



Veselības ministrija

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA

Eiropas Sociālais
fonds

I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

Eiropas Sociālā fonda projekta Nr.9.2.6.0/17/1/001 “Ārstniecības un ārstniecības
atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana”

Mūsdienu psihotropo līdzekļu mijiedarbība ar citu grupu medikamentiem

Mācību materiāls

Rīga
2019

ANOTĀCIJA

Metodiskais materiāls par mūsdienu psihotropo līdzekļu mijiedarbībām ar citu grupu medikamentiem izstrādāts autoru kolektīvā: Inga Zārde, Natālija Bērziņa-Novikova, ārstes, psihiatres, Dr. pharm Zane Dzirkale, docente. Tajā sniegts ieskats par lietošanas indikācijām un biežāko nozīmēšanu ārpus indikācijām, kontrindikācijām, iespējamiem blakusefektiem mūsdienās biežāk lietotajiem psihotropajiem līdzekļiem: antipsihotiskajiem medikamentiem, antidepresantiem, prettrauksmes līdzekļiem, garstāvokļa stabilizatoriem, CNS stimulantiem, nootropiem un psihotropiem augu valsts līdzekļiem.

Īpaša vērība materiālā pievērsta psihotropo līdzekļu mijiedarbību veidošanās principiem un veidiem, kombinējot tos gan savstarpēji, gan ar citu grupu bieži izmantotiem medikamentiem, kā arī uztura un vides faktoru ietekmei uz zāļu darbību. Sniegts arī vispārīgs izklāsts par zāļu mijiedarbību veidošanās mehānismiem un to klasifikāciju, kā arī dots ieskats par informācijas resursiem, kur meklēt vai analizēt potenciālo zāļu mijiedarbību.




Materiāls paredzēts dažādu specialitāšu ārstiem, māsām un farmaceitiem kā palīglīdzeklis neformālās izglītības programmas „Mūsdienu psihotropo līdzekļu mijiedarbība ar citu grupu medikamentiem” apgūšanai.

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS	5
1. ZĀĻU MIJIEDARBĪBAS	6
2. ZĀĻU MIJIEDARBĪBU VEIDOŠANĀS MEHĀNISMI.....	7
2.1.1. Farmakokinētiska mijiedarbība	7
2.1.2. Farmakodinamiska mijiedarbība	9
2.1.3. Mijiedarbības ar uzturu un citiem vides faktoriem.....	10
2.2. Informācijas resursi par zāļu mijiedarbībām	11
3. BIEŽĀK LIETOTIE MŪSDIENU PSIHOTROPIE LĪDZEKĻI	13
3.1. Antipsihotiskie līdzekļi.....	13
3.1.1. Tipiskie jeb pirmās paaudzes antipsihotiskie līdzekļi	13
3.1.2. Atipiskie jeb otrās paaudzes antipsihotiskie līdzekļi.....	15
3.1.3. Antipsihotisko līdzekļu mijiedarbības	16
3.2. Antidepresanti.....	17
3.2.1. Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI).....	18
3.2.2. Serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori (SNAI)	19
3.2.3. Tricikliskie antidepresanti (TCA).....	19
3.2.4. Monoamīnu oksidāzes inhibitori (MAOI).....	20
3.2.5. Dažādi citi antidepresanti	20
3.2.6. Antidepresantu mijiedarbības	20
3.3. Prettrauksmes līdzekļi.....	22
3.3.1. Benzodiazepīni	23
3.3.2. Pregabalīns	24
3.3.3. Gabapentīns	24
3.3.4. Buspirons	25
3.3.5. Dažādas darbības anksiolītiķi un miega līdzekļi	25
3.4. Garastāvokļa stabilizatori	25
3.4.1. Litijs.....	26
3.4.2. Antikonvulsanti kā garastāvokļa stabilizātori.....	27
3.5. Medikamenti kā korektori.....	28
3.5.1. Antiholīnērgiskie līdzekļi	28
3.5.2. Prolaktīnu pazeminošie līdzekļi.....	28
3.6. Nootropie līdzekļi	29
3.7. Centrālās nervu sistēmas stimulantu.....	29
3.8. Augu valsts un citi līdzekļi	30
3.8.1. Augu valsts līdzekļu veidi	30
3.8.2. Augu – zāļu mijiedarbības	31
Izmantotā literatūra un avoti	33
PIELIKUMI	37

SAĪSINĀJUMI

5HT1A – 5-hidroksitriptofāna 1A receptors
AKE – angiotenzīna konvertējošais enzīms
BAT - bipolāri afektīvie traucējumi
BDZ – benzodiazepīni
CYP450, CYP – citohroms-P 450
D – dopamīns
EKG - elektrokardiogramma
EPB – esktrapiramidālas blakusparādības
GASS – gamma aminosviestskābe
GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums
GI - gastrointestināls
ĢT – ģeneralizētā trauksme
KZT – kuņģa un zarnu trakts
ĶMI – ķermeņa masas indekss
MAOI – monoamīnoksidāzes inhibitori
NPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
OKT – obsesīvi-kompulsīvi traucējumi
PTSS – posttraumatiskā stresa sindroms
SNAI – selektīvi noradrenalīna atpakaļsaistīšanās inhibitori
SSAI – selektīvi serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori
TCA – tricikliskie antidepresanti
UDHS – uzmanības deficīta hiperaktivitātes sindroms

 - mijiedarbības
 - indikācijas
 - blakusparādības

IEVADS

Psihotropie medikamenti tiek plaši lietoti psihiatrisko saslimšanu ārstēšanai jau kopš 19. gadsimta, kad mainījās pieeja psihisko traucējumu ārstēšanai.

Pēc Pasaules Veselības Organizācijas ikgadējo atskaišu datiem, psihiskās saslimšanas pasaulē ir plaši izplatītas un veido pacientu grupu ar augstāku darba nespējas risku. Depresija un šizofrēnija, piemēram, ir vienas no biežākām saslimšanām, kuras izraisa invaliditāti, tādējādi pazeminot dzīves kvalitāti un radot grūtības adaptēties ikdienas dzīvei, darbam, attiecību veidošanai. Taču, savlaicīgi pamanot, atklājot un piedāvājot ārstēšanu, rodas iespējas būtiski uzlabot dzīves kvalitāti, veicināt integrēšanos sabiedrībā un mazināt invaliditāti [37].

Saskaņā ar SPKC datiem, 2017. gadā novērošanai psihiatrijas veselības aprūpē tika uzņemti 5473 pacienti [5]. Projekta BIOMEDICINE ietvaros tika konstatēts, ka depresijas punkta prevalence vispārējā populācijā ir 6,7% [25] un šie depresijas pacienti vēršas pēc palīdzības pie citu specialitāšu ārstiem. Tādējādi, lai primārajā medicīnā efektīvi plānotu pacienta ārstēšanu, ārstiem ir jāpārzina arī psihotropie medikamenti un to mijiedarbība ar somatiskām zālēm. Lai terapija būtu efektīva, viens no pamatprincipiem ir izvēlēties pareizu devu - pietiekami spēcīgu, bet ne toksisku. Mijiedarbību rezultātā var mainīties zāļu biopieejamība organismā, iedarbības ilgums un stiprums, kā rezultātā nozīmētā terapija var nebūt efektīva vai radīt draudus pacienta veselībai.

Neskatoties uz to, ka mūsdienu sabiedrība visumā pret psihisko traucējumu ārstēšanu ir noskaņota labvēlīgāk nekā iepriekš, joprojām saglabājas izteikta distancēšanās no cilvēkiem ar psihiskām saslimšanām [9].

Šie metodiskie materiāli tika izstrādāti ar mērķi sniegt vispārēju priekšstatu par biežāko psihotropo medikamentu grupām, to pielietošanas indikācijām, kontrindikācijām, iespējamām blakus efektiem, uzsvaru liekot tieši uz šo medikamentu mijiedarbības mehānismiem un veidiem, gan savstarpēji, gan ar citām, bieži izmantotām medikamentu grupām. Metodiskais materiāls paredzēts dažādu specialitāšu ārstiem, māsām un farmaceitiem kā palīgglīdzeklis piedāvātās neformālās izglītības programmas apgūšanai.

1. ZĀĻU MIJIEDARBĪBAS

Zāļu mijiedarbība ir process, kad viena medikamenta farmakoloģiskais efekts mainās kāda cita medikamenta, augu valsts līdzekļa vai citas vielas, piemēram, ēdiena, dzēriena vai vides faktora klātbūtnē. Mijiedarbības rezultātā lietoto medikamentu iedarbība var tikt antagonizēta jeb pavājināta vai pastiprināta pat līdz ievērojamai toksicitātei. Zāļu līdzekļu kombinācijas jeb mijiedarbības, biežāk pastiprinošā iedarbība, tiek izmantotas arī terapeitiskos nolūkos. Piemēram, kombinējot dažādus antihipertensīvos līdzekļus, var iegūt spēcīgāku asinsspiedienu pazeminošo jeb kontrolējošo efektu, vai, kombinējot paracetamolu ar kodeīnu, panāk labāku kodeīna pretsāpju darbību. Taču, kopumā, medikamentu mijiedarbības palielina zāļu nevēlamu reakciju un blakusparādību risku, un bieži ir bīstamas pacientu veselībai. Klīniski nozīmīgas zāļu savstarpējās mijiedarbības ir īpaši bieži sastopamas medikamentiem ar šauru terapeitiskās darbības platumu, kā, piemēram, digoksīnam, varfarīnam, teofilīnam un litijam.

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.

- Zāļu-pacientu mijiedarbības riski attiecas uz medikamentu, kuri nav piemēroti konkrētam vecumam, dzimumam vai pacienta stāvoklim, lietošanu. Šie riski var ietvert iepriekš konstatētas alerģijas, blakusparādības, izmainītas nieru vai aknu funkcijas, sirds mazspēju un pacienta līdzestību, vēlmi vai spēju lietot medikamentu noteiktā zāļu formā.
- Zāļu-slimību mijiedarbība var tikt novērota, ja nozīmētais līdzeklis pasliktina esošo slimību vai kādas citas blakus saslimšanas stāvokli. Šeit īpaša uzmanība tiek vērsta uz vecākiem cilvēkiem, kuriem biežāk ir vairākas hroniskas saslimšanas un orgānu funkciju traucējumi. Lai izvairītos vai samazinātu zāļu-slimības mijiedarbības, labi jāpārzina medikamentu farmakodinamiskās īpašības un kontraindikācijas. Ideālā variantā būtu jāizpēta visas iespējamās neatbilstības, kas varētu radīt problēmas sasniegt vēlamu terapeitisko efektu [33].

2. ZĀĻU MIJIEDARBĪBU VEIDOŠANĀS MEHĀNISMI

Zāles savstarpēji var mijiedarboties dažādi, taču galvenokārt mijiedarbības tiek klasificētas pēc izcelšanās veida - farmakodinamiskas vai farmakokinētiskas.

2.1.1. Farmakokinētiska mijiedarbība

Farmakokinētiskas mijiedarbības rezultātā, mainoties zāļu vielas koncentrācijai darbības vietā, tiek ietekmēts zāļu absorbcijas, izkļiedes, metabolisma, uzkrāšanās vai izvadīšanas no organisma process. Zāļu vielas koncentrācija var gan paaugstināties, gan pazemināties, tādējādi var tikt novērotas gan būtiskas farmakoloģiskās atbildes izmaiņas vai neesamība, gan aizkavēts terapeitiskā efekta iestāšanās ātrums vai pagarināta medikamenta darbība.

Zāļu absorbciju var ietekmēt gastrointestinālā (GI) trakta izmaiņš pH, vienlaikus lietotas vielas ar lielu virsmas laukumu vai tādas, kas veido helātus vai citus kompleksus savienojumus (antacīdi, kalciju, dzelzi saturoši preparāti, aktivētā ogle un citi adsorbenti, holestiramīns) un vielas, kas izmaina GI motilitāti (metoklopramīds – veicina; opioīdi, antiholīnērgiskas vielas - bremzē). Izmainoties motilitātei, absorbcija var gan samazināties, gan palielināties, piem., pagarinoties absorbcijas kontaktlaikam, var palielināties absorbētais vielas daudzums (digoksīnam), savukārt levodopas biopieejamība samazinās, lietojot kopā ar antiholīnērgiskiem preparātiem, jo zarnu gļotādā notiek intensīvāks levodopas metabolisms. Orālo biopieejamību var ietekmēt arī izmainīta zāļu transportproteīna glikoproteīna-P darbība. Piemēram, asinszāle ir šī transportproteīna inducētājs, līdz ar to samazinās tā substrātu, piem., digoksīna, opioīdu efekti. Psihotropie līdzekļi nav būtiski glikoproteīna-P substrāti. Kādreiz ir svarīgi izšķirt, vai tiek izmainīts absorbcijas ātrums vai absorbētās vielas daudzums. Izmainoties absorbētajam daudzumam, izmainās medikamenta koncentrācija serumā, līdz ar to var būt izmaiņas arī efekta stiprumā. Ātrums neietekmēs zāļu vielas stabilizējušos (*steady-state*) koncentrāciju serumā, līdz ar to medikamenta efektivitāte nebūs izmainīta, taču lēna absorbcija var būt arī klīniski nozīmīga izmaiņa, ja ir nepieciešams ātrs zāļu efekts, piemēram, miega vai pretsāpju līdzekļiem [33; 35].

Zāļu izplatīšanās procesā arī var notikt mijiedarbības, ja vienlaicīgi uzņemtie medikamenti konkurē par saistīšanos ar plazmas proteīniem. Tas var būt nozīmīgāk medikamentiem:

- kuri ļoti lielā apmērā saistās ar plazmas proteīniem;
- kuriem brīvā veidā ir maza preparāta koncentrācija, kas dod vajadzīgo terapeitisko efektu;
- kuriem ir mazs terapeitiskās darbības indekss, piemēram varfarīns.

No psihotropiem līdzekļiem TCA lielākā apmērā saistās ar plazmas proteīniem. Kopumā parasti konkurence par saistīšanos ar plazmas proteīniem neizsauc klīniski nozīmīgas mijiedarbības [33].

Visbūtiskākās un visbiežākās zāļu mijiedarbības tiek novērotas zāļu metabolisma jeb biotransformācijas laikā. Zāļu metabolisms galvenokārt notiek aknās un realizējas ar I un II fāzes reakcijām. I fāzes reakcijas (oksidēšanās) norit ar aknu mikrosomālo enzīmu citohroma-P 450 (CYP450) palīdzību. Psihofarmakoloģijā procesos, kas saistīti ar zāļu metabolismu un mijiedarbībām, nozīme ir izoenzīmiem: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. Izmainīti zāļu efekti tiek novēroti, ja kāda cits medikaments, viela vai vides faktors ierosina šo enzīmu pastiprinātu darbību jeb indukciju vai pretēji - nomāc jeb inhibē enzīma darbību [35].

Inducējot metabolizējošo enzīmu parasti „pirmā” medikamenta (jeb attiecīgā izoenzīma substrāts) efekts samazinās, jo tiek paātrināts tā metabolisms un izvadīšana no organisma. Šis process parasti iesākas vienu līdz divu nedēļu laikā, jo pāriet laiks, kamēr sasintezējas enzīmi, kā arī efekts uz paātrinātu metabolismu var saglabāties līdzīgu laika periodu, pat ja inducētājs ir pārtraukts lietot (piemēram, pēc fenobarbitāla lietošanas). Vielas inducētāji cita medikamenta farmakoloģisko darbību var arī pastiprināt, tas notiek, ja medikamentam ir aktīvi metabolīti.

Parasti bīstamākas reakcijas tiek novērotas, ja enzīmu darbība tiek inhibēta, līdz ar to skartais medikaments netiek metabolizēts, tā koncentrācija pieaug un tiek novērota pastiprināta farmakoloģiskā iedarbība. Izmainīto darbību var novērot jau pēc vienas līdz divām inhibitora lietošanas reizēm. Attiecīgi, ja medikaments tiek uzņemts kā neaktīvs zāļu priekštecis, un tikai pēc pirmā loka metabolisma tas kļūst aktīvs, tad šāda medikamenta efektivitāte tiek samazināta, piemēram, antiagreganta klopidogrela darbību traucē fluoksetīns [22].

Izmainīta zāļu iedarbība var tikt novērota arī tad, ja vienlaikus tiek lietoti divi preparāti, kas ir viena un tā paša izoenzīma substrāti, tie konkurē par šo enzīmu. Substrāts, kura afinitāte ir lielāka, piesaistās enzīmam, un notiek tā metabolisms jeb biotransformācija, savukārt otrs medikaments paliek nemetabolizēts, un tā koncentrācija asinīs paaugstinās, izpaužoties kā pastiprināta darbība vai blaknes [26; 33].

Zāļu mijiedarbības eliminācijas (jeb izvadīšanas) laikā lielākoties notiek, ja kāda viela bremsē cita medikamenta izvadīšanu, radot paaugstinātu koncentrāciju plazmā. Zāļu vielas, kuras tiek izvadītas caur nierēm ar aktīvu tubulāro sekrēciju, var savā starpā cīnīties par šo procesu. Urīna pH izmaiņas arī var ietekmēt zāļu izvadīšanas procesu, taču šādā veidā parasti mijiedarbību rašanos nenovēro, to vairāk izmanto pie saindēšanās, lai veicinātu kādu vielu izvadīšanu, piemēram, barbiturāti ātrāk izvadās, ja urīnu alkalizē ar dzeramo sodu, vai benzodiazepīnu (BDZ) izvadīšanu var veicināt ar amonija hlorīdu. No psihotropiem līdzekļiem visbūtiskākā mijiedarbība var tikt novērota, ja ar urīnu tiek izvadīts vairāk nātrijs (to, piemēram,

veicina tiazīdu diurētiku), jo tiek kavēta litija, kurš tiek eliminēts neizmainītā veidā, izvadīšana, izsaucot pat potenciālu toksicitāti [33; 35].

2.1.2. Farmakodinamiska mijiedarbība

Farmakodinamiskās mijiedarbības tiek sauktas arī par farmakoloģiskām zāļu mijiedarbībām, jo, kombinējot vairākus līdzekļus, to koncentrācija darbība vietā nemainās, bet mainās farmakoloģiskais efekts. Tas var būt summējošs vai sinerģisks, vai arī pretēji – antagonistisks. Parasti šī veida mijiedarbības notiek vienā un tajā pašā fizioloģiskajā līmenī, proti, uz vienu orgānu, tā receptoriem vai visu orgānu sistēmu no dažādiem mehānismiem. Salīdzinot ar farmakokinētiskas izcelsmes mijiedarbībām, šīs parasti ir vieglāk paredzēt, taču grūtāk klasificēt.

Ļoti bieži farmakodinamiskās mijiedarbības izmanto terapeitiskos nolūkos, piemēram, antihipertensīvajā, antidiabētiskajā, pretsāpju terapijā, psihiatrijā un neiroloģijā, nozīmējot dažādas iedarbības medikamentus ar sinerģisku efektu uz attiecīgo orgānu sistēmu. Taču šis summējošais efekts var radīt arī nevēlamus un bīstamus blakus efektus, piemēram:

- dažādu terapeitisko grupu medikamenti, kam piemīt antiholīnerģiskā darbība, CNS nomācoši līdzekļi, medikamenti, kas pazemina krampju sliekšni, izmaina elektrolītu līmeni, radot aritmiju risku;
- QT intervāla pagarinātāji, dažādu grupu medikamenti, kas paaugstina serotonīna koncentrāciju, radot serotonīna sindroma risku;
- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un antitrombotiskie medikamenti, radot asiņošanu risku un daudzi citi [26; 33].

Antagonistiskas mijiedarbības novēro, ja tiek lietoti līdzekļi ar pretēju darbību. Piemēram:

- sāls lietošana uzturā vai NPL samazina AKE (angiotenzīna konvertējošais enzīms) inhibitoru (-prilu) efektivitāti;
- antipsihotisko līdzekļu blakni hiperprolaktinēmiju var mazināt ar dopamīna agonistiem;
- savukārt levodopas vai dopamīna receptoru agonistu (piem., pramipeksola) lietošana Parkinsona slimības ārstēšanai mēdz izsaukt psihozes vai atkarību veidošanos.

Antagonistiska mijiedarbība receptoru līmenī tiek novērota, piemēram, neselektīvo beta blokatoru (propranolola) gadījumā, kad šie preparāti ir kontrindicēti astmas pacientiem, jo var veicināt bronhu konstrikciju. Arī pretējus efektus var izmantot, mazināt beta agonista (salbutamola) izraisīto blakni, paātrinātu sirds darbību, ar sirds selektīvu beta antagonistu (piem., bisoprololu) [33].

2.1.3. Mijiedarbības ar uzturu un citiem vides faktoriem

Pārtikas produkti vai tajos esošās uzturvielas var izmainīt medikamentu aktivitāti un farmakoloģisko darbību, kā arī iespējama otrāda mijiedarbība – medikaments var izmainīt uzturvielu darbību vai absorbciju, piemēram:

- diurētiķi pastiprināti izvada minerālvielas;
- fenobarbitāls un karbamazepīns veicina D vitamīna pārvēršanu neaktīvos metabolītos;
- glikokortikoīdi, kuņģa skābes sekrēciju mazinošie līdzekļi traucē kalcija pieejamību;
- pretaptaukošanās medikaments orlistasts kavē taukos šķīstošo vitamīnu A, D, E, K uzsūkšanos un citi piemēri [26].

UZMANĪGI!

Viszināmākā un bīstamākā uztura mijiedarbība ir starp (●) antidepressantiem monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI) un (●) pārtikas produktos esošo aminoskābi tiramīnu (siers, sarkanvīns, alus, banāni, desas, alus, paprika u.c.):

- inhibitori bloķē tiramīna metabolismu zarnu sienīnās, kā rezultātā tiramīns tiek absorbēts lielos daudzumos, veicinot simpātiskās sistēmas hiperaktivitāti. Šī iemesla dēļ MAOI mūsdienās tiek lietoti reti. Visbiežāk pārtika ietekmē zāļu absorbciju un motilitāti, mazinot medikamentu biopieejamību (taču var būt arī pretējs efekts, piemēram, samazinātas motilitātes dēļ absorbējas lielāks daudzums digoksīna). Piemēram:

- piena produkti, kas satur kalciju, vai ar dzelzi bagāti produkti neļauj uzsūkties tetraciklīnam un doksiciklīnam, kavē atenolola, citu antibiotiku, digoksīna, aspirīna uzsūkšanos;
- uzturs ar augstu proteīnu jeb olbaltumvielu saturu samazina levodopas un fenobarbitāla absorbciju;
- taukiem bagāts uzturs kavē zāļu uzsūkšanos [7; 22; 33].

Pārtikas produkti satur arī tādus savienojumus, kuri ietekmē aknu mikrosomālo enzīmu darbību. Iespējams, šāda veida mijiedarbības būtiskāk var ietekmēt psihotropo līdzekļu darbību:

- krustziežu dzimtas dārzeņi (brokoļi, Briseles kāposti, galviņkāposti) satur savienojumus indolus, kuri inducē CYP1A2 izoenzīmus;
- līdzīgi – arī grilēšanas rezultātā veidojas savienojumi, kuri inducē CYP450 sistēmu. Šie faktori droši vien paši par sevi neizraisīs klīniski nozīmīgas mijiedarbības, bet var būt kā summējošais efekts [7];
- Greipfrūtu sula (arī sarkanie apelsīni, pomelo) satur furanokumarīnus, kuri inhibē zarnu CYP3A4 (mazākā mērā ietekmē aknu CYP3A4), radot pastiprinātu medikamentu, kuri tiek metabolizēti ar šo enzīmu, iedarbību. Pēc greipfrūtu sulas lietošanas nomāktā enzīmu aktivitāte var ilgt vismaz pāris dienas pēc pēdējās sulas lietošanas reizes.

UZMANĪGI!

Par klīniski nozīmīgām mijiedarbībām ar greipfrūtu sulu tiek ziņots psihotropiem līdzekļiem triazolamam, midazolamam, alprazolamam, diazepāmam, trazodonam un nefazodonam [33; 35].

Uztura mijiedarbībās ar zālēm jāatceras arī par farmakodinamiskām mijiedarbībām. Psihotropos līdzekļus noteikti nedrīkst lietot vienlaicīgi ar alkoholu, jo arī tas būtiski ietekmē CNS darbību, līdzīgi citi, psihoaktīvas vielas saturoši, dzērieni vai ēdieni, piemēram, kofeīns. Kofeīns ir CYP1A2 substrāts, tas var pastiprināt klozapīna efektu, bet samazināt litija seruma koncentrāciju. Hronisks alkoholisms inducē CYP enzīmu darbību, akūta lietošana var samazināt zāļu metabolismu.

Smēķēšana inducē CYP1A2 izoenzīmu, līdz ar to šī enzīma substrātu (klozapīna, olanzapīna, imipramīna) metabolisms un izvadīšana varētu tikt paātrināta.

Nevēlamākas mijiedarbību reakcijas varētu tikt novērotas, ja pacients pēkšņi sāk vai atmet smēķēšanu. Ziņots arī, ka izplūdes gāzes un pesticīdi var pastiprināt mikrosomālo metabolizējošo enzīmu darbību [33].

2.2. Informācijas resursi par zāļu mijiedarbībām

Informāciju par zāļu mijiedarbībām iespējams iegūt no zāļu aprakstiem [1], dažādām farmakoloģijas un specifiskām rokasgrāmatām, kā arī dažādās elektroniskās datu bāzēs. Biežāk lietotās internetā atrodamās datu bāzes ir: *UpToDate* [34], *DynaMed Plus* [16], kā arī bezmaksas resursi *Medscape.com* (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>) [21], *drugs.com* (https://www.drugs.com/drug_interactions.html) [15], *Webmd.com* (<https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>) [36], *drugbank.ca* (https://www.drugbank.ca/interax/multi_search) [14] un citas (lielākoties, pieejamas arī kā mobilās lietotnes). Kā jau noprotams, pirmo uzskaitīto galvenais trūkums ir tas, ka tās ir maksas datu bāzes, taču līdz ar to informācija tajās ir ticamāka un pamatotāka, balstīta uz klīniskiem pētījumiem. Viena no populārākajām un ērtāk lietojamajām ir Amerikā izveidotā *UpToDate* datu bāze.

Interneta datu bāzēs jeb tā saucamajos mijiedarbību kalkulatoros mijiedarbības parasti tiek klasificētas noteiktos līmeņos, kā arī labākai uzskatāmībai - marķētas ar luksofora krāsām:

- pilnīgi kontraindicēts (*contraindicated*) vai ļoti bīstama (*major, serious*) mijiedarbība – sarkana krāsa;
- vidēji nozīmīga mijiedarbība, kad jāievēro piesardzība (*moderate*) – oranža līdz dzeltena krāsa;

- maznozīmīga jeb nebūtiska mijiedarbība (*minor*), kas parasti neprasa būtiskas izmaiņas terapijā – zaļa vai balta krāsa;
- vai nezināmas (*unknown*) mijiedarbības [15;16;21;34].

UpToDate un *DynaMed Plus* datu bāzēs bez mijiedarbību līmeņa ir norādīta arī pierādījumu ticamības līmeņi (no ļoti ticama, skaidri pierādītas mijiedarbības līdz nepietiekamam, kad, piemēram, mijiedarbība konstatēta līdzīgām zālēm vai balstīta uz atsevišķiem ziņojumiem [16;34]. Par mijiedarbību kalkulatoriem tiek sauktas datu bāzes jeb tiešsaistes resursi, kuros iespējams vienlaicīgi pārbaudīt ne tikai divu atsevišķu, bet arī vairāku medikamentu savstarpējo mijiedarbību (2. pielikums). Piemēram, bezmaksas resursā *drugs.com* ērti pārbaudīt arī mijiedarbības ar pārtikas produktiem un mijiedarbību ar slimībām [15].

Ir atsevišķas valstis, kurām ir izstrādātas savas datu bāzes attiecībā uz zāļu mijiedarbībām, un saistītas ar valsts e-medicīnas sistēmām, piemēram, Austrālijā, Somijā. Diemžēl, latviešu valodā tādu datu bāžu nav, aktuālākā informācija varētu būt atrodama zāļu aprakstos [1].

Šajā metodiskajā materiālā apkopota informācija no dažādiem avotiem par psihotropo līdzekļu un biežāk lietoto citu medikamentu mijiedarbībām, un pielikumā pievienotas citohroma P450 enzīmu sistēmas mijiedarbības - skatīt 1. pielikumu. 2. pielikumā parādīts piemērs, kā meklēt un izvērtēt iespējamās mijiedarbības.

3. BIEŽĀK LIETOTIE MŪSDIENU PSIHOTROPIE LĪDZEKĻI

Psihofarmakoloģijā, atkarībā no saslimšanas vai cilvēka, kurš vēršas pēc palīdzības, psihoemocionālā stāvokļa tiek lietotas dažādas medikamentu grupas. Protams, dažādu grupu psihotropos medikamentus izmanto kombinētai dažādu traucējumu ārstēšanai, ja monoterapija ar pamata medikamentu grupu neuzrāda nepieciešamo efektivitāti.

3.1. Antipsihotiskie līdzekļi

Mūsdienās antipsihotiskos medikamentus dala 2 lielās grupās: pirmās un otrās paaudzes antipsihotiskie līdzekļi.

- Pie pirmās paaudzes pieder agrāk pieminētie “*neiroleptiķi*”, “*vecie*” antipsihotiskie līdzekļi, “*konvencionālie*”, “*tipiskie*” antipsihotiskie līdzekļi. Par tipiskajiem tie tiek saukti D2 receptoru antagonistu īpašību dēļ, kas, savukārt, rada ekstrapiramidālas blaknes (EPB) [29].
- Otrās paaudzes antipsihotiskus līdzekļus sauc arī par “*jaunajiem*” antipsihotiskiem līdzekļiem, “*atipiskajiem*” antipsihotiskajiem līdzekļiem. Par “atipiskajiem” tos nosauca mazāka EPB riska dēļ [32]. Tiem raksturīga ne tikai iedarbība uz D receptoriem, bet arī uz dažādiem serotonīna receptoriem [29].

3.1.1. Tipiskie jeb pirmās paaudzes antipsihotiskie līdzekļi

Pie tipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem pieder – hlorpromazīns, levomepromazīns, flufenazīns (pieejams depo injekciju formā), trifluoperazīns, haloperidols (pieejams arī depo injekciju formā), melperons, flupentiksols (pieejams arī depo injekciju formā), hlorprotiksēns, zuklopentiksols (pieejams arī pagarinātas darbības un depo injekciju formā), sulpirīds. Tie bloķē dopamīna receptorus limbiskajā sistēmā, tādējādi mazinot psihotisko simptomātiku, taču, neselektīvi darbojoties smadzenēs, rada garastāvokļa pazeminājumus, padziļina afektīvu blāvumu, sociālo norobežošanos un kognitīvo procesu gausumu [29].

Noteikta medikamenta izvēlē priekšroku dod atbilstoši darbības spektram, blakusparādībām, speciālista viedoklim un klīniskajai pieredzei [24].

- Tiek nozīmēti tad, ja otrās paaudzes medikamenti uzrāda sliktu panesamību konkrētiem indivīdiem vai izrādās neefektīvi [32].
- Rekomendēts sākt ar mazākām devām, pakāpeniski paaugstinot devu nepieciešamības gadījumā [27].

Šiem medikamentiem ir arī depo injekciju forma. Tipisko antipsihotisko medikamentu depo injekcijas tiek uzskatītas par sliktāk panesamām, labāk uzsākt terapiju ar testa devu, kas ir mazākā terapeitiskā [32].

INDIKĀCIJAS NOZĪMĒŠANAI:

Nozīmējami: akūtas psihozes epizodes šizofrēnijas un šizoafektīvo traucējumu gadījumā, šizofrēnijas un šizoafektīvo traucējumu uzturošajā terapijā, agresivitātei, hiperaktivitātei, autoagresijai pacientiem ar intelektuālās attīstības traucējumiem un organiskiem galvas smadzeņu bojājumiem, Tureta sindromam, tikiem. *Off-label (lietošana ārpus indikācijām)*: bipolārie traucējumi, uzvedības traucējumi demences pacientiem, delīrijs, augmentācija pie terapeitiski rezistentās depresijas.

BIEŽĀKĀS BLAKUSPARĀDĪBAS:

Ekstrapiramidālās blakusparādības. Atkarīgas no antipsihotiķu devas [32]. No tipiskajiem antipsihotiķiem, haloperidolam ir vislielāka asociācija ar EPB [20]. EPB ir antipsihotisku medikamentu izraisīts parkinsonisms, akūta distonija, akatīzija, tardīvās diskīnēzijas [27;28;29;32]. Šo simptomu korekcijai pēc to parādīšanās pielieto antiholīnērgiskos medikamentus, taču to lietošana profilaktiski nav pamatota (skatīt sadaļu "Medikamenti kā korektori").

Hiperprolaktinēmija. Izpaužoties ar galaktoreju, ginekomastiju, ar amenoreju, seksuālo disfunkciju un fertilitātes traucējumiem sievietēm, savukārt vīriešiem ar ginekomastiju, galaktoreju un seksuālo disfunkciju, arī asimptomātiski [29]. Šo blakusparādību izskaidro tas, ka, nomācot dopamīna izdali, prolaktīna izdala vairs netiek kavēta.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms. Potenciāli fatāls, izpaužas ar hipertermiju, muskuļu rigiditāti un tonusa pārmaiņām, akinēziju, mutismu, apjukumu, ažitāciju, tahikardiju, hipertenziju, leukocitozi, paaugstinātu kreatinīnfosfokināzes līmeni, paaugstinātiem aknu enzīmiem, mioglobīnūriju, nieru darbības traucējumiem. Jāpārtrauc medikaments, jāveic ķermeņa temperatūras, vitālo rādītāju stabilizēšana, jāpievieno benzodiazepīni [32].

Citi blakusefekti: svara pieaugums, miegainība, arteriāla asinsspiediena pazemināšanās, ortostātiskā kolapsa risks, seksuālā disfunkcija [6;32]. Hlorpromazīns vairāk kardiotoxisks - samazina kontraktilitāti, prolongē QT intervālu. Arī haloperidols ir saistīts ar ievērojamu QT intervāla pagarināšanu [20], arī ar izteiktām kardiālām blaknēm. Var izraisīt arī pārejošo leukopēniju, alerģisku dermatītu un fotosensitivitāti [27].

3.1.2. Atipiskie jeb otrās paaudzes antipsihotiskie līdzekļi

Pie atipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem pieder – sertindols, ziprazidons, klozapīns, olanzapīns, kvetiapīns, amisulpirīds, risperidons (pieejams arī depo injekciju formā), aripirazols, paliperidons (pieejams arī depo injekciju formā), kariprazīns.

Šī medikamentu grupa iedarbojas uz dopamīna un serotonīna receptoriem (serotonīna-dopamīna antagonisti jeb blokatori), tādējādi ir pazīstama ar savu iedarbību gan uz psihotiskiem simptomiem, gan uz negatīviem simptomiem, garastāvokļa traucējumiem.

Konkrēta medikamenta izvēle atkarīga no pacienta vispārējā veselības stāvokļa un medikamenta blakusefektu profila, jo salīdzinošā pētījumā visi otrās paaudzes antipsihotiķi uzrādīja augstāku efektivitāti terapijā nekā placebo grupa [20].

- Uzsāk ar mazāko devu, pakāpeniski titrējot.
- Jāsamazina pakāpeniski.
- Pirms terapijas uzsākšanas, jāveic asins analīzes, EKG, arteriāla spiediena reģistrācija, aknu proves, nieru darbības noteikšana, svara un ŅMI noteikšana [27].

Atipisko antipsihotiķu depo injekcijas ir labāk panesamas.

INDIKĀCIJAS NOZĪMĒŠANAI:

Pirmās izvēles medikamenti ārstēšanai, izņemot klozapīnu: akūtās psihozes, hroniskās psihozes, šizoafektīvie traucējumi. Piemīt: antidepresīva darbība (pievienojot antidepresantiem), antimaniakālā darbība (monoterapijā un kombinācijā ar garastāvokļa stabilizatoriem) [17;27;29]. Efektīvi BAT akūtā stāvoklī un uzturošā terapijā (aripirazols, kvetiapīns, olanzapīns) [17;27]. *Off-label* lietošana: agresija šizofrēnijas pacientiem, AIDS demences gadījumā, autiska spektra traucējumu gadījumā uzvedības un agresivitātes simptomu korekcijai (risperidon, olanzapin), Tureta sindromam, tikiem, Hantingtona slimības gadījumā, psihotiskai depresijai, sekundāro psihožu ārstēšanai (galvas trauma, demence - ļoti uzmanīgi), terapeitiski rezistenti OKT, robežpersonības traucējumi agresivitātes un ažitācijas mazināšanai [27].

BIEŽĀKĀS BLAKUSPARĀDĪBAS:

Hiperprolaktinēmijas augsts risks - paliperidonam, risperidonam. Prolaktīna līmenis asinīs jānosaka, uzsākot terapiju un 3 mēnešus pēc medikamenta lietošanas [17;32]. Metabolās blakusparādības - svara pieaugums, aptaukošanās, dislipidēmija un diabēta attīstības risks. Lielākais risks ir klozapīnam un olanzapīnam. Vidējs metabolā sindroma attīstības risks ir risperidonam, paliperidonam, kvetiapīnam [17;29]. *Terapijas sākumā jānosaka ŅMI un vēdera apkārtmērs (turpmāk reizi 6 mēnešos)*. Kardiālās blakusparādības: QT intervāla pagarināšanās risks - sertindolam, amisulpirīdam, ziprazidonam, iloperidonam, risperidonam, olanzapīnam un

kvetiapīnam. *EKG izmeklējumi jāveic pirms terapijas un vienu nedēļu pēc terapeitiskā efekta sasniegšanas.* Citas blakusparādības: ortostātiskā hipotenzija - uz klozapīna, olanzapīna, kvetiapīna terapijas fona [32].

3.1.3. Antipsihotisko līdzekļu mijiedarbības

Antipsihotiskajiem medikamentiem kopumā ir salīdzinoši plašs terapeitiskās darbības platums. Tā kā lielākā daļa no antipsihotikiem tiek metabolizēti ar vairāk kā vienu CYP izoenzīmu, tad, mainoties to metabolismam, klīniski nozīmīga efektivitātes samazināšanās vai toksiski efekti paši par sevi tiek novēroti reti. Nozīmīgas mijiedarbības, kas gan var būt pat toksicitātes līmenī, parasti ir sekas farmakodinamiskai mijiedarbībai, pastiprinot antipsihotīku izraisītās blaknes, piemēram, kardiotoxiskos efektus [35]. Koriģējot antipsihotīku izraisītās EPB ar antiholīnērgiskiem līdzekļiem, var rasties antiholīnērgiskā toksicitāte (delīrijs, psihozes, paralītisks īleuss, tahikardija, „sausie efekti”, hipertermija), kā arī, iespējams, mazinās antipsihotiskā darbība [27].

UZMANĪGI!

- Antipsihotīku metabolismu veicina barbiturāti un karbamazepīns, kas ir klasiski CYP enzīmu inducētāji, tādējādi samazinot antipsihotīku koncentrāciju asinīs, kas var izraisīt simptomu atgriešanos.
- Klozapīna, olanzapīna, haloperidola un hlorpromazīna metabolismu veicina smēķēšana, jo šis process inducē metabolizējošā enzīma CYP1A2 darbību. Pacientam, kurš regulāri smēķē, parasti devas iespējams piemeklēt, bīstamākas reakcijas varētu parādīties, ja pacients pēkšņi sāk vai atmet smēķēšanu, tādējādi strauji paaugstinoties attiecīgo medikamentu koncentrācijai asinīs [22].
- Haloperidola un vairāku citu atipisko antipsihotīku metabolisms var tikt traucēts, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP2D6 inhibitorus: fluoksetīnu, paroksetīnu un bupropionu. Fluoksetīns sinerģiski ar antipsihotikiem darbojas, nomācot dopamīna aktivitāti, tādējādi radot lielāku EPB risku [35].
- Pirmās paaudzes antipsihotiskie medikamenti (hlorpromazīns, haloperidols) pastiprina kaptoprila, iespējams, arī citu AKE inhibitoru, propranolola (drošākas alternatīvas ir citi beta blokatori) un metildopas hipotenzīvo efektu. Lietojot kopā ar BDZ, pastiprinās sedācija, bīstama respiratorā depresija var tikt novērota, lietojot kopā ar klozapīnu.
- Klozapīns ir saistīts ar augstu agranulocitozes risku, tāpēc to nedrīkst lietot kopā ar citiem medikamentiem, kas arī var nomākt kaulu smadzeņu darbību, piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu u.c.

- Klozapīna un olanzapīna darbību var pastiprināt SSAI, īpaši fluvoksamīns, jo tie inhibē šo medikamentu metabolizējošos enzīmus, attiecīgi palielinās blakņu risks.
- Kvetiapīns lielākoties tiek metabolizēts ar CYP3A4 izoenzīmu (arī ziprazidons, bet mazākā mērā), līdz ar to tā koncentrāciju plazmā var paaugstināt CYP3A4 inhibitori, piemēram, pretsēņu līdzekļi (ketokonazols un itrakonazols), makrolīdu antibakteriālie līdzekļi (eritromicīns un klaritromicīns) un greipfrūtu sula.
- Kvetiapīna klīrensu, savukārt, palielina CYP3A4 inducētāji – fenitoīns, karbamazepīns, barbiturāti, rifampīns, glikokortikoīdi u.c.
- Kvetiapīns var pagarināt QT intervālu, tāpēc farmakodinamiskās mijiedarbības dēļ jāizvairās kopā lietot ar citiem QT intervālu pagarinošiem medikamentiem: antiaritmiskiem līdzekļiem prokaīnamīdu, amiodaronu, sotalolu; antipsihotiskiem līdzekļiem ziprazidonu, sertindolu [35].
- Aripiprazols tiek metabolizēts gan ar CYP2D6, gan CYP3A4. Tā koncentrāciju plazmā paaugstina ketokonazols, savukārt samazina – karbamazepīns un rifampīns [34].
- Kariprazīna metabolisms galvenokārt norit ar CYP3A4 enzīmu starpniecību (nedaudz arī ar CYP2D6), līdz ar to tā iedarbību pastiprina CYP3A4 inhibitori, bet samazināšanos novēro pēc inducētāju lietošanas. Vienlaicīgi lietojot digoksīnu vai dabigatrānu, ieteicams ievērot papildu uzraudzību un, ja nepieciešams, pielāgot to devas [34].
- Visi antipsihotiskie medikamenti, īpaši klozapīns, pastiprina antihipertensīvo līdzekļu darbību un krampju iespējamību, tāpēc jāizvairās no citu medikamentu, kuri arī pazemina krampju sliekšni (piem., litijs, TCA), kopīgas nozīmēšanas.
- Antipsihotisko līdzekļu absorbciju var kavēt antacīdi un pretcaurejas līdzekļi (adsorbenti) [35].

3.2. Antidepresanti

Serotonīna, norepinefrīna un dopamīna koncentrācijas pazemināšanās dažādās galvas smadzeņu daļās ir saistāma ar garastāvokļa un enerģijas mazināšanos, prieka trūkumu, aktivitātes mazināšanos. Smadzenēs šo neiromediatoru neironu ceļi pārklājas, veidojot sarežģītu sistēmu un priekšnosacījumus neiromediatoru interakcijām. Turpretī, paaugstināta šo monoamīnu koncentrācija saistīta ar mānijas simptomu parādīšanos. Bloķējot serotonīna atpakaļsaistīšanos, paaugstinās serotonīna līmenis, jo serotonīns neirona somato-dendrītiskajā daļā saistās ar 5HT_{1A} receptoriem, kuri strādā kā autoreceptori. Šis mehānisms izskaidro blakusparādību rašanos agrāk par antidepresīvo efektu. Tālāk tiek regulēta receptoru desensitizācija pret serotonīnu, tādējādi serotonīns caur šiem receptoriem vairs nevar izslēgt

pats sevi un šī paša neirona aksonālajā galā notiek pastiprināta serotonīna izdalīšanās, kas sakrīt klīniski ar antidepresīvā efekta parādīšanos [29].

Pastāv vairākas antidepresantu grupas ar atšķirīgām darbībām, efektivitāti un blakusparādību profilu [32]. Kā uzrāda 2018. gada meta-analīzes pētījums ar 21 antidepresantu, tie visi bija efektīvāki par placebo [13].

- Jāsāk ar mazākām devām, pakāpeniski paaugstinot devu līdz mazākai efektīvai devai.
- Pārtraukšana jāveic pakāpeniski, īpaši antidepresantiem ar īsu pusizvades periodu.

Pirmās izvēles medikamentu grupa ir SSAI. Ja terapija 3-4 nedēļu laikā nav efektīva, jāmaina deva vai antidepresants [32].

Dažādu antidepresantu grupu medikamentu lietošana un indikācijas variē. Antidepresantus rekomendē: vidējas un smagas depresijas epizodes, distīmijas ārstēšanai (persistenti garastāvokļa traucējumi) [23], trauksmes un autiska spektra traucējumu gadījumos, migrēnas un tenzijas tipa galvas sāpju profilaksei, neorganisku miega traucējumu ārstēšanai u.c. [27].

3.2.1. Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI)

Pie SSAI pieder – setralīns, fluoksetīns, citaloprams, escitaloprams, paroksetīns, fluvoksamīns.

Iedarbības pamatojums - serotonīna transportiera inhibīcijas rezultātā paaugstinās serotonīna koncentrācija. Iedarbojas arī uz citiem receptoriem, ar ko izskaidro ļoti individuālas reakcijas uz šīs grupas medikamentiem.

GALVENĀS INDIKĀCIJAS:

depresija, obsesīvi kompulsīvi traucējumi (īpašu efektivitāti uzrādīja fluvoksamīns), PTSS, premenstruāli disforiski traucējumi (setralīns, paroksetīns, fluoksetīns un fluvoksamīns). *Off-label* lietošana: priekšlaicīga ejakulācija (fluoksetīns, setralīns, paroksetīns), parafīlijas (SSAI mazina seksuālās obsesijas), autiska spektra traucējumi (setralīns, fluvoksamīns, fluoksetīns) [27; 29].

BIEŽĀKAS SSAI BLAKUSPARĀDĪBAS:

antidepresantu atcelšanas sindroms, serotonīna sindroms, seksuālā disfunkcija. Seksuālā disfunkcija - anorgasmija, orgasma inhibīcija, libido pazemināšanās; ar laiku tā var mazināties, taču visbiežāk saglabājās [27]. Citas blakusparādības saistītas ar suicīda riska palielināšanos, gastrointestināliem traucējumiem, hiponatriēmiju, kognitīvo deficītu, QT intervāla pagarināšanos, asiņošanas risku, epileptisko lēkmju risku, var radīt EPB. Pēdējie pētījumi parāda, ka suicīda risks pēc terapijas uzsākšanas tomēr ir mazāks nekā pirms SSAI terapijas uzsākšanas [27; 29; 32].

3.2.2. Serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori (SNAI)

Pazīstamākie ir venlafaksīns, desvenlafaksīns, duloksetīns, milnaciprāns.

PIELIETO:

depresijas, ģeneralizētās trauksmes, sociālās trauksmes, panikas traucējumu ārstēšanai, diabētisko sāpju terapijai (duloksetīns), fibromialģijas ārstēšanai (duloksetīns, milnaciprāns), hroniskām muskuloskeletālām sāpēm (duloksetīns). *Off-label* - PTSS, premenstruāla disforiska sindroma terapijai (venlafaksīns), stresa urīna inkontinences terapijai (duloksetīns), neiropatiskās sāpes (milnaciprāns, duloksetīns) [27; 30].

BIEŽĀKĀS BLAKUSPARĀDĪBAS:

seksuālā disfunkcija, galvas sāpes, bezmiegs, miegainība, sausums mutē, aizcietējumi, astēnija, svīšana un nervozitāte, slikta dūša, antidepresantu pārtraukšanas sindroms, serotonīna sindroms. Lietošana ar aspirīnu vai NPL rada KZT asiņošanas iespēju. Kombinācijā ar diurētiķiem paaugstina elektrolītu disbalansa un hiponatriēmijas risku. Var izraisīt osteopēniju [32].

3.2.3. Tricikliskie antidepresanti (TCA)

Pazīstamākie ir amitriptilīns, klomipramīns, nortriptilīns, imipramīns.

PIELIETO:

Bloķē norepinefrīna un serotonīna atpakaļsaistīšanu, un tos lieto kā otrās izvēles medikamentus depresijas ārstēšanā (īpaši terapijas rezistentai depresijai) [29]. *Off-label* izmanto: obsesīvi kompulsīviem traucējumiem (īpaši klomipramīns), panikai, neiropatisko sāpju terapijai (amitriptilīns mazās devās), ģeneralizētās trauksmes ārstēšanai (doksepīns, imipramīns), PTSS, peptiskās čūlas gadījumā, narkolepsijai, nakts murgiem, priekšlaicīgai ejakulācijai (klomipramīns) [27].

BIEŽĀKĀS BLAKUSPARĀDĪBAS:

aritmogēna darbība, izraisa tahikardiju, QT intervāla pagarināšanos, ST segmenta depresiju, antiholīnērgiskie efekti (redzes miglošanās, aizcietējumus, sausumu mutē, urīna retence (nortriptilīnam un desipramīnam mazāk), sedācija (īpaši amitriptilīnam), elpošanas nomākuma risks, svara pieaugums, ortostātiskā hipotenzija, serotonīna sindroma risks [27; 29; 32].

3.2.4. Monoamīnu oksidāzes inhibitori (MAOI)

Latvijā nav plaši lietojami. Ietilpst, piemēram, fenelzīns un maklobemīds. [29] Inhibē MAO, enzīmu, kurš šķel monoamīnus (serotonīns, dopamīns, norepinefrīns).

PIELIETO:

Ir otrās izvēles aģenti depresijas ārstēšanā, lieto arī panikas un sociālās fobijas ārstēšanai, izmanto bulīmijas, PTSS ārstēšanai [27].

- Pārejot no MAO inhibitora uz jebkuru citu antidepresantu, jānogaida 14 dienas.
- Terapijas pārtraukšana - pakāpeniski.

BIEŽĀKĀS BLAKUSPARĀDĪBAS:

hipertenzīvā krīze (tiramīna aktivitātes dēļ), ortostātiskā hipotenzija, bezmiegs, svara palielināšanās, seksuālā disfunkcija, tūskas. Šīs grupas medikamenti ir mazāk kardiotoxiski un epileptogēni nekā TCA [27; 29].

3.2.5. Dažādi citi antidepresanti

NOREPINEFRĪNA SELEKTĪVIE ATPAKAĻSAISTES INHIBITORI

Reboksetīns un atomoksetīns. Šie divi medikamenti ir pirmie selektīvie norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori. Vispārēji ir enerģizējošie, aktivējoši medikamenti, taču dažos pacientos novēroja arī sedāciju [29].

DOPAMĪNA UN NOREPINEFRĪNA ATPAKAĻSAISTES INHIBITORS

Bupropions. Bez darbības uz serotonīnerģisko sistēmu. Nenovēro atcelšanas sindromu, seksuālo disfunkciju, svara zudumu [27].

CITI ANTIDEPRESANTI

Iekļauj dažādus medikamentus ar dažādām darbībām un lietošanas indikācijām. Piemēram, trazodons, tianeptīns, agomelatīns, mirtazapīns, vortiooksetīns.

3.2.6. Antidepresantu mijiedarbības

SSAI antidepresanti ir CYP enzīmu (galvenokārt CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4) inhibitori, tādējādi radot salīdzinoši daudz mijiedarbību ar citu grupu medikamentiem. Citaloprams ir vienīgais no SSAI, kuram nav konstatēta klīniski nozīmīga inhibējošā aktivitāte uz CYP enzīmiem.

UZMANĪGI!

- Fluoksetīns galvenokārt inhibē CYP2D6, taču tā aktīvais metabolīts norfluoksetīns, kura pusizvades laiks ir 7-15 dienas, ievērojami inhibē arī CYP3A4, traucējot TCA, antipsihotisko medikamentu, bupropiona, barbiturātu, BDZ (triazolama, alprazolama,

midazolama, diazepāma, klonazepāma), beta blokatoru, kalcija antagonistu, antiaritmisko līdzekļu un statīnu metabolismu.

- Savukārt fluoksetīna (arī paroksetīna) lietošana kopā ar kodeīnu un tramadolu mazina to pretsāpju efektu, jo tiek traucēta to aktīvo metabolītu veidošanās. Jāņem vērā, ka izmainītā biotransformācija var saglabāties pat divas nedēļas pēc fluoksetīna lietošanas pārtraukšanas [11; 35]. Fluvoksamīns ir spēcīgs CYP1A2 un CYP2C19 un vājāks, taču arī klīniski nozīmīgs, CYP 2C9 (arī fluoksetīns) un 3A4 inhibitors. Fluvoksamīns nozīmīgi paaugstina teofilīna koncentrāciju un klozapīna blakuseftus, piemēram, krampju risku. Līdzīgi palielina koncentrāciju un traucē izvadišanu propranololam, dažiem BDZ (intravenozi ievadītam midazolamam), karbamazepīnam, kā arī būtiski palielina melatonīna koncentrāciju plazmā.
- Fluvoksamīns un fluoksetīns, traucējot varfarīna metabolismu, var radīt asiņošanu risku, arī citi SSAI jālieto ar piesardzību, ja ir paaugstināts asiņošanu risks, piemēram, antiagregantu (aspirīna, klopidogrela) vai NPL lietošana [35]. SSAI antidepresantiem raksturīgas arī farmakodinamiskas mijiedarbības, būtiskākā no tām ir serotonīna sindroms, kad ievērojami, līdz pat potenciāli fatālam iznākumam, palielinās serotonīnērgiskā aktivitāte. To var izsaukt kombinācijas ar MAOI, litiju, citiem SSAI, risperidonu, klozapīnu, sumatriptānu, dekstrometorfānu, tramadolu, metilfenidātu, l-triptofānu u.c. Jāuzmanās arī no vienlaicīgas asinszāles preparātu lietošanas, jo arī tie var veicināt serotonīna sindroma attīstīšanos [22].

TCA, salīdzinot ar citiem antidepresantiem, ir šaurs terapeitiskās darbības platums, tāpēc, tos lietojot, bieži tiek novērota toksicitāte. TCA tiek metabolizēti ar dažādiem CYP izoenzīmiem, kā būtiskākos TCA metabolismā var minēt CYP2D6 un CYP2C19.

- TCA koncentrāciju plazmā paaugstina, attiecīgi pastiprinot blaknes vai izraisot toksiskus efektus, vielas, kas darbojas kā CYP2D6 un CYP2C19 inhibitori (piem., bupropions, fluoksetīns un paroksetīns, haloperidols, ritonavīrs (antiretrovirāls līdzeklis), terbinafīns (pretsēņu līdzeklis), tiklopidīns (antiagregants)).
- TCA var pastiprināt alkohola, barbiturātu, BDZ, opioīdu un citu CNS depresantu efektus [22].
- Tā kā TCA ietekmē vairākas receptoru sistēmas, daudzas mijiedarbības veidojas, potencējoties efektiem. Ar citiem H1 receptoru bloķējošiem medikamentiem pieaug sedācija, elpošanas nomākuma risks, svara pieaugums. Ar pirmās paaudzes antihistamīniem un antipsihotīkiem pieaug antiholīnērgiskās blaknes (sausā mute, aizcietējumi, redzes miglošanās u.c.), kā arī kognitīvo funkciju traucējumi un GI obstrukcijas iespējamība. Jāuzmanās lietot kopā ar alfa 1 receptoru blokatoriem un antihipertenzīviem medikamentiem, pieaug ortostatiskās hipotenzijas risks, savukārt klonidīna efekts var tikt

nomākts, kā arī simpatomimētiķu (efedrīna, pseidoefedrīna) darbība arī var tikt izmainīta. Bīstamas reakcijas var tikt novērotas, lietojot ar I klases antiaritmiskiem, prokonvulsīviem (antipsihotiķi) un QT intervālu pagarinošiem medikamentiem.

- TCA koncentrāciju plazmā pazeminās CYP izoenzīmu inducētāji: karbamazepīns un barbiturāti [27; 35].

MAO inhibitoru galvenās mijiedarbības saistās ar tiramīna un citu monoamīnu inducēto hipertensīvo krīzi.

- MAO inhibitorus nedrīkst lietot kopā ar tiramīnu bagātiem pārtikas produktiem (siers, vīns, alus, banāni, paprika, desas u.c.) un dopamīnerģiskiem un simpatomimētiskiem līdzekļiem (efedrīns, pseidoefedrīns, dekstrometorfāns).
- Ir augsts serotonīna sindroma risks kombinācijā ar citiem antidepresantiem vai citiem serotonīnerģiskiem medikamentiem.
- Pastiprinās citu CNS depresantu (alkohola, BZD, barbiturāru, opioīdu) darbība, savukārt, lietojot paralēli glikozes līmeni pazeminošos līdzekļus vai insulīnu, pastiprinās to hipoglikēmiskā darbība.
- Novērota arī mijiedarbība ar žēņšēņa preparātiem, iespējams, pastiprinās MAOI efekts, izraisot bezmiegu, galvassāpes, trīci un mānijas [32; 35].

Citi antidepresanti, piemēram, agomelatīns galvenokārt tiek metabolizēts ar CYP1A2. Piesardzība jāievēro ar CYP1A2 inhibitoriem, piem., fluvoksamīnu, estrogēniem, savukārt, smēķēšana samazina tā biopieejamību [2]. Vortiooksetīns tiek metabolizēts vislielākā mērā ar CYP2D6 (nedaudz arī ar CYP3A4 un CYP2C9), tā lietošana kopā ar spēcīgu CYP2D6 inhibitoru bupropionu izraisīja biežāku blakusparādību sastopamību. Tā kā vortiooksetīna darbības mehānisma pamatā ir serotonīnerģiskās aktivitātes pastiprināšana, tad piesardzība jāievēro, vienlaicīgi nozīmējot citas serotonīnerģiskas zāles, antidepresantus vai asinszāles preparātus [4].

3.3. Prettrauksmes līdzekļi

Lielāka efektivitāte trauksmes ārstēšanā ir psihoterapijai, tāpēc tā ir pirmās izvēles ārstēšanas metode, ja vien iespējama. Kā prettrauksmes līdzekļus var lietot antidepresantus (pirmās izvēles medikamenti – SSAI, SNAI), atipiskos antipsihotiķus (*off-label*, kā otrās izvēles medikamenti), BDZ un sedatīvos līdzekļus [32]. Jāpiebilst, ka katram konkrētam trauksmes spektra traucējumu veidam medikamentu izvēle un efektivitāte var būt nedaudz atšķirīga. Antidepresanti un antipsihotiskie medikamenti tika aprakstīti iepriekš.

3.3.1. Benzodiazepīni

Pazīstamākie ir diazepamāms, klonazepamāms, lorazepamāms, alprazolāms, bromazepamāms.

INDIKĀCIJAS NOZĪMĒŠANAI:

Šīs grupas medikamentus lieto ātrai sedācijai izteiktas trauksmes un/vai agresijas gadījumā, kā arī kā papildus terapiju pie depresijas (pirmo 2 nedēļu laikā pēc SSAI/SNAI uzsākšanas), arī šizofrēnijas gadījumā (ažītācijas kupēšanai, kombinācijā ar antipsihotikiem). Šie medikamenti tiek uzskatīti par miegu uzlabojošiem līdzekļiem, taču nav pirmās izvēles medikamenti miega traucējumu gadījumā. BDZ sniedz tūlītēju efektu trauksmes gadījumā.

- Ieteikts tos lietot minimālā devā, ne vairāk kā 4 nedēļas.

Raksturīgs liels atkarības rašanās potenciāls, jau pēc 4-6 nedēļu pastāvīgas lietošanas [32].

MIJEDARBĪBAS

BDZ ir raksturīgas gan farmakodinamiskas, gan farmakokinētiskas izcelsmes mijiedarbības. Farmakodinamiskās raksturīgas visiem grupas pārstāvjiem un var būt diezgan bīstamas elpošanas depresijas dēļ, tās parasti rodas, lietojot kopā ar citiem CNS nomācošiem līdzekļiem, piemēram, alkoholu, opioīdiem, barbiturātiem (var arī inducēt BDZ metabolismu), anestētiķiem, klozapīnu. Savukārt, farmakokinētiskās mijiedarbības rodas no CYP enzīmu inducēšanas vai inhibēšanas un ir atšķirīgas dažādu struktūru BDZ. Būtiskākās no tām ir saistītas ar triazolamu, midazolamu, alprazolamu un diazepamāmu, jo šie BDZ galvenokārt ir pakļauti CYP3A4 metabolismam, pēdējais arī savas lipofilitātes un garā pusizvades perioda dēļ.

UZMANĪGI!

- Klīniski nozīmīgs BDZ koncentrācijas pieaugums novērojams pēc pretseņu līdzekļu: ketokonazola, itraconazola un flukonazola (mazākā mērā novēro ietekmi uz zolpidema, un klīniski nenozīmīga ietekme uz zopiklona izvadīšanu), antiretrovirālā līdzekļa ritonavīra, eritromicīna un klaritromicīna, kalcija kanālu blokatoru - verapamila un diltiazēma vienlaicīgas lietošanas.
- Ir atsevišķi ziņojumi, ka diazepamāma izvadīšanos no organisma bremsē propranolols, valproiskābe, prettuberkulozes līdzeklis - izoniazīds (arī triazolama), disulfirāms un orālie kontraceptīvie līdzekļi, kas satur etinilestradiolu (arī hlordiazepoksīdu).

UZMANĪGI!

- Diazepamāms var nedaudz paaugstināt digoksīna koncentrāciju, savukārt, alprazolāms palielina imipramīna līmeni plazmā.
- Antacīdi var kavēt diazepamāma un hlordiazepoksīda absorbciju.

- Karbamazepīns inducē klonazepāma un alprazolama metabolismu, savukārt rifampīns veicina diazepāma, triazolama un midazolama, kā arī zolpidema metabolismu. Līdzīgi kofeīns un teofilīns var mazināt diazepāma un lorazepāma efektu.
- Pretrunīgi, un līdz ar to neapstiprināti, dati ir par smēķēšanas ietekmi uz BDZ efektiem [35].

3.3.2. Pregabalīns

Farmakoloģiski līdzīgs gabapentīnam. Darbojas inhibējoši uz neurotransmiteru izdalīšanos, paaugstina neironālas GASS līmeni.

INDIKĀCIJAS NOZĪMĒŠANAI:

Apstiprināts diabētiskās neiropatijas ārstēšanai, papildus terapija parciālām epilēkmēm, ģeneralizētai trauksmei [27]. Efektīvi un labi panesams ĢT traucējumu pacientiem [32].

BIEŽĀKĀS BLAKNES:

galvas reiboņi, redzes miglošanās, perifērās tūskas, amnēzija, tremors [27].

Pregabalīns tiek izvadīts ar urīnu neizmainītā veidā, tāpēc nav sagaidāmas īpašas farmakokinētiskas mijiedarbības, taču tas var pastiprināt CNS nomācošo līdzekļu darbību (ziņots par alkoholu un lorazepāmu) [3].

3.3.3. Gabapentīns

Pieder antikonvulsantu grupas medikamentiem, piemīt pretspāju darbība.

LIETOŠANA INDICĒTA:

pie parciālām lēkmēm ar/bez sekundāru ģeneralizēšanos (lieto kā augmentējošo aģentu kopā ar citiem antikonvulsantiem). *Off-label* lieto pēcherpētiskās neiralģijas mazināšanai, neiropatisko sāpju gadījumā, trauksmes traucējumu gadījumā, kā arī kā papildus medikamentu BAT terapijā, kā arī tiek lietots kā sedatīvais līdzeklis miega traucējumu gadījumā.

BIEŽĀKĀS BLAKNES:

Parasti labi tolerējams. Biežāk novērotās blaknes - sedācija, galvas reiboņi, ataksija, nogurums, nistagms, tremors, dispeptiskas parādības, redzes traucējumi, kā arī pēkšņas nāves risks epilepsijas pacientiem.

UZMANĪGI!

Gabapentīns var pastiprināt citu CNS nomācošo medikamentu efektu (ziņots par opiātiem). Antacīdi samazina gabapentīna biopieejamību, taču citu būtisku mijiedarbību nav [27; 30].

3.3.4. Buspironi

Darbojās kā serotonīna receptoru agonists/daļējs agonists un uz dopamīna receptoriem kā agonists/antagonists.

APSTIPRINĀTS:

ġeneralizētas trauksmes ārstēšanai. *Off-label*: trauksme ar depresiju, terapeitiski rezistentā depresija [30]. Nepiemīt antikonvulsīva un miorelaksējošā darbība. Mazāk efektīvs panikai, OKT vai sociālai fobijai. Ir aizkavēta darbība (terapijas efekts parādās pēc 2-4 nedēļām), nerada eiforijas sajūtu, efektīvs pret agresivitāti.

BIEŽĀKĀS BLAKNES:

galvas sāpes, GI traucējumi.

UZMANĪGI!

Buspirona koncentrāciju plazmā un arī blakņu risku paaugstina medikamenti, kuri inhibē CYP3A4 enzīmu sistēmu (eritromicīns, itrakonazols, nefazodons, diltiazēms, verapamils, mazākā mērā, taču arī greipfrūtu sula), savukārt veicina izvadīšanu inducētājs rifampīns. Ir ziņots, ka buspironi nedaudz paaugstina haloperidola koncentrāciju plazmā [27; 35].

3.3.5. Dažādas darbības anksiolītiķi un miega līdzekļi

Piemēram, mebikārs (*mebicarum*) ir mēreni anksiolītisks aģents, kurš darbojas uz GASS, acetilholīna, serotonīna un norepinefrīna sistēmu limbiskajā smadzeņu reģionā, veicinot to līdzsvarotu darbību. Nav miorelaksācijas, psihiskās un fiziskās aktivitātes nomākuma, taču tas pastiprina miega līdzekļu darbību un normalizē traucētu miega gaitu, piemīt nootropas īpašības un pretalkoholisma darbība. Mijiedarbības ar citiem medikamentiem nav konstatētas.

No klasiskajiem miega līdzekļiem pazīstamākie ir zolpidēms, zopiklons. Šo grupu sauc arī par hipnotiķiem jeb tā saucamās “Z zāles” – *zolpidem*, *zaleplon*, *zopiclone* tiek lietotas tikai miega traucējumu ārstēšanā. Jāatceras, ka tos var lietot ne ilgāk kā 7-10 dienas pēc kārtas, pirms atrasts bezmiega iemesls, taču praksē tie tiek lietoti ilgstoši. Tie saistās ar GASS A receptoriem veidā, kas nav saistīts ar atkarības attīstīšanos, tolerances pieaugumu pret to efektu un abstinences rašanos [27; 29]. Mijiedarbības skatīt iepriekš, pie BDZ.

3.4. Garastāvokļa stabilizatori

Tiek lietotas dažādas grupas, kā, piemēram, antikonvulsanti, litiji, atipiskie antipsihotiskie medikamenti. Iesaka uzsākt ar vienu medikamentu pietiekoši efektīvā devā.

GARASTĀVOKĻA STABILIZATORUS LIETO:

BAT ārstēšanā. Indikācijas: akūta mānija, akūta bipolārā depresijas epizode, BAT profilakse [28; 29].

3.4.1. Litijs

Ietekmē elektrolītus un arī šūnas membrānas elektrofizioloģiju. Daudz mijiedarbojas ar citiem medikamentiem un ir par iemeslu blakusparādībām, tāpēc pirms uzsākt litija terapiju ir jāveic izmeklējumi: pilna asins aina, urīna analīzes, vairogdziedzera funkciju izmeklējumi, nieru funkciju noteikšana (GFĀ), KMI, EKG.

- Terapiju ar litiju uzsākt ar mazāku devu, pakāpeniski to palielinot, līdz sasniegts terapeitiskais līmenis.
- Terapijas laikā jākontrolē litija līmenis asinīs, GFĀ reizi 3 mēnešos, vairogdziedzera hormonu līmenis reizi 6 mēnešos, kā arī jāseko līdzi KMI [28].
- Litija terapija būtu jāturpina vismaz 3 gadus un pakāpeniski jāpārtrauc mēneša laikā [32].

MIJIEDARBĪBAS

Litijam ir šaurs terapeitiskās darbības platums, tāpēc pat nelielas izmaiņas litija koncentrācijā var izsaukt toksicitāti. Litijs netiek metabolizēts aknās, tāpēc enzīmu indukcija vai inhibīcija litija mijiedarbības nav būtiska. Tas tiek izvadīts caur nierēm, līdz ar to medikamenti, kas ietekmē nieru darbību, īpaši Na⁺ reabsorbciju, var būtiski ietekmēt litija darbību.

UZMANĪGI!

- Litija koncentrāciju ievērojami paaugstina tiazīdu diurētiķi (hidrohlortiazīds, indapamīds), nedaudz paaugstina cīlpaas diurētiķi (furosemīds), taču kāliju aizturošie diurētiķi (spironolaktons, triamterēns) būtiski neietekmē; savukārt osmotiskie diurētiķi un karbonanhidrāzes inhibitori (acetazolamīds) veicina litija izvadīšanu.
- Litija toksicitāti var izraisīt arī AKE inhibitori un NPL (drošāks ir aspirīns).
- Terapijā ar litiju būtiskas var būt arī farmakodinamiskās mijiedarbības, īpaši saistītās ar CNS toksicitāti (apjukums, atmiņas zudums, drudzis, krampji), piemēram, kopīgā terapijā ar haloperidolu, metildopu, antikonvulsantiem, pastiprinās arī antidepresantu efekti un antitireoīdo līdzekļu darbība.
- Ir atsevišķi ziņojumi par mijiedarbību ar BDZ, taču kopumā izskatās, ka kombinācija ir droša.
- Litija izvadīšanu no organisma veicina aminofilīns un teofilīns un intravenozi ievadīts nātrija bikarbonāts [35].

3.4.2. Antikonvulsanti kā garastāvokļa stabilizātori

Efektivitātes ziņā šo medikamentu starpā pastāv atšķirības, ne visi antikonvulsanti uzrāda efektivitāti bipolāri afektīvo traucējumu ārstēšanai [29]. Pirms nozīmēšanas ir nepieciešama rūpīga fizikālā un laboratoriskā izmeklēšana [28].

Valproāti/Valproātskābe

Modulē voltāžas atkarīgos Na⁺ kanālus (samazinot lieki paaugstinātu neurotransmisiju), darbojas uz sekundāro signālu sistēmu un paaugstina GASS biopieejamību CNS (radot inhibīciju).

PIERĀDĪTA EFEKTIVITĀTE

BAT mānijas ārstēšanā un profilaksē. Efektīvs migrēnas ārstēšanā [28;29;32].

UZMANĪGI!

Valproāti nav pakļauti CYP inhibitoru darbībai, taču citi antikonvulsanti (inducētāji) var veicināt valproātu metabolismu, savukārt valproātskābe bremzē šo inducētāju (fenobarbitāla) metabolismu, arī etosuksimīda. Aspirīns konkurē ar valproātskābi par saistīšanos ar plazmas proteīniem un bremzē tās izvadīšanu, ziņots arī, ka liela deva amitriptilīna var pagarināt valproātu izvadīšanu. Antacīdi veicina valproātskābes absorbciju, bet klīniskā nozīmība nav zināma. Piesardzība jāievēro, lietojot kopā ar varfarīnu, var pastiprināt tā efektu [35].

Karbamazepīns

Modulē Na⁺ un Ca²⁺, mediē GASS un glutamātu, darbojas intracelulārajās signālu sistēmās [30].

PIELIETO:

BAT akūtas mānijas ārstēšanai, uzturošai terapijai [32]. Efektīvs pie neiropātiskām sāpēm [29].

Karbamazepīnam nozīmīgi, inducējot aknu citohroma P450 sistēmas enzīmus, ievērojami tiek ietekmēts daudzu medikamentu metabolisms, lielākoties to darbību vājinot (piem., varfarīna, glikokortikoīdu, orālo kontraceptīvo līdzekļu u.c.). Savukārt paša karbamazepīna koncentrāciju var palielināt CYP3A4 inhibitori, bet pazemināt – inducētāji (fenobarbitāls, arī pats karbamazepīns sevi inducē) [35].

Lamotrigīns

Inhibē voltāžas atkarīgos Na⁺ kanālus un glutamāta izdalīšanu.

Efektīvāk par citiem BAT depresiju ārstēšanā, neefektīvs akūtas mānijas kupēšanai [29]. Lieto BAT uzturošā terapijā [28].

BIEŽĀKĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

ir galvas sāpes, reiboņi, redzes dubultošanās, koordinācijas traucējumi, miegainība, vemšana, bezmiegs, izsitumi [28].

UZMANĪGI!

Valproāts ievērojami samazina lamotrigīna metabolismu un pagarina tā izvadīšanas pusperiodu (jāveic devu koriģēšana), savukārt etinilestradiola un levonorgestrela kombinācija paātrina izvadīšanu, samazinot tā terapeitisko koncentrāciju [34].

3.5. Medikamenti kā korektori

3.5.1. Antiholīnērgiskie līdzekļi

Šajā grupā iekļauj triheksifenidīlu (ciklodols), biperidēnu (akinetons – ir intramuskulāras ievades forma) [30].

Šo medikamentu darbības pamatā ir muskarīna tipa acetilholīna receptoru bloķēšana un medikamentu inducētu kustību traucējumu novēršana.

PAMATA INDIKĀCIJAS:

antipsihotisku medikamentu izraisīts parkinsonisms (pseudoparkinsonisms), akūtas distonijas, akatīzija [27; 28; 32].

- Nozīmē četru līdz astoņu nedēļu ārstēšanas kursu, pēc tam atceļ pakāpeniski, vienas līdz divu nedēļu laikā.

JĀUZMANĀS:

nozīmējot sekojošām pacientu grupām: pacienti ar prostatas hiperplāziju, urīna retenci, šaura kakta glaukomu, atkarībām anamnēzē. Antiholīnērgiskiem medikamentiem piemīt viegls garastāvokļa paaugstināšanas efekts, kas padara šos medikamentus par potenciāli atkarību izraisošiem medikamentiem.

UZMANĪGI!

Mijiedarbība ar citiem medikamentiem ar antiholīnērgisku darbību, kā piemēram, tricikliskie un tetracikliskie antidepresanti, MAOI, pretsaukustēšanās medikamenti, pirmās paaudzes antihistamīna līdzekļi [27].

3.5.2. Prolaktīnu pazeminošie līdzekļi

Hiperprolaktinēmijas korekcijā tiek rekomendēts papildus terapijai pievienot aripiprazolu. Ja šāda taktika ir neefektīva, un prolaktīna līmenis joprojām ir paaugstināts, terapijā var pievienot dopamīna agonistus (bromokriptīns, amantadīns). Šiem medikamentiem

ir kopīgs risks - pasliktināt psihotisku stāvokli. Prolaktīna pazemināšanai pasaulē lieto arī metformīnu (2,5-3 mg/ dnn) [27].

3.6. Nootropie līdzekļi

PIELIETOJUMS:

Modernie nootropie medikamenti, lielākoties tiek lietoti Alcheimera slimības demences attīstības palēnināšanai, taču to efektivitāte citas izcelsmes demences ārstēšanā ir apšaubāma.

Acetilholīnesterāzes inhibitori atgriezeniski kavē acetilholīnu šķeļošā enzīma aktivitāti, tādējādi paaugstinot acetilholīna līmeni [31]. Slimības sākumā tie aizkavē kognitīva deficīta iestāšanos, taču Alcheimera demences vēlākajās stadijās to lietošana ir apšaubāma, tie var arī provocēt psihotisko traucējumu rašanos un ažitāciju, nemieru. Nevar lietot smagā demences stadijā, pacientiem ar uzvedības un miega traucējumiem, ar psihotiskiem traucējumiem. Otrās paaudzes acetilholīnesterāzes inhibitori ir, piemēram, donepezils, rivastigmīns, galantamīns [6]. Alcheimera demences ārstēšanai vieglas un vidēji smagas formas gadījumā vēl pielieto NMDA receptoru parciālos antagonistus, piemēram, memantīnu [28].

Citi šīs grupas līdzekļi nozīmējami pacientiem pēc galvas traumām, smadzeņu asinsrites traucējumiem, pie viegliem kognitīviem traucējumiem (atmiņas pasliktināšanās, koncentrēšanās grūtības), vieglas un vidēji smagas demences, taču to efektivitāte ir stipri diskutabla.

Iekļauj: nicergolīns, piracetāms, pramiracetams. Darbības mehānismi ir dažādi. Piracetāms, piemēram, ir GASS atvasinājums, it kā stabilizējot šūnu membrānas, taču ilgtermiņa lietošanā neuzrādīja pietiekošu efektivitāti vieglu kognitīvu traucējumu korekcijai. Pramiracetāms ietekmē holīnerģiskos receptorus, stimulē neironu aktivitāti [6].

Atsevišķi, kā vairāku neuropeptīdu kopu ar neuroprotektīvu darbību, jāizdala cerebrolizīns. Tas pēc jaunākiem pētījuma datiem varētu būt pielietojams neironālas atrofijas un neurodeģeneratīvu slimību terapijā, jo uzlabo kognitīvās funkcijas PTSS pacientiem [8].

3.7. Centrālās nervu sistēmas stimulantu

Iekļauj amfetamīna atvasinājumus (metilfenidāts), atomoksetīnu, fenibutu.

Šie medikamenti terapeitiskās devās paaugstina uzmanības noturību, koncentrēšanās spējas, motivāciju, garastāvokli, enerģiju, samazina nogurumu.

PAMATA INDIKĀCIJA

ir UDHS terapijai, narkolepsijas un hipersomnolences gadījumā. *Off-label* izmanto: smagas vai terapeitiski rezistentas depresijas ar smagu apātiju terapijai augmentācijā pie

antidepressantiem, encefalopātijas gadījumā pēc galvas traumas, insulta. Pielieto arī aptaukošanās ārstēšanai, jo šai medikamentu grupai piemīt apetīti nomācošs efekts [27].

Amfetamīna atvasinājumi, **metilfenidāts**, pieder stingrās uzskaites medikamentu grupai, jo rada psiholoģiskās un fiziskās atkarības ar tolerances izmaiņām pret šiem medikamentiem. Terapijas dinamiku izvērtē 4-6 nedēļu laikā.

BIEŽĀKĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

ir kuņģa sāpes, trauksme, aizkaitināmība, bezmiegs, tahikardija, aritmijas, disforija. Var potenciāli inducēt vai provocēt tikus, diskinēzijas, epileptiskās lēkmes, kā arī pasliktina glaukomas gaitu, kardiovaskulārās saslimšanas, hipertireoīdismu, psihotiskus traucējumus.

UZMANĪGI!

Simpatomimētiķi pazemina terapeitisko efektivitāti antihipertenzīviem medikamentiem. Stimulantu lietošana ar TCA, varfarīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu pazemina šo medikamentu metabolismu [6; 27].

Atomoksetīns ir selektīvs norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitors, kura efektivitāte pierādīta UDHS terapijā pieaugušajiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, *off-label* var tikt pielietots arī terapeitiski rezistentās depresijas terapijā [30].

Fenibutam piemīt nootropa aktivitāte. Pēc struktūras līdzīgs GASS, neietekmē acetilholīnu un norepinefrīnu.

Lietojams pie astēnijas, vazoveģetatīviem simptomiem, uzlabo uzmanības koncentrēšanās spēju, atmiņu.

Fenibuts pagarina un pastiprina miega, narkotisko, antipsihotisko un pretparkinsonisma līdzekļu darbību, par citām mijiedarbībām ziņu nav [6].

3.8. Augu valsts un citi līdzekļi

3.8.1. Augu valsts līdzekļu veidi

Ginko Biloba - uzlabo atmiņu un koncentrēšanos pieaugušajiem bez smagiem vai izteiktiem atmiņas traucējumiem, bet efektivitāte asinsrites traucējumu gadījumā galvas smadzenēs joprojām neskaidra [31].

Vinpocetīns, kas ir pus-sintētiskais vinkamīna derivāts, domājams, ir efektīvs išēmiska insulta un demenču radīta kognitīvā deficīta mazināšanai [27].

Vēl kā augu valsts līdzekļus ar psihoaktīvo darbību min sekojošus: Ašvagandas augs jeb Indijas žeņšeņs (antioksidants, anksiolītiskā darbība, libido paaugstināšana), ārstnieciskā marihuāna (anksiolītiskā, garastāvokli uzlabojošā un pretsāpju darbība), kumelītes (satur

flavonoīdus, ir sedatīva, anksiolītiskā darbība), efedra (satur afedrīnu, pseidoefedrīnu, piemīt stimulējošā darbība), žeņšeņa sakne (arī stimulējošā darbība, lieto nogurdināmības gadījumā, uzlabo garastāvokli) [27].

Pie augu valsts līdzekļiem ar sedatīvu darbību var pieskaitīt baldriāna saknes preparātus. Baldriāns ir baldriāna dzimtas daudzgadīgs augs, kas pārsvarā aug mērenā klimata joslās. Sastopamas apmēram 250 šī auga sugas, un tikai neliela daļa tiek lietota ārstnieciskos nolūkos [12]. Baldriāna saknes preparāti tiek lietoti viegla un vidēji smaga bezmiega gadījumos. Tas uzlabo subjektīvo sajūtu par miega kvalitāti. Trauksmes traucējumu ārstēšanai baldriāna saknes preparātu efektivitāte ir pretrunīgi vērtēta pētījumos [18].

Pie augu valsts līdzekļiem ar antidepresīvu darbību var pieskaitīt divšķautņu asinszāli (*Hypericum Perforatum*), kas ir asinszāļu dzimtas, daudzgadīgs lakstaugs.

Asinszāle depresijas terapijā ir statistiski nozīmīgi efektīvāka par placebo un salīdzinoši līdzīgi efektīva kā standarta antidepresanti [10].

Biežākās blakusparādības ir GI traucējumi, reiboņi, fotosensitivitāte [19].

Melatonīns ir dabisks hormons, ko organismā izstrādā epifīze. Tas nodrošina normālu 24 stundu miegu-nomoda ritmu. Papildus uzņemts, sintētiski ražots melatonīns var saīsināt iemigšanas laiku, taču miega ilgumu būtiski nepagarina.

3.8.2. Augu – zāļu mijiedarbības

Rietumu medicīnā dažādu saslīmšanu ārstēšanai vai profilaksei ar labiem panākumiem arvien vairāk tiek izmantoti augu līdzekļi, tai skaitā arī augi, kas ietekmē CNS darbību (skat. 2.8.1). Šie augi satur dažādus farmakoloģiski aktīvus savienojumus, kas ir efektīvi un tajā pašā laikā izraisa arī būtiskas mijiedarbības ar tradicionālajiem ārstniecības līdzekļiem. Augu līdzekļi var izsaukt gan farmakokinētiskas, gan farmakodinamiskas mijiedarbības, to radīto risku (klīnisko nozīmību) vai veidus ir vēl grūtāk prognozēt kā zāļu-zāļu mijiedarbības.

UZMANĪGI!

- Asinszāles preparātu spēja izsaukt mijiedarbības ir pētīta visvairāk. Tās sastāvā esošie hiperforīns un hipericīns ir spēcīgi CYP3A4 inducētāji, ir ziņojumi, ka 10 dienas ilga lietošana ievērojami samazina alprazolama, triazolama un midazolama efektivitāti, kā arī novērota orālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitātes samazināšanās. Asinszālei atrasta arī P-glikoproteīna, kurš atbildīgs par zāļu metabolismu zarnās, inducējoša ietekme, kā rezultātā novēroti samazināti digoksīna un ciklosporīna (transplantu atgrūšanas risks) efekti. Asinszāle, lietota kopā ar antidepresantiem vai atipiskajiem antipsihotikiem, var izsaukt

serotonīna sindromu, kopā ar antitrombotiskajiem medikamentiem var paaugstināt asiņošanu risku.

- Baldriāna un pasifloras ekstrakti var pastiprināt lorazepāma blaknes.
- Zaļās tējas ekstrakti, inducējot CYP3A4 aknās, veicina intravenozi ievadīta midazolama izvadišanu.
- Vīnogu kauliņu ekstrakti veicina orālā midazolama absorbciju.
- Žeņšeņš var pastiprināt hipoglikēmiju un antidepresantu efektu (māniju risks) un paaugstināt asinsspiedienu.
- Vakara pīmulas eļļa samazina krampju sliksni.
- Ginko bilobas preparāti var veicināt asiņošanu risku kopā ar antitrombotiskajiem medikamentiem. Ginks kopā ar antipsihotīkiem (piem., haloperidolu) var mazināt EPB.

Šeit uzskaitīti salīdzinoši nedaudzi augu un zāļu mijiedarbību piemēri, pārsvarā tādi, kas tieši attiecas uz psihoterapeitiskiem līdzekļiem. Īpaša vērība jāpievērš tiem augiem, par kuru aktīvajām vielām ir maz zināms, jo to mijiedarbību potenciāls nav prognozējams [26; 33; 34].

IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

1. Latvijas Zāļu reģistrs (20.03.2019.) Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?lang=lv>
2. Latvijas Zāļu reģistrs Agomelatin zāļu apraksts (21.03.2019.) Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Agomelatinum&s-CWP=on&ON=Pregabalin&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&eCWP=on&CZF=on&CSK=on&CRN=on&SN=Agomelatinum&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=>
3. Latvijas Zāļu reģistrs Pregabalin zāļu apraksts (20.03.2019.) Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Pregabalinum&s-CWP=on&ON=&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&e-CWP=on&SN=Pregabalinum&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=>
4. Latvijas Zāļu reģistrs Vortioxetin zāļu apraksts (21.03.2019.) Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Vortioxetinum&s-CWP=on&ON=Pregabalin&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&e-CWP=on&CZF=on&CSK=on&CRN=on&SN=Vortioxetinum&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=>
5. Slimību Profilakses un kontroles centrs. (2017). *Tematiskais ziņojums par Latvijas iedzīvotāju psihisko veselību par 2017.gadu.*
6. Tērauds, E., Andrēziņa, R., & Zārde, I. (2013). *Praktizējošā ārsta rokasgrāmata - Rekomendācijas psihiatrisko pacientu terapijā.* Rīga: SIA PS media.
7. Zariņš Z., Neimane L., Bodnieks E. (2015) *Uztura Mācība, Zāļu un uzturvielu mijiedarbība* (262-267 lpp) Rīga: Latvijas Universitātes Akadēmiskais apgāds
8. Alzoubi, K. H., Al-ibbini, A. M., & Nuseir, K. Q. (2018). Prevention of memory impairment induced by post-traumatic stress disorder by cerebrolysin. *Psychiatry Research*, 270(October), 430–437. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.008>
9. Angermeyer, M. C., van der Auwera, S., ... Schomerus, G. (2017). Public attitudes towards psychiatry and psychiatric treatment at the beginning of the 21st century: a systematic review and meta-analysis of population surveys. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(1), 50–61. <https://doi.org/10.1002/wps.20383>
10. Apaydin, E. A., Shanman, R., Maher, A. R., Hempel, S., Booth, M. S., Miles, J. N. V., & Sorbero, M. E. (2016). A systematic review of St. John's wort for major depressive

- disorder. *Systematic Reviews*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0325-2>
11. Aronson J.K. (Ed) (2009) *Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs*. UK: Elsevier
 12. Chen, H. W., Wei, B. J., He, X. H., Liu, Y., & Wang, J. (2015). Chemical components and cardiovascular activities of valeriana spp. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/947619>
 13. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., ... Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
 14. Drugbank datu bāze (20.03.2019.). Pieejams: https://www.drugbank.ca/interax/multi_search
 15. Drugs.com datu bāze, Drug Interactions Checker. (20.03.2019.) Pieejams: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
 16. DynaMed Plus, EBSCO Industries, Inc. (20.03.2019.) Pieejams: <http://www.dynamed.com/home/>
 17. Fountoulakis, K. N., Young, A., Yatham, L., Grunze, H., Vieta, E., Blier, P., ... Kasper, S. (2017). The international college of neuropsychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 1: Background and methods of the development of guidelines. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(2), 98–120. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw091>
 18. Hardley, S., & Petry, J. (2013). Valerian. *American Family Physician*, 67(8), 1755–1758. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-08593-9.00103-0>
 19. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, et al. Medical Attributes of St. John's Wort (Hypericum perforatum) In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 11.
 20. Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., ... Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
 21. Medscape.com (20.03.2019.) Pieejams: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
 22. Mozayani A. and Raymon L.P. (2012). *Handbook of Drug Interactions* 2nd ed. UK: Springer Verlag

23. National Institute of Care and Health Excellence. (2009). Depression in adults: recognition and Depression in adults: recognition and management management Clinical guideline. *Clinical Guideline 90*, (October 2009). Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741>
24. National Institute of Care and Health Excellence. (2016). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management | introduction | Guidance and guidelines | NICE, (February). <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32801194d4\r01244665-200710000-00001> [pii]
25. Rancans, E., Vrublevska, J., Snikere, S., Koroleva, I., & Trapencieris, M. (2014). The point prevalence of depression and associated sociodemographic correlates in the general population of Latvia. *Journal of Affective Disorders*, 156, 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.022>
26. Sabti A, Zhao K. (2015) Types of adverse drug reactions and interactions. In D.Scholefield, A.Sabti, A.Harris (Eds), *Pharmacology Case Studies for Nurse prescribers* (pp.50-60). M&K Update Ltd
27. Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2015). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioural Science/Clinical Psychiatry* (11th Editi). Wolters Kluwer.
28. Semple, D., & Smyth, R. (2013). *Oxford Handbook of Psychiatry* (Third Edit). Oxford University Press.
29. Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology Fourth Edition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3369-8.00001-X>
30. Stahl, S. M. (2014). *Stahl's Essential Psychopharmacology. The Prescribers Guide* (5th Editio). Cambridge University Press. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673601088936>
31. Stolerman, I. (2010). *Encyclopedia of Psychopharmacology Volume I, II*. Springer.
32. Taylor, D., Barnes, T. R. E., & Young, A. H. (2018). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* (13th Editi). Wiley Blackwell.
33. Thanacoody H.K.R. (2012) Drug Interactions. In R.Walker R. and C.Whittlesea (Eds), *Clinical Pharmacy and Therapeutics 5th ed* (pp. 50-61). UK: Churchill Livingstone.
34. UpToDate datu bāze, Lexicomp Drug interactions. (20.03.2019.) Pieejams: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
35. Venkatakrishnan K., Shader R., von Moltke L., Greenblatt D. (2003) Drug Interactions in Psychopharmacology. In R.Shader (Ed), *Manual of Psychiatric Therapeutics, 3rd ed* (pp.441-470). Lippincott Williams&Wilkins

36. Webmd.com (20.03.2019.) Pieejams: <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>
37. WHO. (2016). Comprehensive mental health action plan 2013–2020. In: WHO. *Http://Apps.Who.Int/Iris/Bitstream/10665/89966/1/9789241506021_eng.Pdf?Ua=1%5Cnhttp://Apps.Who.Int/Iris/Bitstream/10665/89966/1/9789241506021_eng.Pdf*, 1–44. [https://doi.org/ISBN 978 92 4 150602 1](https://doi.org/ISBN%20978%2092%204%20150602%201)

PIELIKUMI

Citohroma-P 450 galvenie izoenzīmi un to substrāti, inhibitori un inducētāji

Izoenzīmi	Substrāti	Inhibitori	Inducētāji
CYP1A2	Antidepresanti: amitriptilīns, klomipramīns, duloksetīns, fluvoksamīns, imipramīns, mirtazapīns, agomelatīns; Antipsihotiskie līdzekļi: klozapīns, olanzapīns, haloperidols; Citi: kofeīns, melatonīns, propranolols, takrīns, teofilīns, R-varfarīns	ciprofloksacīns, fluvoksamīns, amiodarons	barbiturāti, karbamazepīns, fenitoīns, rifampicīns, smēķēšana
CYP2C9	Diazepāms, fenobarbitāls, fenitoīns, valproātskābe NPL: diklofenaks, ibuprofēns u.c. Citi: losartāns, S-varfarīns	flukonazols, fluoksetīns, fluvoksamīns, amiodarons	Barbiturāti, karbamazepīns, fenitoīns, rifampicīns
CYP2C19	Antidepresanti: amitriptilīns, citaloprams, escitaloprams, klomipramīns, imipramīns; Citi: diazepāms, lansoprazols, omeprazols, propranolols, klopidogrels	fluvoksamīns, omeprazols, tiklopidīns	Barbiturāti, karbamazepīns, fenitoīns, rifampicīns
CYP2D6	Antidepresanti: amitriptilīns, nortriptilīns, citaloprams, escitaloprams, klomipramīns, imipramīns, fluoksetīns, fluvoksamīns, paroksetīns, venlafaksīns, mirtazapīns, vortioķsetīns; Antipsihotiskie līdzekļi: aripiprazols, klozapīns, haloperidols, olanzapīns, risperidons, sertindols, tioridazīns; Citi: flekainīds, propafenons, metoprolols, propranolols, atomoksetīns, opioīdi, kodeīns, tramadols, ondansetrons	bupropions, duloksetīns, fluoksetīns, paroksetīns, tioridazīns, haloperidols un hlorpromazīns (nedaudz), celekoksibs	deksametazons, rifampicīns
CYP3A4	Antidepresanti: amitriptilīns, citaloprams, escitaloprams, klomipramīns, imipramīns, venlafaksīns, mirtazapīns, nefazodons, sertralīns; Antipsihotiskie līdzekļi: aripiprazols, klozapīns, haloperidols, kvetiapīns, risperidons, sertindols, ziprasidons; BZD: alprazolāms, klonazepāms, diazepāms, midazolāms, triazolāms; Citi: diltiazēms, felodipīns, nifedipīns, verapamils, ciklosporīns, takrolīms, amiodarons, karbamazepīns, etinilestradiols (orālie kontraceptīvie līdzekļi), kortikosteroīdi, donepezils	eritromicīns, klaritromicīns, ketokonazols, itrakonazols, flukanozols, nefazodons, ritonavīrs, fluvoksamīns, fluoksetīns, sertralīns un paroksetīns (vidējs), verapamils, greipfrūtu sula	barbiturāti, karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, rifampicīns, ritonavīrs, deksametazons, asinszāle

Substrāts – medikaments, kurš tiek metabolizēts ar attiecīgo CYP izoenzīmu, un kura darbība var izmainīties, lietojot citu medikamentu, kurš ir inhibitors vai inducētājs.

Inhibitors – medikaments vai kāda cita viela, kura inhibē CYP izoenzīma darbību, tādējādi nomācot sākotnējā medikamenta jeb attiecīgā substrāta metabolizēšanos.

Inducētājs – medikaments vai kāda cita viela, vai vides apstākļi, kurš veicina metabolizējošā CYP izoenzīma darbību, tādējādi paātrinot sākotnējā medikamenta jeb attiecīgā substrāta metabolismu.

Piemērs mijiedarbību noteikšanai tiešsaistes resursā *Medscape.com*

The image shows a screenshot of the Medscape website's navigation menu. At the top, the Medscape logo is centered, with navigation links for NEWS & PERSPECTIVE, DRUGS & DISEASES, CME & EDUCATION, ACADEMY, and VIDEO. The DRUGS & DISEASES link is highlighted with a purple arrow pointing to a callout box. Below the navigation is a search bar and an 'EXPLORE' section with various categories like 'Drugs, OTCs, & Herbals', 'Diseases & Conditions', 'Procedures', 'Anatomy', 'Cases, Quizzes, & Trends', 'Latest Clinical Guidelines', 'Classifications & Protocols', 'Laboratory Medicine', and 'Slideshow Collections'. Below this is a 'TOOLS' section with 'Drug Interaction Checker' and 'Pill Identifier'. A purple arrow points from the 'Drug Interaction Checker' to a second callout box. The right side of the page shows an advertisement for 'Drugs & Diseases' and a 'Slideshow Collections' section with several article titles.

1) Izvēlas "Drugs & Diseases" and procedures

2) Tools -> Drug Interaction Checker (mijiedarbību kalkulators)



Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement:

fluoxetine

Add a s

Patient Regimen

Clear All

fluoxetine

3) Ieraksta medikamentu nosaukumus (angļu val.)



Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement:

metoprolol

Patient Regimen

Clear All

fluoxetine

metoprolol

enalapril

4) Ievada visus nepieciešamos medikamentus un izvērtē mijiedarbības

Serious

fluoxet

fluoxetine will increase the level or effect of metoprolol by affecting hepatic enzyme CYP2D6 metabolism. Avoid or Use Alternate Drug.

 Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement:

 Print

2 Interactions Found

Patient Regimen

Clear All fluoxetine ibuprofen cigarette smoking grapefruit **Monitor Closely****fluoxetine + ibuprofen**

fluoxetine will increase the level or effect of ibuprofen by affecting hepatic enzyme CYP2C9/10 metabolism. Use Caution/Monitor.

fluoxetine + ibuprofen

fluoxetine, ibuprofen. Either increases toxicity of the other by pharmacodynamic synergism. Use Caution/Monitor. Increased risk of upper GI bleeding. SSRIs inhibit serotonin uptake by platelets.

5) Pēc visu nepieciešamo medikamentu, pārtikas produktu vai vides faktoru ievades, atrastas 2 vidēji nozīmīgas mijiedarbības