NACIONĀLAIS PSIHISKĀS VESELĪBAS CENTRS

Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Metodiskās vadības institūcija kardioloģijas jomā

ĪSI PAR KARDIOLOĢISKO UN PSIHIATRISKO MEDIKAMENTU BLAKUSPARĀDĪBĀM UN MIJIEDARBĪBU NO METODISKĀ MATERIĀLA PAR KARDIOLOĢISKO UN PSIHIATRISKO MEDIKAMENTU MIJIEDARBĪBU UN POLIFARMĀCIJAS IETEKMI UZ PACIENTA LĪDZESTĪBU

Plašāku metodisko materiālu par šo tēmu skatīt Nacionālā psihiskās veselības centra tīmekļa vietnē www.npvc.lv - sadaļā "Zinātniskais institūts - Metodiskā vadība - Metodiskie standarti un materiāli".

Polifarmācija ir bieža pacientiem ar psihiskiem traucējumiem, jo antipsihotiskie līdzekļi un antidepresanti nereti tiek lietoti ilgstoši, vienlaikus ar zālēm somatisku slimību ārstēšanai, tostarp dislipidēmijas terapijai. Holesterīnu pazeminošie līdzekļi, īpaši statīni, ir plaši lietoti preparāti kardiovaskulārā riska mazināšanai, taču to vienlaicīga lietošana ar psihotropiem medikamentiem var palielināt nevēlamu blakusparādību, farmakokinētisku mijiedarbību iespēju un samazināt terapijas drošumu. Klīniski nozīmīgākās mijiedarbības saistītas ar:

- citohroma P450 (CYP) enzīmu sistēmu,
- transportproteīniem (piemēram, P-glikoproteīnu (P-gp) un organisko anjonu transportējošo polipeptīdu 1B1 (OATP1B1)),
- kumulatīvu hepatotoksicitātes risku,
- muskuļu toksicitāti,
- metabolo blakusparādību summēšanos.

Biežākās klīniski nozīmīgākās mijiedarbību veidojošās kombinācijas hipolipidēmisko līdzekļu un antidepresantu lietošanas laikā							
Hipolipidēmiskais līdzeklis \ Antidepresants	**Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI; sertralīns, escitaloprams)**	**Fluvoksamīns**	**Serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI; venlafaksīns, duloksetīns)**	**Mirtazapīns**	**Bupropions**	**Tricikliskie antidepresanti (TCA)**	**Citi (vortioksetīns, trazodons, agomelatīns)**
Simvastatīns	Poli	PK/Mio/Poli	Poli	PD-Met	Poli	PD/Poli	Hep/Poli
Atorvastatīns		PK/Poli	Hep/Poli	PD-Met		PD/Poli	Hep/Poli
Rosuvastatīns				PD-Met			Hep
Fenofibrāts	Hep	Hep/Poli	Hep	PD-Met/Hep		Hep/PD	Hep
Ezetimibs							
PCSK9 inhibitori							
Bempedoīnskābe				PD-Met			

Saīsinājumi: PK = farmakokinētiska mijiedarbība; PD = farmakodinamiska riska summēšanās; Mio = miopātijas/rabdomiolīzes risks; Met = metabolā sloga pieaugums; Hep = hepatotoksicitātes risks, Poli = risks iespējams polifarmācijas apstākļos

Krāsu apzīmējumi: = augsts risks, lietot tikai ar rūpīgu izvērtēšanu; = monitorēt / individuāli izvērtēt; = parasti drošākā izvēle

PRAKTISKI SECINĀJUMI PAR ANTIDEPRESANTIEM

Zemākā riska kombinācijas

- Rosuvastatīns + vairums antidepresantu
- Ezetimibs + vairums antidepresantu
- PCSK9 inhibitori + vairums antidepresantu

Klīniski uzmanību pieprasošās kombinācijas

- Simvastatīns + fluvoksamīns → PK/Mio/Poli
- Jebkurš statīns + mirtazapīns → PD-Met

Biežākās klīniski nozīmīgākās mijiedarbību veidojošās kombinācijas hipolipidēmisko līdzekļu un antipsihotisko līdzekļu lietošanas laikā							
Hipolipidēmiskais līdzeklis \Antipsihotiskais līdzeklis	**Klozapīns**	**Olanzapīns**	**Kvetiapīns**	**Risperidons / paliperidons**	**Haloperidols**	**Aripiprazols**	**Citi (ziprasidons, amisulprīds u.c.)**
Simvastatīns	PD-Met/Hep	PD-Met	Poli/PK		Mio	Poli	Poli
Atorvastatīns	PD-Met/Hep	PD-Met	Poli		Mio		Poli
Rosuvastatīns	PD-Met	PD-Met					
Fenofibrāts	Hep/Met	Hep/Met	Hep		Mio		
Ezetimibs							
PCSK9 inhibitori							
Bempedoīnskābe	Met	Met					

Saīsinājumi: PK = farmakokinētiska mijiedarbība; PD = farmakodinamiska riska summēšanās; Mio = miopātijas/rabdomiolīzes risks; Met = metabolā sloga pieaugums; Hep = hepatotoksicitātes risks, Poli = risks iespējams polifarmācijas apstākļos
Krāsu apzīmējumi: = augsts risks, lietot tikai ar rūpīgu izvērtēšanu; = monitorēt / individuāli izvērtēt; = parasti drošākā izvēle

PRAKTISKI SECINĀJUMI PAR ANTIPSIHOTISKAJIEM LĪDZEKĻIEM

Zemākā riska kombinācijas

- Rosuvastatīns + risperidons/paliperidons
- Rosuvastatīns + aripiprazols
- Ezetimibs + vairums antipsihotiķu
- PCSK9 inhibitori + vairums antipsihotiķu

Klīniski uzmanību pieprasošās kombinācijas

- Jebkurš statīns + klozapīns → PD-Met/Hep
- Jebkurš statīns + olanzapīns → PD-Met
- Simvastatīns + kvetiapīns polifarmācijā → Poli/PK
- Jebkurš statīns + haloperidols → Mio

Pacientiem ar muskuļu simptomiem vai papildu miotoksicitātes riska faktoriem jāizvērtē gan statīna, gan antipsihotiskā līdzekļa iespējamā loma, kā arī farmakokinētiskas mijiedarbības.

CYP mediētu statīnu un antidepresantu mijiedarbības izvērtējums			
Antidepresants	**Simvastatīns**	**Atorvastatīns**	**Rosuvastatīns**
Nefazodons	🔴	🟠	🟢
Fluvoksamīns	🟠	🟠	🟢
Fluoksetīns	🟡 – 🟠	🟡	🟢
Paroksetīns	🟢	🟢	🟢
Sertralīns	🟡	🟡	🟢
Citaloprams	🟢	🟢	🟢
Escitaloprams	🟢	🟢	🟢
Venlafaksīns	🟢	🟢	🟢
Duloksetīns	🟢	🟢	🟢
Mirtazapīns	🟢	🟢	🟢
Bupropions	🟢	🟢	🟢
Vortioksetīns	🟢	🟢	🟢
Trazodons	🟡*	🟡*	🟢
Amitriptilīns	🟡*	🟡*	🟢
Nortriptilīns	🟢	🟢	🟢
Imipramīns	🟡*	🟡*	🟢
Klomipramīns	🟡*	🟡*	🟢
Doksepīns	🟡*	🟡*	🟢

Apzīmējumi: 🔴 - klīniski nozīmīga, potenciāli jāizvairās; 🟠 - izvērtēt un monitorēt; 🟡 - teorētisks / neliels risks; 🟡* - CPY3A4 substrāts, risks var pastāvēt polifarmācijas apstākļos; 🟢 - zems CYP mediētu zāļu mijiedarbību risks

Statīnu un antidepresantu vienlaicīga lietošana var izraisīt farmakokinētiskas mijiedarbības, kas var palielināt ar statīnu terapiju saistīto blakusparādību risku. Šo mijiedarbību pamatā var būt izmaiņas statīnu metabolismā un transportā, īpaši iesaistoties citohroma P450 enzīmu sistēmai un transportproteīniem. Antipsihotisko līdzekļu gadījumā tiek diskutēts par kopīgu CYP3A4 metabolismu, nevis to, ka pats zāļu līdzeklis būtiski inhibētu statīna metabolismu. Lai rastos farmakokinētiska mijiedarbība, parasti nepieciešams, lai viena viela inhibētu vai inducētu CYP3A4.

CYP mediētu statīnu un antipsihotisko līdzekļu mijiedarbības izvērtējums			
Antipsihotiskais līdzeklis	**Simvastatīns**	**Atorvastatīns**	**Rosuvastatīns**
Kvetiapīns	🟡*	🟡*	🟢
Lurasidons	🟡*	🟡*	🟢
Kariprazīns	🟡*	🟡*	🟢
Aripiprazols	🟡*	🟡*	🟢
Risperidons	🟢/🟡	🟢/🟡	🟢
Paliperidons	🟢	🟢	🟢
Olanzapīns	🟢	🟢	🟢
Klozapīns	🟡*	🟡*	🟢
Ziprasidons	🟡*	🟡*	🟢
Amisulprīds	🟢	🟢	🟢
Haloperidols	🟡*	🟡*	🟢
Asenapīns	🟡	🟡	🟢

Apzīmējumi: 🟡 - teorētisks / neliels risks; 🟡* - CPY3A4 substrāts, risks var pastāvēt polifarmācijas apstākļos; 🟢- zems CYP mediētu zāļu mijiedarbību risks

Antipsihotisko līdzekļu lietošana ir saistīta ar dažādām kardiovaskulārām blakusparādībām, kuru klīniskā nozīme atšķiras atkarībā no konkrētā medikamenta, devas, ārstēšanas ilguma un pacienta individuālajiem riska faktoriem. Būtiskākās kardiovaskulārās komplikācijas, kurām nepieciešama mērķēta uzraudzība, ir lipīdu vielmaiņas traucējumi, asinsspiediena izmaiņas un sirds elektriskās aktivitātes traucējumi.

Antipsihotisko medikamentu biežākās blakusparādības							
Antipsihotiskais medikaments	**Sedācija**	**Svara pieaugums**	**Akatīzija**	**Parkinsonisms**	**Antiholīnerģiskie simptomi**	**Prolaktīna līmeņa palielināšanās**	**Hipotesijas risks**
Amisulpirīds	–	+	+	+	-	+++	–
Aripiprazols	–	–	+	–	–	–	–
Brekspiprazols	–	–	–	–	–	–	–
Kariprazīns	–	–	+	–	–	–	–
Hlorpromazīns	+++	++	+	++	++	+++	+
Klozapīns	+++	+++	–	–	+++	–	+++
Flupentiksols	+	++	++	++	++	+++	+
Flufenazīns	+	+	++	+++	+++	+++	+
Haloperidols	+	+	+++	+++	+++	++	+
Olanzapīns	++	+++	–	–	–	+	+
Paliperidons	+	++	+	+	+	+++	++
Kvetiapīns	++	++	–	–	–	–	++
Risperidons	+	++	+	+	+	+++	++
Sertindols	–	+	+	–	–	–	+++
Sulpirīds	–	+	+	+	+	+++	–
Ziprasidons	+	–	+	–	–	+	+
Zuklopentiksols	++	++	++	++	++	+++	+
– ļoti zema ietekme; + zema ietekme; ++ vidēja ietekme; +++ stipra ietekme/bieži sastopama							

Daudzi psihotropie līdzekļi ir saistīti ar izmaiņām elektrokardiogrammā, un daži no tiem ir cēloņsakarīgi saistīti ar smagām kambaru aritmijām un pēkšņu kardiālu nāvi. Daži antipsihotiskie līdzekļi bloķē sirds kālija kanālus un ir saistīti ar koriģētā QT intervāla pagarināšanos, kas ir riska faktors kambaru aritmijai Torsades de Pointes (pirueta tipa kambaru tahikardijai), kas reizēm ir letāla.

Antipsihotisko medikamentu ietekme uz koriģēto QT intervālu (QTc)				
Nav ietekmes	**Zema ietekme**	**Vidēja ietekme**	**Augsta ietekme**	**Nezināma ietekme**
Kariprazīns	Klozapīns	Amisulprīds	Visi i/v ievadīti antipsihotiskie līdzekļi	Zuklopentiksols
Breksipiprazols	Flupentiksols	Hlorpromazīns	Sertindols	
	Fluphenazīns	Melperonēms		
	Olanzapīns	Kvetiapīns		
	Risperidons	Ziprasidons		
	Sulpirīds	Haloperidols		
	Aripiprazols			

Augsta ietekme – klīniski nozīmīga vidējā QTc intervāla pagarināšanās terapeitiskās devās, parasti >20 ms.
Vidēja ietekme – vidējā QTc intervāla pagarināšanās terapeitiskās devās par 10–20 ms.
Zema ietekme – neliela vidējā QTc intervāla pagarināšanās (<10 ms) terapeitiskās devās vai izteikta QTc pagarināšanās, galvenokārt pārdozēšanas gadījumā.
Nav ietekmes – nav zināma QTc intervāla pagarināšanās terapeitiskās devās vai pārdozēšanas gadījumā.
Nezināma ietekme – pieejamie dati nav pietiekami, lai noteiktu zāļu ietekmi uz QTc.
QTc – koriģētais QT intervāls (corrected QT interval).

Psihotropie medikamenti, tostarp antidepresanti, var tieši ietekmēt sirds un asinsvadu sistēmu, izsaucot autonomās nervu sistēmas disfunkciju, sirds ritma traucējumus, miokarda funkcionālās izmaiņas un hemostāzes novirzes. Sirds un asinsvadu blakusparādību risks ir atkarīgs no konkrētas medikamentu klases, devas, klīniskā konteksta un pacienta blakusslimībām.

Antidepresantu kardiovaskulāro blakusparādību un drošuma profils						
Leģenda: – nav zināmas ietekmes / nav konstatēts; + zema ietekme; ++ vidēja ietekme; +++ augsta ietekme; nav datu / tukšs lauks – sākotnējā tabulā informācija nav norādīta						
A. Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI)						
Kardiovaskulārais aspekts	**Citaloprams**	**Escitaloprams**	**Sertralīns**	**Fluoksetīns**	**Paroksetīns**	**Fluvoksamīns**
Tahikardija	-	-	-	+	+	-
Bradikardija	+	+	-	+	-	+
QTc intervāla izmaiņas	+++ (devas atkarīgs)	+++ (devas atkarīgs)	-	-	+	-
Aritmijas	- (pārdozēšanas gadījumā iespējamas)	-	-	-	-	-
Hipertensija	-	-	-	-	+	-
Ortostatiska hipotensija	-	-	-	-	+	-
Hiponatriēmija	+++	+++	+++	+++	+++	-
Palielināts asiņošanas risks	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Lietošana pēc miokarda infarkta (MI)	Piesardzība pēc nesena MI vai nekompensētas SM		Izvēles medikaments pēc MI	Piesardzība akūta MI vai SM gadījumā	Piesardzīgi kardioloģiskiem pacientiem	Piesardzīgi

B. Serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI) un tricikliskie antidepresanti (TCA)				
Kardiovaskulārais aspekts	**Venlafaksīns**	**Duloksetīns**	**Milnaciprāns**	**TCA**
Tahikardija	+	+		++
Bradikardija	-	-		-
QTc intervāla izmaiņas	+	+		++
Aritmijas	+	- (pārdozēšanas gadījumā iespējamas)		+++
Hipertensija	+	+		+
Ortostatiska hipotensija		-		++
Hiponatriēmija	+++	+++	+++	++
Palielināts asiņošanas risks	++	+++	+++	*
Lietošana pēc MI	Nav datu	Piesardzība tahikardijas un hipertensijas riska dēļ		Kontrindicēti pacientiem ar nesenu MI

C. Citi antidepresanti						
Kardiovaskulārais aspekts	**Bupropions**	**Mirtazapīns**	**Trazodons**	**Vortioksetīns**	**Agomelatīns**	**Tianeptīns**
Tahikardija	+	-	+	-	-	+
Bradikardija	-	-	+	-	-	-
QTc intervāla izmaiņas	QTc saīsināšana iespējama	-	+	-	- (zināms 1 klīnisks gadījums)	-
Aritmijas	-	-	+	-	-	-
Hipertensija	+	-	-	-	-	-
Ortostatiska hipotensija	-	+	+	+	-	+
Hiponatriēmija	+	+	+	+	+	++
Palielināts asiņošanas risks	-	-	+	++	-	-
Lietošana pēc MI	Nav specifiskas kontrindikācijas	Piesardzība akūta MI gadījumā	Kontrindicēts akūta MI gadījumā	Nav specifiskas kontrindikācijas	Nav specifiskas kontrindikācijas	Piesardzība akūta MI gadījumā

Saskaņā ar Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijām dislipidēmiju ārstēšanai, nozīmīgas psihiatriskas saslimšanas uzskatāmas par kardiovaskulāro risku modificējošu faktoru. Atbilstoši vadlīnijām dislipidēmiju ārstēšanai pacientiem ar nopietnām psihiskām saslimšanām tiek rekomendēta tāda pati pieeja attiecībā uz aterosklerotiskas kardiovaskulāras slimības risku kā pacientiem bez šādām slimībām. Papildus tiek uzsvērta īpaša uzmanība dzīvesstila izmaiņu un medikamentozās terapijas līdzestībai.

<table>
<tr><th colspan="2">Rekomendācijas lipīdu un enzīmu monitorēšanai lipīdpazeminošas terapijas laikā</th></tr>
<tr><td colspan="2">Lipīdu testēšana</td></tr>
<tr><td colspan="2">▬ Pirms lipīdu pazeminošās terapijas uzsākšanas: jāveic vismaz divas lipīdu analīzes ar 1–12 nedēļu intervālu, izņemot gadījumus, kad nepieciešama tūlītēja medikamentoza terapija, piemēram, pie akūta koronāra sindroma vai ļoti augsta riska pacientiem</td></tr>
<tr><td colspan="2">▬ Pēc terapijas uzsākšanas: pēc 8 (±4) nedēļām
▬ Pēc terapijas korekcijas: ik pēc 8 (±4) nedēļām līdz sasniedz mērķi</td></tr>
<tr><td colspan="2">▬ Kad tiek sasniegts mērķa vai optimāls lipīdu līmenis: reizi gadā (izņemot, ja ir līdzestības problēmas vai citi specifiski iemesli biežākai testēšanai)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Aknu un muskuļu enzīmu monitorēšana</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Aknu enzīmi (ALAT)</td><td>▬ Pirms lipīdu pazeminošās terapijas
▬ Pēc medikamenta uzsākšanas vai devas palielināšanas: pēc 8–12 nedēļām
▬ Sekojoša rutīnveida ALAT kontrole statīnu terapijas laikā netiek rekomendēta, izņemot, ja simptomi liecina par aknu bojājuma attīstību
▬ Fibrātu terapijas laikā ir rekomendēta ALAT kontrole</td></tr>
<tr><td>ALAT paaugstināšanās <3 x virs augšējās references vērtības
▬ Turpina terapiju
▬ Atkārtota aknu enzīmu testēšana pēc 4–6 nedēļām
ALAT paaugstināšanās ≥3 x virs augšējās references vērtības
▬ Pārtrauc lipīdu pazeminošo terapiju vai reducē devu un atkārtoti nosaka aknu enzīmus pēc 4–6 nedēļām
▬ Piesardzīga terapijas atsākšana var tikt apsvērta, kad ALAT līmenis ir normalizējies
▬ Ja ALAT līmenis saglabājas paaugstināts, jāpārbauda citi iespējamie cēloņi</td></tr>
</table>

Kreatīnkināze (creatine kinase – CK)	▬ **Pirms lipīdu pazeminošās terapijas** ▬ **Ja sākotnēji CK >4 x virs augšējās references vērtības, medikamentozo terapiju neuzsāk, pārbauda atkārtoti** ▬ Rutīnveida CK monitorēšana nav nepieciešama ▬ **Pārbauda CK, ja pacientam attīstās mialģija** ▬ Uzmanība attiecībā uz miopātiju un CK paaugstinājumu jāpievērš riska grupām, kā vecāki pacienti, pacienti, kas saņem vienlaicīgu terapiju ar iespējamu mijiedarbību, pacienti, kas lieto vairākus medikamentus, pacienti ar aknu vai nieru slimībām, sportisti
	CK paaugstināšanās ≥4 x virs augšējās references vērtības ▬ **Ja CK >10x virs augšējās references vērtības:** pārtrauc terapiju, pārbauda nieru funkciju, monitorē CK katras 2 nedēļas ▬ **Ja CK <10x virs augšējās references vērtības un nav simptomu:** turpina lipīdu pazeminošo terapiju, monitorējot CK starp 2 un 6 nedēļām ▬ **Ja CK <10x virs augšējās references vērtības un ir simptomi:** pārtrauc statīna lietošanu un monitorē CK normalizāciju, pirms atkārtota mēģinājuma (rechallenge) ar zemāku statīna devu ▬ Apsver iespējamību pārejošam CK paaugstinājumam citu iemeslu dēļ, piemēram, fiziska pārslodze ▬ Apsver miopātiju, ja CK paaugstinājums saglabājas ▬ Apsver kombinētu terapiju vai alternatīvu medikamentu **CK paaugstināšanās <4 x virs augšējās references vērtības** ▬ **Ja nav muskuļu simptomu:** turpina statīnu terapiju (pacients jābrīdina, ka jāziņo par simptomiem, jāpārbauda CK) ▬ **Ja ir muskuļu simptomi:** regulāri monitorē simptomus un CK ▬ **Ja simptomi persistē:** pārtrauc statīnu un atkārtoti izvērtē simptomus pēc 6 nedēļām, atkārtoti izvērtē indikācijas statīnu terapijai ▬ Apsverams atkārtots mēģinājums (rechallenge) ar to pašu vai citu statīnu ▬ Apsver zemu devu statīnu, dozēšanu pārdienās vai 1x/2x nedēļā, vai kombinētu terapiju
Glikētais hemoglobīns (HbA1c) un glikēmija	▬ Apsverama regulāra HbA1c vai glikozes kontrole pacientiem ar augstu diabēta attīstības risku un kas saņem augstas devas statīnu terapiju ▬ Pacientu grupas, kam apsverama glikozes kontrole, ir vecāki pacienti un pacienti ar metabolo sindromu, adipozitāti vai citām insulīna rezistences pazīmēm

ALGORITMA AUTORU KOLEKTĪVS:

Nacionālais psihiskās veselības centrs, Valsts SIA:

Jeļena Vrubļevska – Dr. med., asoc. prof., psihiatre, Metodiskās vadības institūcijas psihiatrijas jomā vadītāja

Liene Sīle – Dr. med., doc., psihiatre, Zinātniskā institūta vadītāja

Ļubova Renemane – Dr. med., doc., psihiatre

Diāna Vaidere – ārste-rezidente pamatprogrammā "Psihiatrija"

Zane Egle – Metodiskās vadības institūcijas psihiatrijas jomā metodiskā darba koordinatore

Deniss Ovčarenko – Metodiskās vadības institūcijas psihiatrijas jomā metodiskā darba koordinators

Linda Šeldere – Metodiskās vadības institūcijas psihiatrijas jomā metodiskā darba koordinatore

Metodiskās vadības institūcija kardioloģijas jomā:

Kārlis Trušinskis – Dr. med., asoc. prof., kardiologs, Latvijas Hipertensijas un aterosklerozes biedrības prezidents, Metodiskās vadības institūcijas kardioloģijas jomā eksperts

Baiba Kokina – ārste-rezidente pamatprogrammā "Kardioloģija", Metodiskās vadības institūcijas kardioloģijas jomā eksperte

Iveta Bajāre – Metodiskās vadības institūcijas kardioloģijas jomā vadītāja

Rīgas Stradiņa universitāte:

Inga Urtāne – docente, Farmakoloģijas un farmakoterapijas katedras vadītāja