazepīnu.	Uzraugiet kvetiapīna koncentrāciju asinīs un, ja nepieciešams, palieliniet devu.	C1
Okskarbazepīns			
Karbamazepīns	Samazināta sertindola iedarbība, kas izraisa terapijas neveiksmīga iznākuma risku.	Sertindola dienas devu var būt nepieciešams palielināt tuvāk maksimālās devas diapazona augšējai vērtībai. Apsveriet lietot pretepilepsijas zāles, kas izraisa mazāku vai nekādu indukciju, piem., okskarbazepīnu, valproātu, gabapentīnu vai lamotrigīnu.	C0
Sertindols			
Karbamazepīns	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā diazepāma iedarbība var ievērojami samazināties.	Kopumā ieteicams izvairīties no vienlaicīgas terapijas. Ja nevar izvairīties, apsveriet diazepāma devas palielināšanu un vislabāk parenterālo zāļu formu lietošanu. Apsveriet temazepāma/oksazepāma lietošanu diazepāma vietā.	C0
Diazepāms			

Skaidrojums mijiedarbības būtiskumam:

Synbase:

D – klīniski nozīmīga mijiedarbība, no kuras ieteicams izvairīties

C – klīniski nozīmīga mijiedarbība, ko var novērst, piemēram, pielāgojot devu

2. PIELIKUMS “HALOPERIDOLA MIJIEDARBĪBA AR CITIEM PSIHOTROPIEM MEDIKAMENTIEM”

Nosaukums	Mijiedarbības izpausme	Komentāri	Mijiedarbības būtiskums		Pierādījumu līmenis*
			Synbase	UpToDate	
Haloperidols	Vienlaicīga lietošana var pagarināt QT laiku un paaugstināt sirds aritmiju risku.	Izvairieties no vienlaicīgas lietošanas. Visticamāk, ir lielāka nozīme ir IV haloperidola gadījumā, kam ir lielāks QT intervāla pagarināšanās risks.	D0	X	Vājš
Sertindols					
Haloperidols	Iespējams QTc intervāla pagarināšanās risks	Ja ir nepieciešams SSAI, apsvērt lietot sertralīnu.	D1	C	Vājš
Citaloprams					
Haloperidols	Paaugstināts QTc intervāla pagarināšanās un torsades de pointes risks. Haloperidols var pastiprināt QT pagarinošo antidepresantu serotonīnerģisko iedarbību (mērens risks).	No kombinācijas ir jāizvairās. Apsveriet lietot sertralīnu kā SSAI, lai novērstu mijiedarbību. Ja šīs zāles tiek kombinētas, jāuzrauga QTc intervāla pagarināšanās un ventrikulāras aritmijas (t.sk., <i>torsades de pointes</i>). Pacienti ar citiem riska faktoriem (piemēram, seniori, sievietes, bradikardija, hipokaliēmija, hipomagniēmija, sirds slimība un lielāka zāļu koncentrācija) vai tiem, kuri lieto iv haloperidolu, ir lielāks mijiedarbības risks. Kombinējot, jāuzrauga serotonīna sindroma/serotonīna toksicitātes pazīmes un simptomus (piemēram, hiperrefleksija, klonuss, hipertermija, svīšana, trīce, autonomā nestabilitāte, garīgā stāvokļa izmaiņas) vai ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma. Pacienti ar citiem riska faktoriem (piemēram, lielāka zāļu koncentrācija/devas, lielāks serotonīnerģisko līdzekļu skaits), iespējams, ir lielāks šīs potenciāli dzīvībai bīstamās toksicitātes risks.	D1	C	Vājš
Escitaloprams					
Haloperidols	Dopamīna antagonisti, piemēram, antipsihotiskie/pretvemšanas līdzekļi, var pasliktināt bromokriptīna	No kombinācijas ir jāizvairās. Ja Parkinsona slimības pacientiem parādās dopamīna agonistu izraisīta psihoze, tiek dota priekšroka atipiskajiem neiroleptiķiem.	D0	D	Vājš
Bromokriptīns					

	terapeitisko efektu un otrādi. Atipiskie antipsihotiskie līdzekļi darbojas līdzīgi, bet mijiedarbībai var būt mazāka nozīme.	Kvetiapīns tiek uzskatīts par pirmās izvēles medikamentu. Klozapīns, risperidons un olanzapīns var būt kā alternatīva izvēle (Synbase). Vai klozapīnu, kvetiapīnu vai ziprazidonu mazākās sākotnējās devās (UpToDate).			
Haloperidols	Paaugstināts QT intervāla pagarināšanās un aritmijas, piemēram, torsades de pointes, risks. CNS nomācošās zāles var pastiprināt levomepromazīna CNS nomācošo iedarbību. Levomepromazīns var pastiprināt CNS depresantu CNS nomācošo iedarbību.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja no kombinācijas nevar izvairīties, ieteicama cieša EKG un QTc intervāla uzraudzība. Samaziniet parasto CNS nomācošo zāļu devu par 50%, ja sāk lietot levomepromazīnu, līdz tā deva ir stabila. Rūpīgi novērot pacientu, vai neparādās CNS nomākuma pazīmes.	D0	D	Vājš
Levomepromazīns					
Haloperidols	Vienlaicīga lietošana var pagarināt QTc intervālu un palielināt sirds aritmijas, t.sk., torsades de pointes, risku. Var palielināties krampju risks.	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, ieteicams cieši uzraudzīt EKG un QTc intervālu. Uzraugiet arī elektrolītus asinīs (ieskaitot kālija un magnija līmeni). Apsveriet lietot alternatīvus medikamentus.	D0	C	Labs
Hlorprotiksēns					
Haloperidols	Karbamazepīns (pat mazās devās) no devas atkarīgā veidā samazina haloperidola koncentrāciju un var rasties subterapeitiska haloperidola koncentrācija. Haloperidola toksicitāte var izpausties, ja vienlaicīgi lietots karbamazepīns tiek atcelts.	Ieteicams abu zāļu terapeitiskais monitorings, un rūpīgi jāseko līdzī pacienta psihiatriskajam stāvoklim pirmajās vienlaicīgas lietošanas nedēļās.	C3	C	Labs
Karbamazepīns					
Haloperidols	Vienlaicīga lietošana var pagarināt QT laiku.	Apsvērt terapijas maiņu. Visticamāk, ir lielāka nozīme ir IV haloperidola gadījumā, kam ir lielāks QT intervāla pagarināšanās risks. Ja lietošana ir nepieciešama, jāuzrauga QTc intervāla pagarināšanās un aritmijas (t.sk., <i>torsades de pointes</i>). Pacientiem ar citiem riska faktoriem (piemēram, seniori, sievietes, bradikardija, hipokaliēmija, hipomagnēmija,	NA	D	Vājš
Kvetiapīns					

		sirds slimība un lielāka zāļu koncentrācija) un tiem, kas lieto iv haloperidolu, ir lielāks mijiedarbības risks.			
Haloperidols	Var pieaugt aripiprazola izraisīto krampju risks.	Ievērot piesardzību, vienlaicīgi lietojot.	B1	C	Labs
Aripiprazols					
Haloperidols	Var pieaugt kariprazīna izraisīto krampju risks.	Ievērot piesardzību, vienlaicīgi lietojot.	NA	C	Labs
Kariprazīns					
Haloperidols	Var pastiprināt viens otra CNS nomācošo efektu.	Lietoja vienlaicīgi, ņemt vērā CNS nomācošu līdzekļu lietošanas ilgumu un katra pacienta reakciju (īpaši toleranci pret CNS nomācošu iedarbību). Var būt nepieciešama viena vai abu CNS nomācošo zāļu devas samazināšana. Ja vienlaikus tiek lietoti divi vai vairāki CNS nomācoši līdzekļi, novērojiet papildu CNS nomācošu iedarbību.	NA	C	Labs
Klonazepāms					
Haloperidols	Zāles ar krampju sliekšņa pazemināšanas potenciālu var pastiprināt klozapīna nelabvēlīgo/toksisko iedarbību. Konkrēti, var palielināties krampju risks.	Ievērot piesardzību, vienlaicīgi lietojot.	NA	C	Labs
Klozapīns	QT pagarinošie antipsihotiskie līdzekļi var pastiprināt haloperidola QTc pagarinošo efektu.	Ja šīs zāles tiek kombinētas, jāuzrauga QTc intervāla pagarināšanās un ventrikulāras aritmijas (t.sk., torsades de pointes). Pacienti ar citiem riska faktoriem (piemēram, seniori, sievietes, bradikardija, hipokaliēmija, hipomagnēmija, sirds slimība un lielāka zāļu koncentrācija) vai tiem, kuri lieto iv haloperidolu, ir lielāks mijiedarbības risks Turklāt, ja šīs zāles tiek kombinētas, novērojiet serotonīna sindroma/serotonīna toksicitātes pazīmes un simptomus (piemēram, hiperrefleksija, klonuss, hipertermija, svīšana, trīce, autonomā nestabilitāte, garīgā stāvokļa izmaiņas) vai ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma. Pacienti ar citiem	NA	C	Vājš

		riska faktoriem (piemēram, lielāka zāļu koncentrācija/devas, lielāks serotonīnerģisko līdzekļu skaits), iespējams, ir lielāks šīs potenciāli dzīvībai bīstamās toksicitātes risks.			
Haloperidols	Var pastiprināt viens otra CNS nomācošo efektu.	Lietojot vienlaicīgi, ņemt vērā CNS nomācošu līdzekļu lietošanas ilgumu un katra pacienta reakciju (īpaši toleranci pret CNS nomācošu iedarbību). Var būt nepieciešama viena vai abu CNS nomācošo zāļu devas samazināšana. Ja vienlaikus tiek lietoti divi vai vairāki CNS nomācoši līdzekļi, novērojiet papildu CNS nomācošu iedarbību.	NA	C	Labs
Diazepāms					
Haloperidols	Zāles ar krampju sliekšņa pazemināšanas potenciālu var pastiprināt flufenazīna nelabvēlīgo/toksisko iedarbību. Konkrēti, var palielināties krampju risks.	Ievērojiet piesardzību, ja flufenazīnu lieto kopā ar līdzekļiem, kas var pazemināt krampju sliekšni, jo tas var palielināt krampju risku.	NA	C	Labs
Flufenazīns	Var pastiprināt haloperidola QT pagarināšanas risku.	Vairāk iespējams iv haloperidola gadījumā. Ja šīs zāles tiek kombinētas, jāuzrauga QTc intervāla pagarināšanās un ventrikulāras aritmijas (t.sk., <i>torsades de pointes</i>). Pacientiem ar citiem riska faktoriem (piemēram, seniori, sievietes, bradikardija, hipokaliēmija, hipomagniēmija, sirds slimība un lielāka zāļu koncentrācija), iespējams, ir lielāks šo potenciāli dzīvībai bīstamo toksicitāti risks.	NA	C	Vājš
Haloperidols	Var pastiprināt viens otra CNS nomācošo efektu.	Lietojot vienlaicīgi, ņemt vērā CNS nomācošu līdzekļu lietošanas ilgumu un katra pacienta reakciju (īpaši toleranci pret CNS nomācošu iedarbību). Var būt nepieciešama viena vai abu CNS nomācošo zāļu devas samazināšana. Ja vienlaikus tiek lietoti divi vai vairāki CNS nomācoši līdzekļi, novērojiet papildu CNS nomācošu iedarbību.	NA	C	Labs
Gabapentīns					

Haloperidols	Var palielināt krampju risku.	Lietot ar piesardzību.	NA	C	Labs
Olanzapīns	QTc pagarināšanās risks, iespējams, ir lielāks, lietojot intravenozi haloperidolu, salīdzinot ar haloperidolu iekšķīgi		NA	C	Vājš
Haloperidols	Var palielināt krampju risku.	Lietot ar piesardzību.	NA	C	Labs
Risperidons	QTc pagarināšanās risks, iespējams, ir lielāks, lietojot iv haloperidolu, salīdzinot ar haloperidolu iekšķīgi		NA	C	Vājš
Haloperidols	Var palielināt krampju risku.	Lietot ar piesardzību.	NA	C	Labs
Trifluoperazīns					
Haloperidols	Var palielināt krampju risku.	Lietot ar piesardzību.	NA	C	Labs
Zuklopentiksols	QTc pagarināšanās risks, iespējams, ir lielāks, lietojot intravenozi haloperidolu, salīdzinot ar haloperidolu iekšķīgi.		NA	C	Vājš
Haloperidols	Var pastiprināt viens otra CNS blakņu efektu.	Var palielināties nevēlamu blakņu risks. Var būt nepieciešama viena vai abu CNS nomācošu līdzekļu devas samazināšana.	NA	C	Labs
Valproiskābe					
Haloperidols	Var pastiprināt viens otra CNS blakņu efektu.	Var palielināties nevēlamu blakņu risks. Var būt nepieciešama viena vai abu CNS nomācošu līdzekļu devas samazināšana.	NA	C	Labs
Lorazepāms					

Skaidrojums mijiedarbības būtiskumam:

Synbase:

D – klīniski nozīmīga mijiedarbība, no kuras ieteicams izvairīties

C – klīniski nozīmīga mijiedarbība, ko var novērst, piemēram, pielāgojot devu C – vidējs risks

B1 – mijiedarbības klīniskais iznākums ir nenoteikts un/vai var atšķirties

UpToDate:

X – izvairīties no lietošanas

C – vidējs risks

*Pierādījumu līmenis: UpToDate

NA – nav informācijas par konkrēto mijiedarbību

3. PIELIKUMS “OTRĀS PAAUDZES APL: MIJEDARBĪBAS UN RISKI”

Aktīvā viela	Metabolais ceļš	Anti-HE darbība	QT-I pagarinājums	Mijiedarbība
Klozapīns	CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6	+++	±	CYP1A2 induktori (smēķēšana ↓), karbamazepīns (↓), valproiskābe (↑ sedāciju)
Olanzapīns	CYP1A2	++	±	smēķēšana ↓, valproiskābe ↑ līmeni
Kvetiapīns	CYP3A4	+	±	CYP3A4 inhibitori (↑), karbamazepīns (↓)
Risperidons	CYP2D6, CYP3A4 daļēji	±	+	Fluoksetīns, paroksetīns (↑), karbamazepīns (↓)
Aripiprazols	CYP2D6, CYP3A4	–	±	CYP2D6, CYP3A4 inhibitori, induktori
Ziprazidons	CYP1A2, CYP3A4	–	++	Medikamenti, kas pagarina QT intervālu
Amisulpirīds	Nieru klīrenss	±	++	Nieru darbības traucējumi (↑), medikamenti, kas pagarina QT intervālu
Paliperidons	Nieru klīrenss	–	+	Nieru darbības traucējumi (↑)
Lurazidons	CYP3A4	–	±	CYP3A4 inhibitori, induktori (ketokonazols, karbamazepīns)

+++ / ++ / + / ± – efekta intensitāte (augstākā → zemākā);

QT-intervālā pagarinājums – dzīvībai bīstamo aritmiju risks;

Saīsinājumi: Anti-HE – antiholīnērgiskā; QT-I – QT intervāls

(Apkopots no: Lynch & Price 2007, Muench & Hamer 2010, Huhn et al. 2019)

4. PIELIKUMS “PIRMĀS PAAUDZES APL: MIJIEDARBĪBAS UN RISKI”

Aktīvā viela	Metabolais ceļš	AntiHE darbība	QT-I pagarinājums	Mijiedarbība	EPS
Hlorpromazīns	CYP3A4, CYP2D6	+++	+	CYP2D6 inhibitori, antihipertensīvi medikamenti	+
Trifluoperazīns	CYP2D6	++	±	CYP2D6 inhibitori	++
Flufenazīns	CYP2D6	±	±	CYP2D6 inhibitori	+++
Haloperidols	CYP2D6, CYP3A4	–	++	Makrolīdi, antidepresanti, karbamazepīns ↑ aritmiju risku	+++
Zuklopentiksols	CYP2D6, CYP3A4	+	±	CYP2D6, CYP3A4 inhibitori	++

+++ / ++ / + / ± – efekta intensitāte (augstākā → zemākā);

QT-intervālā pagarinājums – dzīvībai bīstamo aritmiju risks;

Saīsinājumi: Anti-HE – antiholīnērgiskā; QT-I – QT intervāls; EPS – ekstrapiramidālie traucējumi

(Apkopots no: Lynch & Price 2007, Muench & Hamer 2010, Huhn et al. 2019)

5. PIELIKUMS "GLĀZGOVAS ANTIPSIHOTISKO LĪDZEKĻU BLAKUSPARĀDĪBU NOTEIKŠANAS SKALA"

Vārds: _____ Vecums: _____ Dzimums: Vīr. / Siev.

Lūdzu, šeit norādiet šobrīd lietotos medikamentus un to kopējās dienas devas:

Šī aptauja ir par to, kā Jūs esat juties/-usies pēdējā laikā. Tās nolūks ir noskaidrot, vai Jums ir blakusparādības no antipsihotisko zāļu lietošanas.

Veiciet atzīmi kolonnā, kas vislabāk atspoguļo to, cik bieži esat izjutis/-usi katru no blakusparādībām. Papildus, ja esat novērojis/-usi kādu no blakusparādībām, veiciet atzīmi pēdējā kolonnā, ja šī blakusparādība Jums bija traucējoša.

Pagājušās nedēļas laikā	Nekad	Vienreiz	Dažas reizes	Katru dienu	Atzīmējiet, ja tas bija traucējoši
1. Es jutos miegains/-a dienas laikā					
2. Es jutos sazāļots/-a vai kā zombijs					
3. Man sareiba galva, kad es piecēlos, un/vai es nogību					
4. Es jutu, ka mana sirds sitas ar pārsitieniem vai neierasti ātri					
5. Mani muskuļi bija saspringuši vai raustīgi					
6. Manas rokas vai plaukstas trīcēja					
7. Manas kājas bija nemierīgas un/vai es nevarēju mierīgi nosēdēt					
8. Es pamanīju, ka siekalojos					
9. Manas kustības vai gaita bija lēnākas nekā ierasts					
10. Man ir bijušas vai apkārtējie ir novērojuši nekontrolētas (piespiedu) kustības ķermenī vai sejā					
11. Mana redze bija izplūdusi					
12. Mana mute bija sausa					
13. Man bijušas grūtības urinēt					

14. Man likās, ka vemšu vai es vēmu					
15. Man bijusi urīna nesaturēšana miegā					
16. Man ļoti slāpa un/vai bieži vajadzēja izvadīt urīnu					
17. Mans krūtsgalu apvidus bija apsārtis vai pietūcis					
18. Man no krūtsgaliem izdalījies šķidrums					
19. Man bija grūti izbaudīt seksu					
20. <u>Tikai vīriešiem</u> : man bija grūtības ar erekciju					
Atzīmējiet “jā” vai “nē” pie nākamajiem jautājumiem par pēdējo trīs mēnešu periodu:	Nē	Jā	Atzīmējiet, ja tas bija traucējoši		
21. <u>Tikai sievietes</u> : Esmu pamanījusi izmaiņas savās menstruācijās					
22. <u>Abi dzimumi</u> : Esmu pieņēmis/-usies svarā					

Informācija ārstniecības personālam

1. Atļaujiet pacientiem pašiem aizpildīt aptauju. 1.-20.jautājums attiecināms uz pagājušo nedēļu, bet 21.-22.jautājums uz pēdējiem trīs mēnešiem.

2. Punktu skaitīšana:

1.-20.jautājumam par atbildi “Vienreiz” – 1 punkts, par atbildi “Dažas reizes” – 2 punkti, par atbildi “Katru dienu” – 3 punkti; par atbildi “Nekad” – 0 punkti.

21.-22.jautājumam par atbildi “Jā” – 3 punkti, par atbildi “Nē” – 0 punkti.

Kopā par visiem jautājumiem =

3. Abu dzimumu pacientiem kopējais punktu skaits:

0-21 punkts = nav / ir vieglas blakusparādības

22-42 punkti = mērenas blakusparādības

43 un vairāk punkti = smagas blakusparādības

4. Blakusparādības, ko aptver aptaujas jautājumi:

1.-2.jautājums – sedācija un CNS blakusparādības

3.-4.jautājums – kardiovaskulārās blakusparādības

5.-10.jautājums – ekstrapiramidālās blakusparādības

11.-13.jautājums – antiholīnēģiskas blakusparādības

14.jautājums – gastrointestinālas blakusparādības

- 15.jautājums – uroģenitālās blakusparādības
- 16.jautājums – *diabetes mellitus* skrīnings
- 17.-21.jautājums – prolaktinēmiskas blakusparādības
- 22.jautājums – pieņemšanās svarā

Par pēdējo kolonnu, kas atspoguļo to, vai blakusparādības bija traucējošas, punkti netiek skaitīti, bet tā izmantojama kā papildu informācija ārstniecības personālam par pacienta viedokli un stāvokli.

(Avots: Waddell & Taylor, 2008;
skalū tulkoja Dr.med. Liene Sīle (pagātnē Bērze))

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Adrien O et al. Prescribing Cascades with Recommendations to Prevent or Reverse Them: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2023 Oct 20;40(12):1085–1100.
2. Alalawi, A., Albalawi, E., Aljohani, A., Almutairi, A., Alrehili, A., Albalawi, A., & Aldhafiri, A. (2024). Decoding Clozapine-Induced Agranulocytosis: Unraveling Interactions and Mitigation Strategies. *Pharmacy* (Basel, Switzerland), 12(3), 92. Pieejams: <https://doi.org/10.3390/pharmacy12030092> [Sk. 11.05.2025]
3. Alpert, Jonathan E.; Mischoulon, David (2025) Drug–Drug Interactions in Psychopharmacology (621-636lpp) Pieejams: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9780443118449000564?scrollTo=%23hl0000609> [sk. 10.05.2025.]
4. Ayano G. Psychotropic Medications Metabolized by Cytochromes P450 (CYP) 1A2 Enzyme and Relevant Drug Interactions: Review of Articles. *Austin J Pharmacol Ther.* 2016; 4(2).1085. ISSN: 2373-6208. <https://austinpublishinggroup.com/pharmacology-therapeutics/fulltext/ajpt-v4-id1085.php#References> [sk. 22.05.2025]
5. Chen, R., Shen, K., & Hu, P. (2017). Single- and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of a paroxetine controlled-release tablet in healthy Chinese subjects^[SEP]. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 55(3), 231–236. Pieejams: <https://doi.org/10.5414/CP202636> [sk. 10.05.2025.]
6. Balanzá–Martínez, Vicent (2017) Nutritional supplements in psychotic disorders Pieejams: <https://actaspsiquiatria.es/index.php/actas/article/view/1382/2223> [sk. 11.05.2025.]
7. Baldacci, A., Saguin, E., Balcerac, A., Mouchabac, S., Ferreri, F., Gaillard, R., Colas, M. D., Delacour, H., & Bourla, A. (2023). Pharmacogenetic Guidelines for Psychotropic Drugs: Optimizing Prescriptions in Clinical Practice. *Pharmaceutics*, 15(11), 2540. Pieejams: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112540> [sk. 10.05.2025.];
8. Bounds, Connor G.; Patel, Preeti (2024) Benzodiazepines Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/> [sk. 11.05.2025.]
9. Cohagan B, Brandis D. Torsade de Pointes. 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459388/> [sk. 22.05.2025]
10. Correll, C. U., Agid, O., Crespo-Facorro, B., de Bartolomeis, A., Fagiolini, A., Seppälä, N., & Howes, O. D. (2022). A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS drugs*, 36(7), 659–679. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
11. Deodhar, M., Al Rihani, S. B., Arwood, M. J., Darakjian, L., Dow, P., Turgeon, J., & Michaud, V. (2020). Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. *Pharmaceutics*, 12(9), 846. Pieejams: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090846> [Sk. 11.05.2025.];
12. Deodhar, M., Rihani, S. B. A., Darakjian, L., Turgeon, J., & Michaud, V. (2021). Assessing the Mechanism of Fluoxetine-Mediated CYP2D6 Inhibition.

- Pharmaceutics*, 13(2), 148. Pieejams: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020148> [Sk. 11.05.2025.]
13. Desai, Hiral D.; Seabolt, Julia; Jann, Michael W. (2012) Smoking in Patients Receiving Psychotropic Medications Pieejams: <https://link.springer.com/article/10.2165/00023210-200115060-00005> [sk. 10.05.2025.]
 14. Dietitians Australia. Mental Health And Nutrition & Dietetic Information. Nutrition Consequences of Psychotropic Medications. 2020. https://member.dietitiansaustralia.org.au/Common/Uploaded%20files/DAA/Resource_Library/MHANDi/MHANDi_2.10_Psychotropic_Medications.pdf [sk. 22.05.2025.]
 15. Dreischulte T, et al. Prescribing Cascades: How to Detect Them, Prevent Them, and Use Them Appropriately. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Nov; 119(44): 745–752.
 16. Duerden M. et al. Polipharmacy and medicines optimisation – making it safe and sound. The King's Fund, 2013. Pieejams: https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf [sk. 14.05.2025.]
 17. Edinoff AN, Swinford CR, Odisho AS, Burroughs CR, Stark CW, Raslan WA, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Clinically Relevant Drug Interactions with Monoamine Oxidase Inhibitors. *Health Psychol Res.* 2022 Nov 3;10(4):39576. doi: 10.52965/001c.39576. PMID: 36425231; PMCID: PMC9680847. [sk.21.05.2025.]
 18. English, Brett A; Dortch , Marcus ; Ereshefsky , Larry ; Jhee , Stanford (2015) Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting Pieejams: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22707017/> [sk. 10.05.2025.]
 19. Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England), 394(10202), 939–951. Pieejams: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3) [sk. 10.05.2025.]
 20. Firth, J.; Yung, A. R.; Berk, M.; Teasdale, S.; Rosenbaum, S.; Sarris, J.; Stubbs, B. (2017) The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis Pieejams: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/effects-of-vitamin-and-mineral-supplementation-on-symptoms-of-schizophrenia-a-systematic-review-and-metaanalysis/3CFE6C3B0FED2ED04B9968AD2660EA08> [sk. 11.05.2025.]
 21. Frajerman, Ariel; Scoriels , Linda ; Kebir, Oussama ; Chaumette , Boris (2021) Shared Biological Pathways between Antipsychotics and Omega-3 Fatty Acids: A Key Feature for Schizophrenia Preventive Treatment? Pieejams: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8269187/> [sk. 11.05.2025.]
 22. Gallego, Juan A; Bonetti, John ; Zhang, Jianping ; Kane, John M.; Correll, Christoph U. (2013) Prevalence and Correlates of Antipsychotic Polypharmacy: A Systematic Review and Meta-regression of Global and Regional Trends from the 1970s to 2009 Pieejams: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3382997/#abstract1> [sk. 07.05.2025.]

23. Grogan S, Preuss CV. Pharmacokinetics. [Updated 2023 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/> [sk. 10.05.2025.];
24. Iznovs J., Tērauds E., Albrekte I. Medikamentu mijiedarbība psihiatrijā. 08.02.2012. <https://www.doctus.lv/raksts/medicina-un-farmacija/kliniska-prakse/medikamentu-mijiedarbiba-psihiatrija-1279/> [sk. 23.05.2025.]
25. Jones, C. M., & McAninch, J. K. (2015). Emergency Department Visits and Overdose Deaths From Combined Use of Opioids and Benzodiazepines. *American journal of preventive medicine*, 49(4), 493–501. Pieejams: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.03.040> [Sk. 11.05.2025]
26. Kalisch LM, et al. *Australian Prescriber* 2011;34(6):162-6
27. Karthik Raja S, Pragya Taori, Sushma Muraraiah. The frequency and factors associated with psychotropic polypharmacy among patients with psychiatric illness. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 2024 | Vol 14, Issue 09. Pieejams: <https://www.njppp.com/index.php?fulltxt=194657&fulltxtj=28&fulltxtp=28-1710764146.pdf> [sk. 14.05.2025.]
28. Kawaguchi, Atsuhiko; Ohmori, Masami; Tsuruoka, Shu-ichi; Nishiki, Kenta; Harada, Kenichi; Miyamori, Isamu; Yano, Ryo-ichi; Nakamura, Toshiaki; Masada, Mikio; Fujimura, Akio (2004) Drug interaction between St John's Wort and quazepam Pieejams: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1884612/> [sk. 11.05.2025.]
29. Kingsbury Steven J., Yi Donna, Simpson George M. Psychopharmacology: Rational and Irrational Polypharmacy. *Psychiatric Services*, 2001, Volume 52, Number 8. Pieejams: <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.8.1033> [sk.14.05.2025.]
30. Klotz U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug metabolism reviews*, 41(2), 67–76. Pieejams: <https://doi.org/10.1080/03602530902722679> [sk. 10.05.2025.];
31. Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy in psychiatry: a review. *Mens Sana Monogr.* 2013 Jan;11(1):82-99. doi: 10.4103/0973-1229.104497. PMID: 23678240; PMCID: PMC3653237. Retrieved from <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3653237/> [sk. 08.05.2025.]
32. Kwan D, et al. *Can Geriatr Soc Journal of CME*. 2014;4(1):21-27
33. Latvijas Republikas Augstākā tiesa. (2020). *Apkopojums par medicīniska rakstura piespiedu līdzekļu piemērošanas problēmjautājumiem Senāta nolēmumos (2017–2020)*. Pieejams: <https://www.at.gov.lv/lv/tiesu-prakse/tiesu-prakses-apkopojumi/kriminaltiesibas> [Sk. 14.05.2025.]
34. Lähteenvu, Markku; Tiisonen, Jari (2021) Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations Pieejams: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-021-01556-4?fromPaywallRec=true#Abs1> [sk. 09.05.2025.]
35. Leon, Jose de (2004) Psychopharmacology: Atypical Antipsychotic Dosing: The Effect of Smoking and Caffeine Pieejams: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ps.55.5.491> [sk. 10.05.2025.]
36. Loggia G, Attoh-Mensah E, Pothier K, Morello R, Lescure P, Bocca ML, Marcelli C, Chavoix C. Psychotropic Polypharmacy in Adults 55 Years or Older: A Risk for Impaired Global Cognition, Executive Function, and Mobility. *Front Pharmacol.* 2020 Jan 30;10:1659. doi: 10.3389/fphar.2019.01659. PMID: 32082159; PMCID: PMC7002919.

37. Loke, Y. K., Trivedi, A. N., & Singh, S. (2008). Meta-analysis: Gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 27(1), 31–40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03541.x> [sk.21.05.2025.]
38. Lötscher, K.; Anghelescu, I.G.; Braun, S.; Bridler, R.; Stassen, H.H. (2010) Polypharmacy in psychiatry: clinical practice versus empirical evidence Pieejams: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/journal/1-s2.0-S0924977X10705344> [sk. 09.05.2025.]
39. Lynch, T., & Price, A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American family physician*, 76(3), 391–396. Pieejams: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17708140/> [sk. 10.05.2025.];
40. Mao, J. H., Han, L., Liu, X. Q., & Jiao, Z. (2023). Significant predictors for olanzapine pharmacokinetics: a systematic review of population pharmacokinetic studies. *Expert review of clinical pharmacology*, 16(6), 575–588. Pieejams: <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2219055> [sk. 10.05.2025.];
41. Masnoon, Nashwa; Shakib , Sepehr ; Kalisch-Ellett , Lisa; Caughey , Gillian E (2015). What is polypharmacy? A systematic review of definitions Pieejams: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5635569/> [sk. 10.05.2025.]
42. Malhi, G. S., Bell, E., Outhred, T., & Berk, M. (2020). Lithium therapy and its interactions. *Australian Prescriber*, 43(3), 91–93. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.024> [sk.21.05.2025.]
43. Muench, J., & Hamer, A. M. (2010). Adverse effects of antipsychotic medications. *American family physician*, 81(5), 617–622. Pieejams: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2010/0301/p617.html> [sk.21.05.2025.]
44. NIDA. 2023. Research report: Do people with mental illness and substance use disorders use tobacco more often? <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/tobacco-nicotine-e-cigarettes/do-people-mental-illness-substance-use-disorders-use-tobacco-more-often> [sk. 22.05.2025]
45. Nosè, M., Bighelli, I., Castellazzi, M., Martinotti, G., Carrà, G., Lucii, C., Ostuzzi, G., Sozzi, F., Barbui, C., & STAR NETWORK GROUP (2016). Prevalence and correlates of QTc prolongation in Italian psychiatric care: cross-sectional multicentre study. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 25(6), 532–540. Pieejams: <https://doi.org/10.1017/S2045796015000906> [Sk. 11.05.2025]
46. Northwood K, Theodoros T, Wang N, et al. High-dose antipsychotic therapy and reflective prescribing: development of an online tool for rapid, easy calculation of antipsychotic total daily dose. *Australasian Psychiatry* 2020: 1039856220917080. Pieejams: <https://doi.org/10.1177/1039856220917080> [sk. 10.05.2025.];
47. NSW Therapeutic Advisory Group. Inappropriate Polypharmacy Risk Assessment Tool (IPRAT). Nov 2020. https://www.nswtag.org.au/wp-content/uploads/2020/11/NSW-TAG-8.1_Inappropriate-Polypharmacy-Risk-Assessment-ToolIPRAT.pdf [sk. 29.05.2025.]
48. Ogawa, R., & Echizen, H. (2011). Clinically significant drug interactions with antacids: An update. *Drugs*, 71(14), 1839–1864. <https://doi.org/10.2165/11593990-000000000-00000> [sk.21.05.2025.]

49. O'Mahony, D. (2010). Medication Errors & Stopp/start criteria. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-medication-errors-and-screening-tool-older-persons-potentially-inappropriate-prescriptions-stopp-screening-tool-alert-doctors-right-treatment-start-criteria_en.pdf [sk.28.05.2025.]
50. O'Neill JR, Stephenson C. Antipsychotic-Induced Laryngeal Dystonia. *Psychopharmacol Bull.* 2022 Feb 25;52(1):61-67. PMID: 35342202; PMCID: PMC8896750. [sk. 05.05.25.]
51. Palmer, M. E., Andrews, L. J., Abbey, T. C., Dahlquist, A. E., & Wenzler, E. (2022). The importance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in antimicrobial drug development and their influence on the success of agents developed to combat resistant gram negative pathogens: A review. *Frontiers in pharmacology*, 13, 888079. Pieejams: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.888079> [sk. 10.05.2025.];
52. Pasaules veselības organizācija (World Health Organisation). Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Pieejams: <https://www.who.int/docs/default-source/patient-safety/who-uhc-sds-2019-11-eng.pdf> [sk. 11.05.2025.]
53. Polypharmacy in psychiatry: Unwanted side effects and inflammatory response system — a naturalistic study of 195 patients under treatment (2019) Pieejams: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/journal/1-s2.0-S0924977X1831383X> [sk. 09.05.2025.]
54. Raquel Iniestam (2021). Stopp start tool to support Medication Review. <https://remedy.bnssg.icb.nhs.uk/media/5047/stopp-start-tool-to-support-medication-reviewdocx-v57-docx.pdf>
55. Reif A, Leonhard C, Mössner R, Lesch KP, Fallgatter AJ. Encephalopathy and myoclonus triggered by valproic acid. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Sep;28(6):1061-3. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.05.041.
56. Rütther T, Bobes J, De Hert M, Svensson TH, Mann K, Batra A, Gorwood P, Möller HJ; European Psychiatric Association. EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *Eur Psychiatry.* 2014 Feb;29(2):65-82. doi: 10.1016/j.eurpsy.2013.11.002. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24485753. [sk. 26.05.2025.]
57. Sneider, Benjamin; Pristed, Sofie Gry ; Correll, Christoph U. ; Nielsen , Jimmi (2015) Frequency and correlates of antipsychotic polypharmacy among patients with schizophrenia in Denmark: A nation-wide pharmacoepidemiological study Pieejams: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X15001479?via%3Dihub> [sk. 09.05.2025.]
58. Spina, Edoardo; De Leon, Jose (2006) Metabolic Drug Interactions with Newer Antipsychotics: A Comparative Review Pieejams: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-7843.2007.00017.x> [sk. 10.05.2025.]
59. Stahl, Stephen M. Stahl's Essential Psychopharmacology (2021) [sk. 29.04.2025.]
60. Stassen, H.H.; Bachmann, S.; Bridler, R.; Cattapan, K. ; Herzig, D. ; Schneeberger , A. ; Seifritz , E. (2021) Detailing the effects of polypharmacy in psychiatry: longitudinal study of 320 patients hospitalized for depression or

- schizophrenia Pieejams: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-021-01358-5#citeas> [sk. 10.05.2025.]
61. Sviestiņa I. Zāļu mijiedarbība – kas tā ir, un kāpēc tas ir svarīgi. 2016. <https://arsts.lv/jaunumi/zalu-mijiedarbiba-kas-ta-ir-un-kapec-tas-ir-svarigi> [sk. 23.05.2025.]
 62. Technical report. Medication safety in Polypharmacy. (2019) chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://www.who.int/docs/default-source/patient-safety/who-uhc-sds-2019-11-eng.pdf>
 63. The American Geriatric Society. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgs.18372> [sk.28.05.25.]
 64. Tuntland, T., Ethell, B., Kosaka, T., Blasco, F., Zang, R. X., Jain, M., Gould, T., & Hoffmaster, K. (2014). Implementation of pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies in early research phases of drug discovery and development at Novartis Institute of Biomedical Research. *Frontiers in pharmacology*, 5, 174. Pieejams: <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00174> [sk. 10.05.2025.];
 65. Volpi-Abadie, J., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2013). Serotonin syndrome. *Ochsner journal*, 13(4), 533–540. Pieejams: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3865832/> [Sk. 11.05.2025]
 66. Waleekhachonloet, O., Limwattananon, C., & Rattanachotphanit, T. (2019). Coprescription of QT interval-prolonging antipsychotics with potentially interacting medications in Thailand. *Therapeutic advances in drug safety*, 10, 2042098619854886. Pieejams: <https://doi.org/10.1177/2042098619854886> [Sk. 11.05.2025]
 67. Wasik, A., Krupa, A., Siwek, M. (2019) Interactions of antidepressants, mood-stabilisers and antipsychotics with food DOI: 10.33450/fpn.2019.04.002 [sk.17.05.2025.]
 68. van Weringh G, van Koolwijk L, Haan L de, Touw DJ, de Koning MB. Paralytic ileus in a patient on clozapine therapy showing an inverted clozapine/norclozapine ratio after switching valproic acid to carbamazepine: a case report. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2024;14. doi:10.1177/20451253241255487
 69. Waddell L. and M. Taylor (2008) A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects. *Journal Psychopharmacology* 2008; 22; 238
 70. Wijesinghe R. (2016). A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with antipsychotics. *The mental health clinician*, 6(1), 21–27. Pieejams: <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.01.021> [sk. 10.05.2025.];
 71. Williams, Jill M., Gandhi, Kunal K., Benowitz, Neal L. Carbamazepine but not valproate induces CYP, A6 activity in smokers with mental illness (2011) Pieejams: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2952059/#abstract1> [sk. 11.05.2025.]
 72. World Health organization. Fact sheet “Tobacco use and mental health”. 2021. [https://www.who.int/europe/publications/m/item/tobacco-use-and-mental-health-\(2021\)](https://www.who.int/europe/publications/m/item/tobacco-use-and-mental-health-(2021)) [sk. 26.05.2025.]
 73. Zhang, L., Brown, S. J., Shan, Y., Lee, A. M., Allen, J. D., Eum, S., de Leon, J., & Bishop, J. R. (2020). CYP2D6 Genetic Polymorphisms and Risperidone

- Pharmacokinetics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 40(7), 632–647. Pieejams: <https://doi.org/10.1002/phar.2434> [sk. 11.05.2025.]
74. <https://app.synbase.eu/en/>
75. <https://tezaurs.lv/>
76. <https://www.uptodate.com/>