NACIONĀLAIS PSIHISKĀS VESELĪBAS CENTRS

Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Metodiskās vadības institūcija kardioloģijas jomā

Metodiskais materiāls par kardioloģisko un psihiatrisko medikamentu mijiedarbību un polifarmācijas ietekmi uz pacienta līdzestību

Metodiskās vadības institūcija psihiatrijas jomā

sadarbībā ar

Metodiskās vadības institūciju kardioloģijas jomā

2026

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

Algoritms saskaņots ar:

Latvijas Psihiatru asociāciju

Latvijas Kardiologu biedrību

Pateicamies visu kolēģu zināšanām, profesionalitātei un iesaistei!

***Pārpublicēšanas un citēšanas gadījumā atsauce obligāta!**

SATURA RĀDĪTĀJS

Saīsinājumi 5

Ievads 6

1. Psihiatrijas jomas profesionāļu aptaujas rezultāti 9

2. Hipolipidemizējoša terapija: klīniskie aspekti psihiatrijā 11

2.1. Medikamenti un darbības mehānismi 12

2.2. Drošuma profils un biežākās blakusparādības 14

2.3. Hipolipidemizējošās terapijas ietekme uz psihisko stāvokli 15

2.4. Pacienta monitorēšana 15

3. Antipsihotiskie līdzekļi: klīniskie aspekti kardioloģijā 18

3.1. Medikamenti un darbības mehānismi 18

3.2. Drošuma profils un biežākās blakusparādības 19

3.3. Kardiovaskulārās blakusparādības 20

3.3.1. Antipsihotisko līdzekļu ietekme uz lipīdu rādītājiem 20

3.3.2. Ortostatiskā hipotensija 21

3.3.3. Hipertensija 22

3.3.4. Antipsihotisko medikamentu ietekme uz EKG. Koriģētā QT (QTc) pagarināšanās 22

3.4. Pacienta monitorēšana 23

4. Antidepresanti: klīniskie aspekti kardioloģijā 26

4.1. Medikamenti un darbības mehānismi 26

4.2. Drošuma profils un biežākās blakusparādības 27

4.3. Kardiovaskulārās blakusparādības 29

4.3.1 Galvenie kardiovaskulārie riski un mehānismi 29

4.3.2. Kardioloģiskie pacienti un stāvoklis pēc miokarda infarkta (MI) 31

4.4. Pacienta monitorēšana 35

4.4.1 Antidepresantu ietekme uz koriģēto QT intervālu 35

4.4.2 Antidepresantu ietekme uz sinusa tahikardiju un blaknes vadīšana 37

4.4.3. Antidepresantu ietekme uz bradikardiju un blaknes vadīšana 38

4.4.4. Antidepresantu ietekme uz arteriālo hipertensiju un blaknes vadīšana 40

4.4.5. Antidepresantu ietekme uz ortostatisko hipotensiju un blaknes vadīšana 42

4.4.6. Antidepresantu ietekme uz asiņošanas risku un blaknes vadīšana 44

5. Klīniski nozīmīgas mijiedarbības un polifarmācijas riski 46

5.1. Hipolipidēmiskie līdzekļi un antidepresanti 46

5.2. Hipolipidēmiskie līdzekļi un antipsihotiskie līdzekļi 47

5.3. Farmakokinētiskās mijiedarbības 48

5.3.1. CYP450 mediētas mijiedarbības 48

5.3.2. Transportproteīni: OATP1B1 un P-glikoproteīns 51

5.4. Farmakodinamiskās mijiedarbības 51

5.4.1. Miopātija un rabdomiolīze 52
5.4.2. Hepatotoksicitāte 52
5.4.3. Metabolo blakņu summēšanās 53
6. Mijiedarbības un riski – informatīvais materiāls 54
7. Polifarmācijas ietekme uz pacienta līdzestību 55
Izmantotās literatūras saraksts 59

SAĪSINĀJUMI

AAPL – atipiskie antipsihotiskie līdzekļi
ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns
AD – antidepresants
ADH – antidiurētiskais hormons
AKEI – angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori
ALAT – alanīnaminotransferāze
APL – antipsihotiskie līdzekļi
CK – kreatīnkināze (*creatine kinase*)
CNS – centrālā nervu sistēma
DILI – zāļu izraisītu aknu bojājums (*Drug-Induced Liver Injury*)
EKG – elektrokardiogramma
EZA – Eiropas zāļu aģentūra (*European Medicines Agency*)
GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums
HbA1c – glikētais hemoglobīns
HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss
HMG-CoA – 3-hidroksi-3-metilguaril-koenzīma A (*3-hydroxy-3-methylglutaryl–coenzyme A*)
KV terapija – kardiovaskulārā terapija
ĶMI – ķermeņa masas indekss
KZT – kuņģa-zarnu trakts
MI – miokarda infarkts
NDAI – noradrenalīna un dopamīna atpakaļsaistīšanas inhibitori
Ne-ABLH – ne-augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ko aprēķina, kopējam holesterīnam atņemot ABL holesterīnu
NET – noradrenalīna transporteris
NMP – neatliekamā medicīniskā palīdzība
NMPD – Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienests
NSPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
PCSK9 – proproteīna konvertāzes subtilizīna/keksīna 9. tips (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)
PPAR-α – peroksisomu proliferatora-aktivētais receptors α
PSI – protonu sūkņa inhibitori
PUFAs – polinepiesātinātās taukskābes (*polyunsaturated fatty acids*)
QT intervāls – elektrokardiogrammā mērīts laika intervāls no QRS kompleksa sākuma (Q viļņa sākuma) līdz T viļņa beigām, kas atspoguļo sirds kambaru depolarizācijas un repolarizācijas kopējo ilgumu
QTc – koriģētais QT intervāls
RNS – ribonukleīnskābe (*RNA – ribonucleic acid*)
SAS – sirds un asinsvadu slimības
SAMS – statīnu-asociētie muskuļu simptomi
SCORE2 un **SCORE2-OP** – SCORE2 (*Systematic Coronary Risk Evaluation 2*) ir starptautiski atzīta metode 10 gadu fatālu un nefatālu kardiovaskulāru notikumu riska novērtēšanai pacientiem no 40 līdz 69 gadu vecumam. SCORE2-OP ir novērtējuma versija cilvēkiem no 70 gadu vecuma. Aprēķinot SCORE2, tiek ņemts vērā cilvēka vecums, dzimums, smēķēšana, sistoliskais arteriālais asinsspiediens un ne-augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis asinīs.
SIADH – neadekvātas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*)
siRNA – īsa, interferējoša ribonukleīnskābe (*small interfering RNA*)
SM – sirds mazspēja
SNAI – serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitori
SSAI – selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori
TAPL – tipiskie antipsihotiskie līdzekļi
TCA – tricikliskie antidepresanti
TdP – *Torsades de Pointes*
ZBL holesterīns / ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns

IEVADS

Psihiskie traucējumi un sirds un asinsvadu slimības (SAS) ir cieši savstarpēji saistītas slimību grupas, kuru vienlaicīga pastāvēšana būtiski ietekmē dzīves kvalitāti, ārstēšanas rezultātus un mirstību. Mūsdienu pētījumu dati konsekventi apliecina šo slimību divvirzienu saistību, proti, depresija, trauksmes traucējumi un smagi psihiski traucējumi ir saistīti ar paaugstinātu SAS un nelabvēlīgu kardiovaskulāru iznākumu risku, savukārt SAS klātbūtne palielina depresijas, trauksmes un citu psihisku traucējumu attīstības iespējamību (Wium-Andersen et al., 2020; Shen et al., 2022; Dragioti et al., 2023; Cao et al., 2024; Parlati et al., 2024; Bueno et al., 2025). Personām ar smagiem psihiskiem traucējumiem kardiovaskulārais risks ir īpaši augsts. Pacientiem ar šizofrēniju SAS risks ir aptuveni divas līdz trīs reizes lielāks nekā vispārējā populācijā, bet kopējā mirstība personām ar smagiem psihiskiem traucējumiem ir vairāk nekā 2,5 reizes augstāka, un SAS ir viens no galvenajiem priekšlaicīgas mirstības cēloņiem šajā pacientu grupā (Dragioti et al., 2023; Bueno et al., 2025).

Arī psihiski traucējumi ir bieži sastopami pacientiem ar SAS. Depresijas izplatība pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām ir aptuveni 18 līdz 21 %, tomēr tā atšķiras atkarībā no konkrētās kardioloģiskās diagnozes un izmantotās diagnostikas metodes (Rafiei et al., 2023; Parlati et al., 2024; Apostolos et al., 2025; Bueno et al., 2025). Pacientiem ar hronisku sirds mazspēju (SM) depresija konstatēta aptuveni 21 līdz 25 % gadījumu, savukārt pēc miokarda infarkta tās izplatība ir aptuveni 10 līdz 20 % (Sørensen et al., 2006; Alsumih et al., 2020). Trauksme arī ir bieži sastopama pacientiem ar SAS, un pacientiem ar sirds mazspēju tās izplatība veido 32,9 % (Easton et al., 2016). Psihisko un kardiovaskulāro traucējumu vienlaicīga pastāvēšana ir saistīta ar zemāku dzīves kvalitāti, sliktāku kardiovaskulāro prognozi, biežāku hospitalizāciju un grūtībām ievērot ārstēšanas rekomendācijas.

Psihisko traucējumu un SAS savstarpējo saistību nosaka bioloģisku, kardiometabolisku, uzvedības, sociālekonomisku un ar ārstēšanu saistītu faktoru mijiedarbība. Šīs saistības pamatā ir vairāki savstarpēji saistīti patofizioloģiski mehānismi, tostarp hipotalāma, hipofīzes un virsnieru ass un autonomās nervu sistēmas darbības traucējumi, samazināta sirds ritma variabilitāte, imūnās sistēmas izmaiņas un hronisks zemas intensitātes iekaisums, oksidatīvais stress, endotēlija un mikrovaskulāra disfunkcija, trombocītu aktivācija un koagulācijas izmaiņas, kā arī kardiometaboliski, miega un cirkadiāno ritmu traucējumi. Šie procesi savstarpēji mijiedarbojas, veidojot kompleksu sirds un smadzeņu savstarpējās regulācijas mehānismu kopumu (Stetler & Miller, 2011; Hamer, 2012; Alvares et al., 2016; van Agtmaal et al., 2017; Waclawovsky et al., 2021; Schnabel et al., 2021; Li et al., 2024; Bueno et al., 2025; Huang et al., 2026). Būtiska nozīme ir arī psihosociālam stresam, smēķēšanai, nepietiekamai fiziskajai aktivitātei, neveselīgam uzturam, alkohola lietošanai, aptaukošanās riskam, arteriālai hipertensijai, dislipidēmijai, cukura diabētam, nepietiekamai līdzestībai ārstēšanā, kā arī sociālajai nevienlīdzībai un ierobežotai veselības aprūpes pieejamībai (Baune et al., 2012; Parlati et

al., 2024; Apostolos et al., 2025; Bueno et al., 2025). Farmakoterapijas kontekstā jāņem vērā psihotropo medikamentu iespējamā ietekme uz ķermeņa masu, vielmaiņas rādītājiem, arteriālo asinsspiedienu, sirdsdarbības frekvenci un sirds elektrofizioloģiju, tostarp QTc intervālu. Savukārt SAS izraisītās iekaisuma, autonomās un neirohumorālās regulācijas izmaiņas kopā ar slimības psiholoģisko slodzi var veicināt depresijas, trauksmes un citu psihisku simptomu attīstību, tādējādi uzturot savstarpēji pastiprinošus patofizioloģiskus procesus (Wium-Andersen et al., 2020; Garrels et al., 2023; Taylor et al., 2020; Cao et al., 2024; Bueno et al., 2025).

Komorbiditātes gadījumā pacientam bieži nepieciešama vairāku medikamentu vienlaicīga lietošana. Polifarmācijai nav vienotas universālas definīcijas, tomēr visbiežāk tā tiek definēta kā piecu vai vairāk medikamentu vienlaicīga lietošana, savukārt psihiatrijā ar psihotropo polifarmāciju parasti saprot divu vai vairāku psihotropo medikamentu vienlaicīgu lietošanu (Masnoon et al., 2017; Kukreja et al., 2013; Szymanski et al., 2022; Holst et al., 2023). Polifarmācijas klīniskajā izvērtēšanā nozīme ir ne tikai medikamentu skaitam, bet arī to lietošanas pamatotībai, nošķirot atbilstošu polifarmāciju, ja kombinācija ir klīniski nepieciešama, no problemātiskas polifarmācijas, ja paredzamais ieguvums neatsver iespējamo kaitējumu (Kral et al., 2020). Pacientiem ar multimorbiditāti vairāku medikamentu lietošana var būt nepieciešama optimāla terapeitiskā rezultāta sasniegšanai, tomēr, pieaugot medikamentu skaitam un terapijas sarežģītībai, palielinās klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību, nevēlamu blakusparādību un medikamentu lietošanas kļūdu risks, kā arī var pasliktināties pacienta līdzestība un pieaugt hospitalizācijas risks (Pasaules Veselības organizācija, 2019; Caughey et al., 2017; Hirano, 2020; De Zoysa et al., 2025; Dwivedi et al., 2025).

Kardioloģisko un psihotropo medikamentu vienlaicīgas lietošanas gadījumā iespējamas gan farmakokinētiskas, gan farmakodinamiskas mijiedarbības. Farmakokinētiski nozīmīgākās ir mijiedarbības CYP2D6 un CYP3A4 sistēmā, kā arī P glikoproteīna un nieru ekskrēcijas līmenī, kas var mainīt medikamentu koncentrāciju, efektivitāti un toksicitātes risku (Williams et al., 2007; Sandson et al., 2005; Sawada & Satoh, 2012; Marievsky et al., 2026). Piemēram, CYP2D6 inhibīcija, lietojot fluoksetīnu vai paroksetīnu kopā ar noteiktiem β blokatoriem, var palielināt bradikardijas un hipotensijas risku. Farmakodinamiskas mijiedarbības var pastiprināt hipotensiju, bradikardiju, QTc intervāla pagarināšanos un aritmiju risku, savukārt serotonīnerģisku antidepresantu kombinācija ar antiagregantiem vai antikoagulantiem var palielināt asiņošanas risku (Chadwick et al., 2005; Bachawati, 2010; Taylor et al., 2020). Monitorēšana jāpielāgo individuālajam riskam, izvērtējot arteriālo asinsspiedienu, pulsu, EKG un nepieciešamos laboratoriskos rādītājus.

Ne mazāk būtisks kombinētas farmakoterapijas aspekts ir pacienta līdzestība ārstēšanai (*adherence*). Pasaules Veselības organizācijas izpratnē līdzestība raksturo, cik lielā mērā pacients ikdienā ievēro ar veselības aprūpes speciālistu saskaņoto ārstēšanas plānu, tostarp lieto nozīmētos medikamentus, ievēro uztura rekomendācijas un īsteno ieteiktās dzīvesveida izmaiņas (World Health Organization, 2003). Medikamentozās terapijas kontekstā līdzestība ir dinamisks process, kas ietver terapijas uzsākšanu

(*initiation*), nozīmētā dozēšanas režīma ievērošanu ārstēšanas gaitā (*implementation*) un terapijas turpināšanu (*persistence*) līdz tās pārtraukšanai (Vrijens et al., 2012).

Līdzestību nosaka vairāku savstarpēji saistītu faktoru kopums, tostarp pacienta izpratne par slimību un ārstēšanu, kognitīvās spējas, komorbiditāte, terapijas sarežģītība un blakusparādības, sociālekonomiskie apstākļi un sociālais atbalsts, kā arī komunikācija ar veselības aprūpes speciālistiem un aprūpes nepārtrauktība (Bentley et al., 2024).

Psihisko traucējumu ārstēšanā nepietiekama līdzestība ir bieži sastopama un saistīta ar sliktāku slimības kontroli, lielāku recidīvu un hospitalizācijas risku un nelabvēlīgāku ilgtermiņa prognozi (Higashi et al., 2013; Semahegn et al., 2020). Sistemātiskā pārskatā un metaanalīzē nepietiekama līdzestība psihotropajai farmakoterapijai tika konstatēta aptuveni 49 % pacientu ar nozīmīgiem psihiskiem traucējumiem, tostarp 56 % pacientu ar šizofrēniju, 50 % ar depresiju un 44 % ar bipolāriem traucējumiem (Semahegn et al., 2020). Psihiatrijā līdzestību papildus var mazināt kognitīvi traucējumi, nepietiekama slimības izpratne un medikamentu izraisītas blakusparādības (Bakay et al., 2025).

Arī kardiovaskulāro slimību ārstēšanā līdzestība būtiski ietekmē klīniskos iznākumus. Laba līdzestība statīnu un antihipertensīvajai terapijai ir saistīta ar zemāku kardiovaskulāro notikumu un kopējās mirstības risku (Chowdhury et al., 2013), savukārt nepietiekama līdzestība hronisku somatisku slimību gadījumā saistīta ar biežāku hospitalizāciju un nelabvēlīgāku ilgtermiņa prognozi (Walsh et al., 2019). Pēc miokarda infarkta un pacientiem ar sirds mazspēju līdzestību ietekmē arī multimorbiditāte, terapijas slogs, sociālekonomiskie apstākļi un ar pacientu saistīti faktori (Crowley et al., 2015; de Lima et al., 2024). Sarežģītas medikamentu lietošanas shēmas, polifarmācija, bieža dozēšana un nevēlamas blakusparādības var vēl vairāk mazināt līdzestību pacientiem ar vienlaicīgu psihisku un kardiovaskulāru patoloģiju.

Ņemot vērā psihisko un kardiovaskulāro traucējumu biežo komorbiditāti, šo pacientu ārstēšanai nepieciešama koordinēta un multidisciplināra pieeja. Eiropas Kardiologu biedrības 2025. gada klīniskajā konsensa dokumentā uzsvērta nepieciešamība kardiovaskulārajā aprūpē integrēt psihiskās veselības novērtēšanu un veicināt sadarbību starp kardiologiem, psihiatriem, ģimenes ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem (Bueno et al., 2025).

Šī metodiskā materiāla mērķis ir sniegt ārstniecības personām uz zinātniskiem pierādījumiem balstītus praktiskus ieteikumus drošai un racionālai psihotropo un kardioloģisko medikamentu vienlaicīgai lietošanai pacientiem ar psihisku un kardiovaskulāru komorbiditāti, pievēršot uzmanību klīniski nozīmīgām zāļu mijiedarbībām, kardiovaskulārajam riskam, polifarmācijas izvērtēšanai, nepieciešamajai monitorēšanai un pacienta līdzestībai ārstēšanai.

1. PSIHIATRIJAS JOMAS PROFESIONĀĻU APTAUJAS REZULTĀTI

Lai nodrošinātu metodiskā materiāla klīnisko aktualitāti un praktisko pielietojamību ikdienas medicīniskajā praksē, tika veikta mērķtiecīga Latvijas praktizējošo psihiatru aptauja (n = 26). Aptaujas mērķis bija identificēt galvenos klīniskos izaicinājumus, terapeitiskos riskus un sistēmiskos šķēršļus, ar ko speciālisti saskaras, vienlaikus nozīmējot psihotropo un kardiovaskulāro (KV) terapiju, īpašu fokusu vēršot uz lipīdus samazinošo medikamentu (piemēram, statīnu) lietošanu.

1. Problēmas aktualitāte un klīniskā realitāte

Aptaujas dati apliecina izteiktu tēmas aktualitāti: **96,2%** respondentu norāda, ka kardioloģisko un psihiatrisko medikamentu mijiedarbība viņu ikdienas praksē ir problēma (**50%** – ļoti aktuāla, **46,2%** – samērā aktuāla). Gandrīz puse speciālistu (**46,2%**) savā praksē jau ir tieši saskārušies ar klīniski nozīmīgām zāļu mijiedarbības sekām. Kā apgrūtinošākie klīniskie riski vispārējā KV medikamentu kontekstā tika izdalīti asinsspiediena pazemināšanās/ortostatiska hipotensija un krišanas risks (**84,6%**) un QT intervāla pagarināšanās/aritmijas risks (**80,8%**). Vislielākā interese par medikamentu mijiedarbības vadību ir saistīta ar antipsihotiskajiem līdzekļiem (**92,3%**) un antidepresantiem (**80,8%**).

2. Lipīdu profila monitorēšana un terapeitiskās bažas

Analizējot lipīdus samazinošo medikamentu lietošanu psihiatrijas pacientiem, secināts, ka pastāv būtiskas atšķirības pacientu monitorēšanas biežumā un starpdisciplinārajā sadarbībā. Tikai **19,2%** speciālistu pacientiem lipīdu profilu kontrolē regulāri, savukārt **30,8%** pilnībā paļaujas uz ģimenes ārsta veikto kontroli. Kā galvenie sistēmiskie šķēršļi tika minēti nepietiekams bāzes izmeklējumu klāsts stacionāros un valsts neapmaksātas laboratoriskās analīzes ambulatorajā sektorā.

Nozīmējot statīnus kombinācijā ar psihotropo terapiju, psihiatru vidū dominē trīs galvenie bažu faktori:

- pacienta līdzestības kritums lielā kopējā diennakts tablešu skaita dēļ (**73,1%**);
- aknu funkcionālo rādītāju (ALAT/ASAT) paaugstināšanās risks (**65,4%**);
- farmakokinētiskā mijiedarbība un citohroma P450 (CYP450) enzīmu konkurence, kas var mainīt medikamentu koncentrāciju asinīs (**53,8%**).

3. Prasības metodiskā materiāla struktūrai, formātam un saturam

Aptaujas dalībnieki sniedza skaidru tehnisko uzdevumu metodiskā materiāla struktūras izveidei, prioritāri pieprasot rīcības algoritmus un klīnisko risku gradāciju, nevis teorētiskus aprakstus:

- **Vizuālais formāts:** vairākums respondentu – **61,5%** (n = 16) – kā piemērotāko formātu ikdienas darbam norādīja ātri pārskatāmu starpmedikamentu mijiedarbības tabulu, kas veidota pēc t.s. “luksofora principa” (sarkans/dzeltens/zaļš). Kabatas formāta vienas lapas “atgādni”

vizītes laikam izvēlējās **15,4%** (n = 4), bet klīnisko algoritmu/lēmumu koku (soli pa solim) – **11,5%** (n = 3).

- **Mijiedarbības gradācija:** izteikts vairākums – **92,3%** (n = 24) – uzsvēra nepieciešamību materiālā nodalīt klīniski bīstamu un kontrindicētu vienlaicīgu zāļu lietošanu no relatīvām (piesardzīgi pieļaujamām) mijiedarbībām.
- **Satura prioritātes:** speciālisti kā primāros kritērijus izvirzīja drošu alternatīvu medikamentu rekomendācijas (**80,8%**, n = 21), skaidru klīnisko nozīmi un bīstamības pakāpi (**76,9%**, n = 20), monitorēšanas rekomendācijas analīzēm un EKG (**76,9%**, n = 20), kā arī tūlītējas ieteicamās rīcības shēmas (**73,1%**, n = 19). Detalizēts teorētiskais mijiedarbības mehānismu apraksts ir saistošs mazāk nekā pusei (**46,2%**, n = 12) aptaujāto.
- **Klīniskie gadījumi un monitorings: 61,5%** (n = 16) respondentu uzskata par lietderīgu materiālā iekļaut konkrētus klīniskos gadījumus, taču ar nosacījumu, ka tie ir īsi un shematiski. Jautājot par monitorēšanas rekomendāciju specifiku, **61,5%** (n = 16) uzskata, ka visnoderīgākās būtu skaidras EKG (QT intervāla) un elektrolītu kontroles shēmas, bet **30,8%** (n = 8) prioritāti saredz aknu/nieru funkciju un lipīdu kontroles rekomendācijas statīnu kontekstā.

4. Pacienta izpratnes un līdzestības veicināšana

Materiālam jānodrošina atbalsts arī komunikācijā ar pacientu. Lai ārsts spētu labāk izprast un nodot terapeitisko risku pacientam, **53,8%** (14 respondentiem vislabāk palīdzētu tieši neparedzēto nelabvēlīgo notikumu apraksts, **30,8%** (n = 8) – papildu riska faktoru izcelšana, un **15,4%** (n = 4) – nelabvēlīgo notikumu biežuma attiecība pret noteiktu pacientu skaitu.

2. HIPOLIPIDEMIZĒJOŠA TERAPIJA: KLĪNISKIE ASPEKTI PSIHIATRIJĀ

Saskaņā ar Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijām dislipidēmiju ārstēšanai, nozīmīgas psihiatriskas slimības uzskatāmas par kardiovaskulāro risku modificējošu faktoru (Mach et al., 2025; Mach et al., 2020). Kopumā atbilstoši Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijām dislipidēmiju ārstēšanai pacientiem ar nopietnām psihiskām slimībām 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 (Mach et al., 2020).Tādējādi tiek uzsvērta riska faktoru kontrole, kur viens no stūrakmeņiem ir zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns (ZBLH). ZBLH mērķi neatšķiras no citām pacientu grupām, definējot tos atkarībā no pacientu riska, kas apkopots 1. tabulā (Mach et al., 2025):

1. tabula. Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna mērķa rādītāji atkarībā no pacientu riska grupas *(adaptēts no Mach et al., 2025)*

Pacientu riska grupa	Riska grupas kritēriji	ZBLH mērķi
Zems risks	• SCORE2/SCORE2-OP <2%	<3,0 mmol/l
Mērens risks	• SCORE2/SCORE2-OP ≥2% un <10% • Jauni pacienti (1. tipa cukura diabētam <35 gadi, 2. tipa cukura diabētam <50 gadi) ar zināmu cukura diabēta diagnozi <10 gadi un bez citiem riska faktoriem	<2,6 mmol/l
Augsts risks	• SCORE2/SCORE2-OP ≥10% un <20% • Nozīmīgi paaugstināts kāds riska faktors, it īpaši kopējais holesterīns >8 mmol/l vai ZBLH >4,9 mmol/l, vai asinsspiediens ≥180/110 mmHg • Ģimenes hiperholesterinēmija bez citiem nozīmīgiem riska faktoriem • Mērena hroniska nieru slimība (GFĀ 30-59 ml/m2/1,73 m2) • Cukura diabēts bez mērķorgānu bojājuma, bet ar zināmu diagnozi ≥10 gadus vai citu papildus riska faktoru	ZBLH redukcija ≥50% no sākotnējā līmeņa un mērķis <1,8 mmol/l
Ļoti augsts risks	• Pierādīta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (klīniski/attēldiagnostikā) • SCORE2/SCORE2-OP ≥20% • Ģimenes hiperholesterinēmija ar aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību vai citu nozīmīgu riska faktoru • Smaga hroniska nieru slimība (GFĀ <30 ml/min/1,73 m2) • Cukura diabēts un mērķorgānu bojājums, ≥3 nozīmīgi riska faktori, vai agrīna sākuma 1. tipa cukura diabēts ar zināmu diagnozi >20 gadus	ZBLH redukcija ≥50% no sākotnējā līmeņa un mērķis <1,4 mmol/l
Ekstrēms risks	• Pacienti ar aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību, kam ir atkārtoti vaskulāri notikumi, kamēr tiek saņemta maksimāli tolerētā statīnu saturoša terapija • Pacienti ar polivaskulāru (piemēram, koronāro un perifēro) artēriju slimību	ZBLH redukcija ≥50% no sākotnējā līmeņa un mērķis <1,0 mmol/l

Ir pieejami dažādu grupu un darbības mehānismu medikamenti, kas pazemina ZBLH līmeni (Mach et al., 2025; Mach et al., 2020). Latvijā praksē plašāk pielietotie un

zināmie ir 3-hidroksi-3-metilguaril-koenzīma A (*3-hydroxy-3-methylglutaryl–coenzyme A* – HMG-CoA) reduktāzes inhibitori – statīni, ezetimibs, bempedoīnskābe un proproteīna konvertāzes subtilizīna/keksīna 9. tipa (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* – PCSK9) inhibējošie medikamenti. Statīnu grupas medikamenti ir pirmā izvēle hipolipidemizējošajā terapijā. Lipīdu pazeminošais efekts ir atkarīgs no devas un atšķiras dažādiem statīniem. Augstas intensitātes statīnu terapija mazina ZBLH par vidēji ≥ 50%. Tāpat atšķirīga ir bioabsorbcija, biopieejamība, plazmas proteīnu saistīšana, ekskrēcija un lipofilitāte (Mach et al., 2020).

Ir izpētīts, ka psihiatrisko slimību pacientiem statīni ir tikpat efektīvi ZBLH mazināšanā (Blackburn et al., 2017; Mach et al., 2020). Ja pacients nesasniedz definēto ZBLH mērķi ar statīna monoterapiju, kā nākamais solis tiek rekomendēta ezetimiba pievienošana (Mach et al., 2020). Kā nākamie soļi, ja netiek sasniegts ZBLH mērķis, ir bempedoīnskābes un PCSK9 inhibējošu medikamentu pievienošana hipolipidemizējošai terapijai. PCSK9 ir proteīns, kas darbojas hepatocītos, un tā paaugstināts līmenis ir saistāms ar ZBL receptoru ekspresijas mazināšanos, tādējādi saistoties ar augstāku ZBL plazmas koncentrāciju (Mach et al., 2020; Mach et al., 2025).

Ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku saistīts arī paaugstināts plazmas triglicerīdu līmenis. Triglicerīdiem netiek definēts noteikts terapeitisks mērķis, bet vērtības <1,7 mmol/l saistītas ar zemāku risku. Pirmās izvēles medikamenti triglicerīdu redukcijai ir statīni, un kardiovaskulārā riska mazināšanai statīnu terapija tiek rekomendēta augsta riska pacientiem pie triglicerīdu līmeņa >2,3 mmol/l. Augsta un ļoti augsta riska pacientiem ar triglicerīdu līmeni 1,52–5,63 mmol/l statīnu terapijas fonā kombinācijā ar statīnu apsverama n-3 polinepiesātināto taukskābju (*polyunsaturated fatty acids* – PUFAs) pievienošana (ikozapenta etils) kardiovaskulārā riska mazināšanai. Pacientiem ar smagu hipertrigliceridēmiju (>8,5 mmol/l) sakarā ar ģimenes hilomikronēmijas sindromu, apsverams jaunas paaudzes medikaments volanesorsens, lai mazinātu pankreatīta risku. Jāatzīmē, ka Latvijā šo medikamentu pieejamība ir ierobežota. Pacientiem, kas sasnieguši ZBLH mērķi un ne-ABLH mērķi, bet triglicerīdu līmenis >2,3 mmol/l, kombinācijā ar statīnu apsverama fibrāta pievienošana (Latvijā – pamatā fenofibrāts) (Mach et al., 2020; Mach et al., 2025). Ja nav sasniegts ne-ABLH mērķis, tad nepieciešams prioritāri intensificēt ne-ABLH pazemināšanu, nevis pievienot fibrātu.

2.1. Medikamenti un darbības mehānismi

2. tabula. Hipolipidemizējošu līdzekļu grupas, devas un darbības mehānismi

Medikamentu grupa	Medikamentu nosaukumi	Devas	Darbības mehānismi
HMG-CoA reduktāzes inhibitori – statīni	**Atorvastatīns**	10 mg 20 mg **40 mg** – augstas intensitātes deva **80 mg** – augstas intensitātes deva	Mazina holesterīna sintēzi aknās, inhibējot enzīmu HMG-CoA reduktāzi. Intracelulārā holesterīna samazināšanās veicina arī ZBL receptoru ekspresiju hepatocītu virsmā, kas savukārt palielina ZBLH
	Rosuvastatīns	5 mg 10 mg **20 mg –** augstas intensitātes deva	

			40 mg – augstas intensitātes deva	uzņemšanu no asinīm, tādējādi samazinot plazmas koncentrāciju. Papildus ir zināmi plejotropie efekti, kā, piemēram, pretiekaisuma un antioksidatīva iedarbība (Mach et al., 2020).
	Simvastatīns		10 mg 20 mg 40 mg	
Holesterīna absorbcijas inhibitori	**Ezetimibs**		10 mg	Inhibē holesterīna uzsūkšanos zarnās no uztura un žults, neietekmējot taukos šķīstošo uzturvielu absorbciju. Mazinot holesterīna uzsūkšanos, mazāks tā daudzums nonāk aknās un kā atbilde uz to aknās pastiprinās ZBL receptoru ekspresija, kas pastiprina ZBL uzņemšanu no asinīm (Mach et al., 2020).
Bempedoīnskābe			180 mg	Kavē holesterīna sintēzi, inhibējot enzīma ATP-citrāta liāzes darbību (Mach, et al., 2025).
PCSK9 inhibējošie medikamenti	**PCSK9 inhibējošās monoklonālās antivielas**	**Alirokumabs**	150 mg 1x 2 nedēļās vai 300 mg 1x mēnesī (*subkutānas injekcijas*)	Mazina cirkulējošā PCSK9 līmeni, saistoties ar to (Mach et al., 2020).
		Evolokumabs	140 mg 1x 2 nedēļās vai 420 mg 1x mēnesī (*subkutānas injekcijas*)	
	Inklisirāns		284 mg – pirmā deva, otrā pēc 3 mēnešiem un sekojoši uzturošā deva 1x 6 mēnešos (*subkutānas injekcijas*)	Īsa, interferējoša ribonukleīnskābe (*small interfering RNA* – siRNA), kas inhibē PCSK9 sintēzi RNS līmenī (Mach et al., 2020; Mach et al., 2025).
Fibrāti	**Fenofibrāts**		200 mg – standarta deva Latvijā pieejamam medikamentam	Peroksisomu proliferatora-aktivētā receptora α (PPAR-α) agonisti, darbojoties caur transkripcijas faktoru regulāciju (Mach et al., 2020).
n-3 PUFAs	**Ikozapenta etils**		2 g 2x dienā	Mehānisms nav līdz galam noskaidrots, iespējama mijiedarbība ar PPAR un samazināta apolipoproteīna B sekrēcija (Mach et al., 2020).s

2.2. Drošuma profils un biežākās blakusparādības

3. tabula. Hipolipidemizējošu līdzekļu drošuma profils un blakusparādības	
Medikamenti	**Drošuma profils un biežākās blakusparādības**
Statīni	**Muskuļu blaknes** Miopātija ir klīniski nozīmīgākā statīnu blakusparādība. Rabdomiolīze ir nopietnākā statīnu inducētā muskuļu bojājuma forma, ko raksturo izteiktas muskuļu sāpes, muskuļu nekroze un mioglobinūrija, kas var izraisīt nieru mazspēju un nāvi. Rabdomiolīzes gadījumā kreatīnkināzes līmenis paaugstinās ≥10 reizes virs augšējās references vērtības. Rabdomiolīzes biežums tiek aprēķināts kā 1–3 gadījumi uz 100 000 pacientu gadiem. Pacienti, kas lieto statīnus, bieži ziņo par muskuļu simptomiem (statīnu asociētie muskuļu simptomi – SAMS), nerandomizētos pētījumos sasniedzot 10–15 % starp pacientiem, kas saņem terapijā statīnus. **Ietekme uz aknām** Neliels alanīnaminotransferāzes (ALAT) paaugstinājums ir sastopams 0,5–2,0 % pacientu, kas saņem statīnus, biežāk ar augstākas intensitātes terapiju. Klīniski nozīmīga ALAT paaugstināšanās tiek definēta kā 3 reizes virs augšējās references normas divās secīgās analīzēs. Viegls ALAT paaugstinājums netiek asociēts ar hepatotoksicitāti vai izmaiņām aknu funkcijā, progresija līdz aknu mazspējai ir ļoti reta. Pētījumu dati ir parādījuši, ka pacientiem ar nelielu ALAT paaugstinājumu steatozes dēļ, statīni neizraisa aknu slimības pasliktinājumu. **Cukura diabēta risks** Pacientiem, kas saņem statīnu terapiju, ir novērots paaugstināts risks 2. tipa cukura diabēta attīstībai, un vairāki pētījumi ir parādījuši, ka šis ir devas atkarīgs efekts. Risks ir lielāks augstas intensitātes terapijas gadījumā, kā arī ja ir citi riska faktori, kā virssvars vai insulīna rezistence. Tomēr kopumā absolūtā kardiovaskulārā riska redukcija augsta riska pacientiem pārliecinoši atsver iespējamo negatīvo ietekmi ar nedaudz paaugstinātu cukura diabēta incidenci (Mach et al., 2020).
Ezetimibs	Nav klīniski nozīmīgas ietekmes vecumam, dzimumam, rasei uz ezetimiba farmakokinētiku un nav nepieciešama devas korekcija pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem vai viegliem līdz nopietniem nieru darbības traucējumiem. Dzīvību apdraudoša aknu mazspēja, lietojot ezetimibu monoterapijā vai kombinācijā ar statīniem ir ļoti reta. Ezetimiba pievienošana statīnam nepalielina kreatīnkināzes paaugstinājuma incidenci, salīdzinot ar statīnu monoterapiju (Mach et al., 2020).
Bempedoīnskābe	Galvenokārt ir saistība ar urīnskābes līmeņa paaugstināšanos un podagru. Šī blakne saistāma ar konkurenci starp bempedoīnskābes glikuronīdu metabolītu un urīnskābi attiecībā uz renālajiem transportieriem, kas atbild par šo savienojumu ekskrēciju. Tādējādi ir jāievēro piesardzība pacientiem ar podagru, tomēr tā nav absolūta kontrindikācija medikamenta lietošanai. Ir aprakstīts arī nedaudz paaugstināts holelitiāzes risks, aknu enzīmu pieaugums, nieru darbības traucējumi, paaugstināts trombocītu skaits, samazināts hematokrīts (De Filipo, 2023; Ray et al., 2019; Mach et al., 2025).
PCSK9 inhibējošie medikamenti	Biežāk ziņotās blaknes ir nieze injekcijas vietā vai gripai līdzīgi simptomi. Ir bijuši daži pētījumi, kur aprakstīta neirokognitīvo spēju mazināšanās, tomēr lielajos pētījumos šīs bažas neapstiprinājās. Ir dati, kas norāda, ka PCSK9 inhibīcija varētu paaugstināt cukura diabēta risku, tomēr no randomizētajiem pētījumiem pašlaik apstiprinājums nav iegūts. Potenciāla ilgtermiņa problēma varētu būt autoantivielu izveidošanās, kam šobrīd ziņoti ļoti reti gadījumi. Kopumā šai medikamentu grupai pašlaik ir ierobežoti dati attiecībā uz ilgtermiņa drošību (Mach et al., 2020).

Fibrāti	Kopumā labi tolerēti, ar vieglām blaknēm. Gastrointestināli traucējumi ziņoti <5 % gadījumu, ādas izsitumi – 2 %. Tāpat no plašāk zināmām blaknēm iespējama miopātija (risks pieaug kombinācijā ar statīnu), aknu enzīmu paaugstināšanās un holelitiāze. Var tikt novērots neliels kreatinīna un homocisteīna līmeņa pieaugums. Fibrātiem arī novērota saistība ar nedaudz palielinātu pankreatīta risku (Mach et al., 2020).
n-3 PUFAs	Lietošana uzskatāma par drošu un bez klīniski nozīmīgām mijiedarbībām. Biežākās blaknes ir gastrointestināli traucējumi. Antitrombotiskie efekti var paaugstināt asiņošanas risku, īpaši lietojot kopā ar aspirīnu/klopidogrelu. Viens pētījums ir parādījis saistību prostatas vēža riskam ar augstu n-3 PUFA uzņemšanu (Mach et al., 2020).

2.3. Hipolipidemizējošās terapijas ietekme uz psihisko stāvokli

No holesterīnu pazeminošajiem medikamentiem psihiatrisko blakusparādību kontekstā vairāk pētīti statīni. Lielā pētījumā ar vairāk nekā 1 miljonu pacientu Zviedrijā tika secināts, ka statīnu lietošana nav saistīta ar suicidālu uzvedību, trauksmi vai krampju lēkmēm. Tika novērota tendence depresīvu traucējumu mazināšanā (Molero et al., 2020). 10 publikāciju metaanalīze arī parādīja tendenci uz zemākiem rādītājiem depresijas novērtējuma skalās statīnu lietotājiem. Netika novērota depresijas simptomu palielināšanās pacientiem bez depresijas, savukārt cilvēkiem ar klīnisku depresiju sākotnēji statīnu lietošana bija saistīta ar izteiktāku simptomu uzlabošanos (Yatham et al., 2019). Cita randomizētu pētījumu metaanalīze neapstiprināja kauzalitāti statīnu terapijai ar miega traucējumiem, atmiņas zudumu un depresiju (CCT Collaboration, 2026). Metaanalīzes dati ir parādījuši statīnu neiroprotektīvo potenciālu demences prevencijai (Westphal Filho et al., 2025). Randomizēts PCSK9 inhibitoru pētījums ar monoklonālo antivielu evolokumabu neparādīja nozīmīgu atšķirību dalībnieku kognitīvajā funkcijā, salīdzinot ar placebo (Giugliano et al., 2017).

Kopumā jāsecina, ka līdz šim pētījumos iegūtie dati pārliecinoši neapstiprina hipolipidemizējošās terapijas saistību ar psihiatriskām slimībām, un ir novērotas pazīmes par iespējamu neiroprotektīvu ietekmi. Jāatzīmē, ka vēl būtu gaidāmi jauni dati šajā jomā, tomēr pašlaik esošie pierādījumi liecina par lipīdu pazeminošās terapijas pārākiem ieguvumiem kardiovaskulārā riska mazināšanā, kas atsver potenciālos riskus. Tādējādi būtiski atzīmēt savlaicīgu nepieciešamo hipolipidemizējošo terapiju psihiatrisko slimību pacientu vidū, sasniedzot mērķus atbilstoši riskam.

2.4. Pacienta monitorēšana

Rekomendācijas lipīdu un enzīmu monitorēšanai pacientiem pirms lipīdu pazeminošās terapijas uzsākšanas un terapijas laikā (Mach et al., 2020) apkopotas 4. tabulā.

4. tabula. Rekomendācijas lipīdu un enzīmu monitorēšanai hipolipidemizējošas terapijas laikā
Lipīdu testēšana
• **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

<table>
<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>
<tr><td rowspan="2">Kreatīnkināze (creatine kinase – CK)</td><td>

- **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

</td></tr>
<tr><td>

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

</td></tr>
<tr><td>Glikētais hemoglobīns (HbA1c) un glikēmija</td><td>

- 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

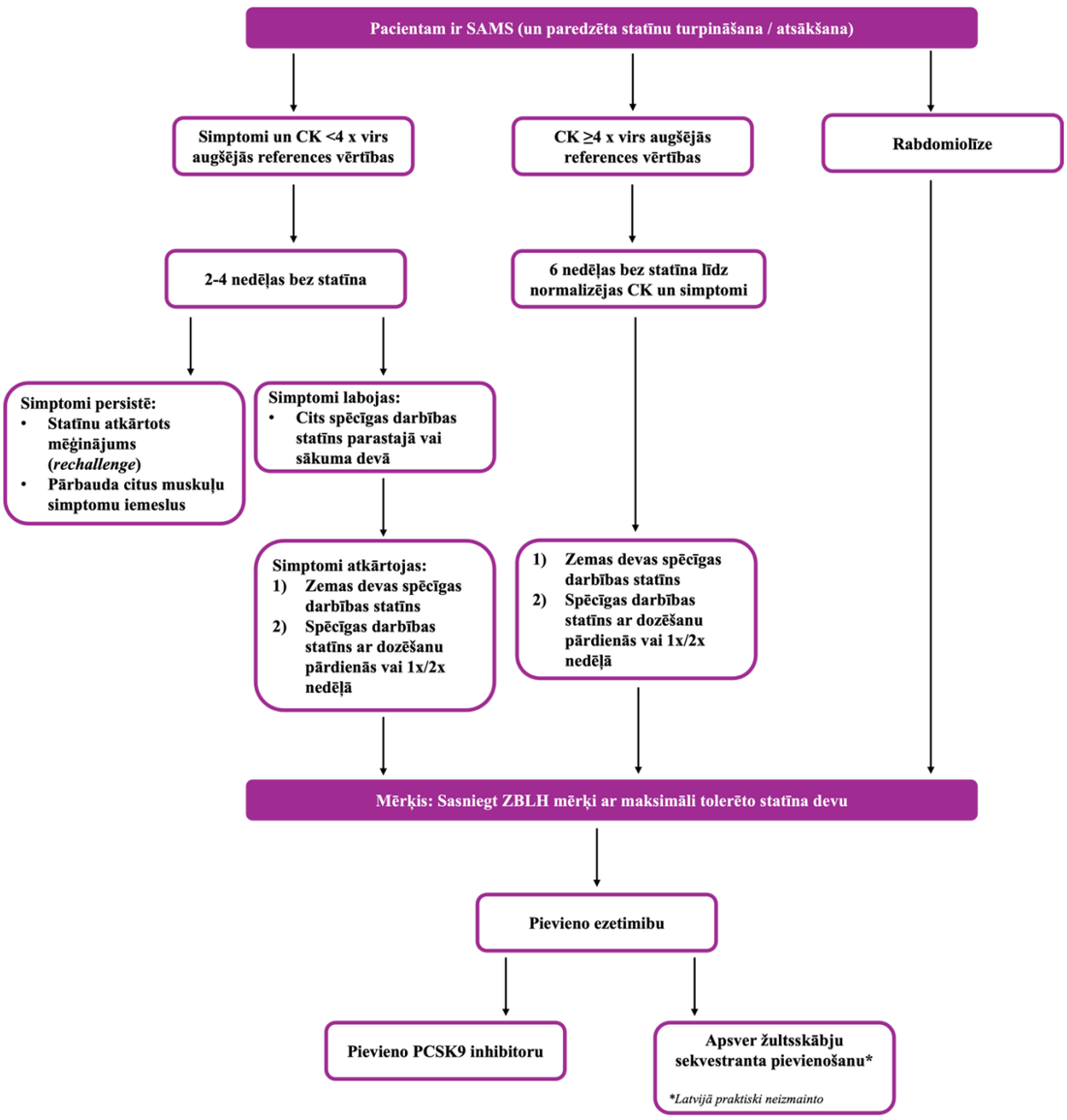
</td></tr>
</table>

Attēlā nr. 1 atspoguļots rīcības algoritms muskuļu simptomu gadījumā statīnu terapijas laikā.

Attēls nr. 1

Rīcības algoritms muskuļu simptomu gadījumā statīnu terapijas laikā

(adaptēts pēc Mach et al., 2020)



3. ANTIPSIHOTISKIE LĪDZEKĻI: KLĪNISKIE ASPEKTI KARDIOLOĢIJĀ

Antipsihotiskos līdzekļus (APL) jeb neiroleptiķus tradicionāli iedala tipiskajos (TAPL, galvenokārt ir fenotiazīnu, butirofenonu un tioksantēnu atvasinājumi) un atipiskajos (AAPL, dažāda ķīmiskā struktūra). Antipsihotisko līdzekļu klīniskā iedarbība ir:

- vispārēja antipsihotiska un sedatīva darbība;
- daļai APL piemīt selektīva (mērķēta) antipsihotiska iedarbība;
- AAPL ir pierādīta arī antidepresīva, antimāniska, garastāvokli stabilizējoša darbība;
- somatotropa iedarbība, kas izpaužas komplikāciju un blakusparādību veidā (Tērauds & Sīle, 2024).

3.1. Medikamenti un darbības mehānismi

TAPL darbības mehānisms saistīts galvenokārt ar dopamīna (D) receptoru blokādi. Tie bloķē dopamīna receptorus, īpaši D1 un D2 receptorus un strauji pazemina dopamīna līmeni zemgarozas struktūrās. Jaunākie APL ir daļēji dopamīna agonisti, kas smadzeņu limbiskajās struktūrās sinapsēs dopamīna līmeni samazina, bet pieres daivas garozā paaugstina. Ietekme uz citiem receptoriem saistīta ar sedatīvu, antidepresīvu vai depresiogēnu, antimānisku efektu, kā arī ar citām antipsihotisko līdzekļu blaknēm (Tērauds & Sīle, 2024).

AAPL ir daudzveidīga antipsihotisko medikamentu grupa. Terapeitiskās iedarbības mehānisms būtiski atšķiras no tipisko antipsihotisko līdzekļu darbības. Jau 20. gadsimta 70. gados sintezētajam APL klozapīnam piemīt aktīva iedarbība ne vien uz dopamīna receptoriem (D1, D2, D4), bet arī uz dažādiem serotonīna receptoriem (5HT1A; 5HT2A, 5HT3, 5HT2C). 90. gadu sākumā tika sintezēti jauni AAPL, katrs ar atšķirīgu receptoru piesaistes profilu: risperidons, amisulprīds, sertindols, olanzapīns, kvetiapīns. Kopš 2005. gada Latvijā ir pieejams arī – ziprasidons un dopamīnu stabilizējošs AAPL – aripiprazols, bet pēdējos piecus gadus arī kariprazīns (Tērauds & Sīle, 2024).

5. tabula. Antipsihotisko līdzekļu devas
(adaptēts pēc Taylor, et al., 2021 u.c.)

Tipiskie antipsihotiskie līdzekļi	**Minimālā deva pie pirmās epizodes**	**Minimālā deva pie atkārtotas epizodes**	**Maksimālā deva pēc EZA datiem mg/dienā**
Chlorpromazinum	200 mg	300 mg	1000 mg
Haloperidolum	2 mg	4 mg	20 mg
Sulpiridum	400 mg	800 mg	2400 mg
Levomepromazinum	–	–	1200 mg
Flupenthixolum	–	–	18 mg
Zuclopenthixolum	–	–	150 mg
Atipiskie antipsihotiskie līdzekļi	**Minimālā deva pie pirmās epizodes**	**Minimālā deva pie atkārtotas epizodes**	**Maksimālā deva pēc EZA datiem mg/dienā**

Amisulpridum	300 mg	400 mg	1200 mg
Aripiprazolum	10 mg	10 mg	30 mg
Cariprazinum	1,5 mg	1,5 mg	6 mg
Olanzapinum	5 mg	7,5 mg	20 mg
Paliperidonum	3 mg	3 mg	12 mg
Quetiapinum	150 mg	300 mg	750 mg
Risperidonum	2 mg	4 mg	16 mg
Ziprasidonum	40 mg	80 mg	160 mg

3.2. Drošuma profils un biežākās blakusparādības

Pirms uzsākt ārstēšanu ar APL, nepieciešams novērtēt un dokumentēt jebkādus pacienta kustību traucējumus. Izvēloties konkrēta pacienta ārstēšanai nepieciešamo antipsihotisko līdzekli un tā devas, ņem vērā šādas klīniskās pazīmes (Tērauds & Sīle, 2024; Tērauds, 2025):

- psihotisko traucējumu simptomu, sindromu klīniskās atšķirības, cik šie traucējumi akūti, vai ir afektīvs piesātinājums;
- iespējamais medikamentu ievades veids – pilienos, tabletēs, injekciju (i/m; i/v; ilgas darbības i/m injekcijas);
- pacienta dzimums, vecums, ķermeņa svars, komorbīdas somatiskas un neiroloģiskas slimības, individuālā reakcija uz medikamentu;
- īpaša piesardzība bērniem, gados veciem cilvēkiem un somatiski slimiem pacientiem (kardioloģiskas, pulmonoloģiskas un asinsvadu slimības, akūta galvas smadzeņu trauma, infekcijas slimības u.c.).

AAPL lietošanas laikā:

- jāseko metabolajām blaknēm – svara pieaugumam, hiperglikēmijai, diabēta riskam, hiperholesterinēmijai u.c.;
- jāseko ekstrapiramidālā sindroma izpausmēm;
- var būt paaugstināts rīšanas traucējumu risks, aspirācijas pneimonijas risks;
- vēlīno diskinēziju risks ir zemāks nekā TAPL;
- var tikt traucēta termoregulācija (jāievēro piesardzība karstā laikā, apmeklējot saunu u.c.);
- ir paaugstināts ortostatiskas hipotensijas, sedācijas, līdzsvara traucējumu un krišanas risks;
- var paaugstināties epileptisku lēkmju risks.

6. tabula. Biežākās somatiskās blakusparādības un to uzraudzība terapijas laikā
(avots: Tērauds, 2025)

	Pirms terapijas uzsākšanas	**Terapijas laikā**
Cukura diabēts	Precizēt diabēta riska faktorus, glikozes līmeni asinīs	Glikozes vai glikētā hemoglobīna noteikšana ik 3 mēnešus
Paaugstināts lipīdu līmenis asinīs	Lipīdu līmenis asinīs	Lipīdu līmenis asinīs pēc 3 mēnešiem, tad ik gadu

QT intervāla pagarināšanās	EKG (īpaši ziprasidons, sertindols)	EKG (ziprasidons, sertindols, klozapīns, risperidons u.c. APL), vismaz reizi pusgadā. Nozīmētais medikaments ir jāmaina, ja QTc ir >450/470–500 ms vai tas ir palielināts vairāk par 30–60 ms
Ķermeņa svara kontrole (aptaukošanās)	Noteikt ķermeņa svaru Mērīt vidukļa apkārtmēru	Kontrolēt ķermeņa svaru katru mēnesi, vidukļa apkārtmēru katru gadu
Arteriālā spiediena un pulsa kontrole (hipertensija, hipotensija)	Mērīt arteriālo asinsspiedienu un pulsu	Kontrolēt pulsu un arteriālo asinsspiedienu pēc 4, 12 nedēļām, tad reizi pusgadā
Hiperprolaktinēmija	Anamnēze un objektīvās izpausmes, prolaktīna līmenis asinīs (sulpirīds, amisulprīds, risperidons u.c.)	Objektīvās pazīmes (izmaiņas krūts dziedzeros, apmatojumā) katrā vizītē, prolaktīna līmenis reizi 3–6 mēnešos (prolaktīnu nesaudzējošiem APL)
Katarakta	Oftalmologa konsultācija (vecākiem par 40 g.)	Līdz 40 g. ik divus gadus, pēc 40 g. 1 reizi gadā oftalmologa konsultācija
Agranulocitoze (īpaši klozapīns)	Asins analīze uzsākot	Asins analīzes pēc shēmas (klozapīns), citiem APL reizi 6–12 mēnešos
Elektroencefalogrāfija – pie klīniskām indikācijām pirms terapijas uzsākšanas, tad reizi gadā		
Grūtniecības tests – pozitīvi vai neskaidri anamnēzes dati par grūtniecību, biežums pēc klīniskās nepieciešamības		

3.3. Kardiovaskulārās blakusparādības

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, tostarp QTc intervāla pagarināšanās. Savlaicīga šo riska faktoru un blakusparādību identificēšana un uzraudzība ir būtiska, lai mazinātu kardiovaskulāru komplikāciju un ar tām saistītu nelabvēlīgu iznākumu risku.

3.3.1. Antipsihotisko līdzekļu ietekme uz lipīdu rādītājiem

Kardiovaskulāro slimību izraisīta saslimstība un mirstība pacientiem ar šizofrēniju ir augstāka nekā vispārējā populācijā. Dislipidēmija ir pierādīts kardiovaskulāro slimību riska faktors līdztekus aptaukošanai, arteriālajai hipertensijai, smēķēšanai, cukura diabētam un mazkustīgam dzīvesveidam. Precīzāk – pazemināts ABL (augsta blīvuma lipoproteīnu) holesterīna un paaugstināts triglicerīdu līmenis ietilpst metabolā sindroma definīcijā. Lielākajai daļai pacientu ar šizofrēniju piemīt vairāki no šiem riska faktoriem, tādēļ viņus var uzskatīt par pacietiem ar augstu kardiovaskulāro slimību attīstības risku. Dislipidēmija ir terapeitiski koriģējama, un ir zināms, ka terapeitiska intervence samazina saslimstību un mirstību (Taylor, et al., 2020).

Praksē dislipidēmija ir plaši izplatīta starp pacientiem, kuri saņem ilgstošu antipsihotisko terapiju, neatkarīgi no nozīmētā medikamenta vai diagnozes. Šīs potenciāli nopietnās antipsihotisko līdzekļu blakusparādības skrīnings klīniskajā praksē vēl nav

kļuvis par ikdienas rutīnu, taču to stingri rekomendē Nacionālais veselības un aprūpes izcilības institūts (NICE, 2014; NICE, 2023).

Smaga hipertrigliceridēmija (tukšā dūšā > 5 mmol/l) ir pankreatīta riska faktors. Jāņem vērā, ka antipsihotisko līdzekļu izraisīta dislipidēmija var attīstīties neatkarīgi no ķermeņa masas pieauguma.

Ja antipsihotiskās terapijas laikā attīstās mērena līdz smaga hiperlipidēmija, vispirms jāapsver medikamenta nomaiņa pret citu antipsihotisko līdzekli, kuram ir mazāka varbūtība izraisīt šo problēmu. Lai gan tā netiek ieteikta kā stratēģija pacientiem ar terapijrezistentu slimību, ir pierādīts, ka klozapīna izraisīta hipertrigliceridēmija mazinās pēc pārejas uz risperidonu. Tas var attiekties arī uz citiem zāļu nomaiņas režīmiem, taču datu ir maz. Aripiprazols un citi D2 daļējie agonisti ir izvēles terapija pacientiem ar iepriekš antipsihotisko līdzekļu izraisītu dislipidēmiju (iespējams izmantot arī lumateperonu un ziprazidonu). Dati liecina, ka aripiprazola pievienošanai pie klozapīna vai olanzapīna var būt labvēlīga ietekme uz plazmas holesterīna un triglicerīdu rādītājiem, kā arī metformīna pievienošana antipsihotiskajai terapijai var uzlabot kopējā holesterīna un triglicerīdu līmeni (Taylor, et al., 2021).

3.3.2. Ortostatiskā hipotensija

Ortostatiskā hipotensija (posturāla hipotensija) ir viena no biežākajām kardiovaskulārajām blakusparādībām pacientiem, kas lieto antipsihotiskos medikamentus un antidepresantus. Ortostatiskā hipotensija parasti parādās akūti, uzsākot sākuma devu, bet ir pacienti, kam tā var būt hroniska problēma. Simptomi parādās kā apdullums, astēnija, galvas sāpes un redzes traucējumi.

Asinsspiediena regulāra uzraudzīšana ir rekomendējama, lai noteiktu ortostatisku hipotensiju, kuras definīcija ir – sistoliskais asinsspiediens krītas par 20 mmHg vai diastoliskais asinsspiediens krītas par 10 mmHg 2 līdz 5 minūšu laikā pēc 5 minūšu atrašanās guļus pozīcijā. Ortostatiskās hipotensijas noteikšana ir būtiska, jo tā pasargā pacientu no sinkopes epizodēm un ar kritienu saistītām traumām. Kā arī ortostatiskās hipotensijas gadījumā pieaug risks koronārām sirds slimībām, sirds mazspējai un ar to saistītiem letāliem iznākumiem (Taylor, et al., 2020). Lēna medikamenta devas titrēšana ir labākā stratēģija, lai izvairītos vai minimizētu ortostatisko hipotensiju.

7. tabula. Antipsihotisko līdzekļu ietekme uz hipotensiju
(adaptēts pēc Taylor, et al., 2020)

Antipsihotiskais medikaments	Hipotensijas risks
Amisulpirīds	–
Aripiprazols	–
Brekspiprazols	–
Kariprazīns	–
Hlorpromazīns	+
Klozapīns	+++
Flupentiksols	+
Flufenazīns	+
Haloperidols	+
Olanzepīns	+
Paliperidons	++

Kvetiapīns	++
Risperidons	++
Sertindols	+++
Sulpirīds	–
Ziprasidons	+
Zuklopentiksols	+
– Ļoti zema ietekme; + zema ietekme; ++ vidēja ietekme; +++ stipra ietekme/bieži sastopama hipotensija	

3.3.3. Hipertensija

Lietojot antipsihotiskos medikamentus, var izšķirt divus mehānismus, kā pacientam var attīstīties hipertensija. Viens no tiem – lēnām, bet stabili pieaug asinsspiediens, kas bieži tiek saistīts ar pieaugošo svaru ārstēšanas laikā. Otrs mehānisms ir saistīts ar neprognozējamu asinsspiediena paaugstināšanos, uzsākot lietot jaunu antipsihotisko medikamentu – parasti strauju asinsspiediena paaugstināšanos novēro, uzsākot medikamenta lietošanu pēc pirmās medikamenta devas līdz vienu mēnesi pēc tam. Ja posturālu hipotensiju saista daudz biežāk ar antipsihotiskiem medikamentiem to antagonisma dēļ pret postsinaptiskiem alfa-1 adrenerģiskiem receptoriem, tad dažiem antipsihotiskiem medikamentiem piemīt arī antagonisma īpašības uz presinaptiskiem alfa-2 adrenerģiskiem receptoriem, kas ierosina paaugstinātu norepinefrīna un vazokonstriktoru izdali, tādējādi potenciāli veicinot asinsspiediena paaugstināšanos. Zīmīgi, ka alfa-1 antagonisti ir gandrīz visi antipsihotiskie medikamenti, savukārt tikai daļa ir alfa-2 antagonisti, tad hipertensija var attīstīties mazam skaitam pacientu. Līdz ar to pacienta individuālie faktori un saistītās slimības šajā gadījumā ir noteicošās.

Antipsihotiskie medikamenti, kam ir augsta afinitāte uz alfa-2 adrenerģiskajiem receptoriem, ir klozapīns, olanzepīns un risperidons, kam piemīt lielākais potenciāls izraisīt hipertensiju.

Neatkarīgi no izrakstītā antipsihotiskā medikamenta ilgtermiņa terapijā ar antipsihotiskiem medikamentiem hipertensija attīstās 30 līdz 40 % pacientu, kas apstiprina to, ka hipertensija ir jāuzrauga kā potenciāla blakus slimība.

Neviens no antipsihotiskiem medikamentiem nav absolūti kontrindicēts pie hipertensijas, bet īpaša uzraudzība ir jāievēro, nozīmējot klozapīnu, kā arī ja pacientam ir kombinēta antipsihotisko medikamentu un antidepresantu terapija.

3.3.4. Antipsihotisko medikamentu ietekme uz EKG. Koriģētā QT (QTc) pagarināšanās

Daudzi psihotropie līdzekļi ir saistīti ar izmaiņām elektrokardiogrammā (EKG), un daži no tiem ir cēloņsakarīgi saistīti ar smagām kambaru aritmijām un pēkšņu kardiālu nāvi. Precīzāk – 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, TdP), kas reizēm ir letāla. Ir aprakstīts, ka TdP risks bija no 0 līdz 19,2 gadījumiem uz 100 000 pacientu gadiem atkarībā no konkrētā antipsihotiskā līdzekļa un pacientu vecuma (Danielsson, et al., 2020). Savukārt pētījums ar pirmās epizodes pacientiem uzrādīja, ka antipsihotisko līdzekļu lietošana izraisīja

skaidru QT intervāla pagarināšanos pēc 2–4 nedēļām (Zhai, et al., 2017). Atsevišķu antipsihotisko medikamentu ietekme uz koriģēto QT intervālu apskatīta 8. tabulā.

8. tabula. Antipsihotisko līdzekļu ietekme uz koriģēto QT intervālu (QTc)
(adaptēts no Taylor, et al., 2021)

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*).

3.4. Pacienta monitorēšana

Katrā kontroles vizītē pacientiem, kuri lieto TAPL vai AAPL, ir jānovērtē svars, vidukļa apkārtmērs, ĶMI, pulss un arteriālais asinsspiediens (Tērauds & Sīle, 2024).

- Uzsākot terapiju un ik pēc sešiem mēnešiem jāvērtē klīniskā asins aina, asins bioķīmija (glikoze tukšā dūšā).
- Ja ir metabolie riska faktori jānosaka HbA1c, asins lipīdu profils.
- Ja tiek nozīmēts APL ar augstu hiperprolaktinēmijas risku, jākontrolē prolaktīns.
- Nepieciešamības gadījumā nozīmē asins bioķīmijā aknu enzīmus, elektrolītus serumā, nieru funkciju rādītājus, vairogdziedzera hormonus, sifilisa serodiagnostiku, urīna toksikoloģiju uz atkarības vielām, vīrusu hepatītu un HIV testus.
- EKG jāveic gadījumos, ja tas norādīts medikamenta aprakstā, ja pacientam vai viņa pirmās pakāpes radiniekiem anamnēzē ir sirdsdarbības traucējumi vai izmaiņas EKG, kā arī ja pacientam ir paaugstināts arteriālais asinsspiediens.

NVD publicētajā algoritmā – skatīt Attēlā nr. 2 – par dinamisko novērošanu pacientiem, kuriem ir šizofrēniskā spektra traucējumi un nozīmēta ārstēšana ar antipsihotiskajiem medikamentiem, noteikta pacientu veselības stāvokļa izvērtēšanas kārtība.

Attēls nr. 2

(avots: NVD, 2021)

Somatisko blakusparādību/ Psihisko simptomu kontrole								
	Asinsspiediens Pulss	Ķermeņa svars Vidukļa apkārtmērs ĶMI	P.A.A. (Leikocītu skaits !)	Asins bioķīmija Glikoze ALAT	Asins lipīdu profils; TG	Prolaktīns	EKG (cQT !)	Psihotisku simptomi (murgi, halucinācijas), garastāvokļa izmaiņas, uzvedības traucējumi
Uzsākot terapiju	x _____	x	x	x	x	x	x	x
Katrā vizītē (vienu reizi mēnesī)	x	x						x
Ik pēc 6 mēnešiem **Pie normas rādītājiem 1x reizi gadā**			x	x	x	x	x	

Speciālistu konsultācijas:
1. Sievietēm reproduktīvā vecumā- ginekologs reizi gadā (pārdomātas grūtniecības plānošanas metodes);
2. Oftalmologa konsultācijas lietojot AP- līdz 40 g.v. vienu reizi divos gados, pēc 40 g.v. reizi gadā.

QTc intervāla pagarinājuma vadības principi un ieteicamā rīcība atbilstoši QTc vērtībām apkopoti 9. un 10. tabulā.

9. tabula. Iegūta QTc intervāla pagarinājuma vadība

QTc intervāls	Rīcība	Konsultācija ar kardiologu / vecāko ārstu
440–500 ms vīriešiem vai **470–500 ms sievietēm**	Apsvērt iespējamā QTc pagarinājumu izraisošā medikamenta devas samazināšanu vai pāreju uz alternatīvu terapiju ar mazāku QTc pagarinājuma risku. Novērst nefarmakoloģiskos riska faktorus. Atkārtot **EKG pēc 1–2 nedēļām**.	**Nekavējoties**, ja QTc pagarinājums saistīts ar neizskaidrotiem kardiāliem simptomiem vai klīniski nav iespējams samazināt/pārtraukt QTc pagarinošo medikamentu.
>500 ms vai QTc **pieaugums >60 ms**	**Pārtraukt QTc pagarinošo medikamentu** un pāriet uz alternatīvu terapiju ar zemāku QTc pagarinājuma risku. Novērst nefarmakoloģiskos riska faktorus. Atkārtot **EKG pēc 1–2 nedēļām vai agrāk**, ja nepieciešams.	**Nekavējoties.**
Saīsinājumi: QTc – koriģētais QT intervāls; EKG – elektrokardiogramma		

10. tabula. Pieeja QTc intervāla pagarinājumam

Medikamentu nozīmēšana, skrīnings un monitorēšana
- Ja iespējams, izvairīties no medikamentiem, kas pagarina QTc intervālu.
- Lietot **mazāko efektīvo devu**.
- Izvairīties no **polifarmācijas**.
- Izvērtēt **kardiovaskulāro risku** un nepieciešamību veikt skrīninga **EKG**.
- Šaubu gadījumā konsultēties ar **kardiologu**.

Izvērtēšana
- Izvērtēt iespējamos **aritmijas simptomus**.
- Identificēt iespējamos **farmakoloģiskos un nefarmakoloģiskos cēloņus**.
- Izvērtēt **kardiovaskulāro risku**.
- Veikt **laboratoriskos izmeklējumus un EKG**; pēc indikācijām apsvērt arī **24 stundu Holtera monitorēšanu un/vai ehokardiogrāfiju**.

Rīcība
- Apsvērt QTc pagarinājumu izraisošā medikamenta **pārtraukšanu vai devas samazināšanu**.
- Koriģēt **nefarmakoloģiskos riska faktorus**.
- Nodrošināt **aktīvu monitorēšanu**.
- Nosūtīt pacientu pie **kardiologa**, ja:
  - QTc ir **>500 ms** vai QTc pieaugums ir **>60 ms**;
  - anamnēzē ir dati, kas liecina par iespējamu **aritmiju**;

○ iepriekš bijis **kardiāls notikums**; ○ QTc pagarinošo medikamentu **nav iespējams pārtraukt vai samazināt tā devu**.
Saīsinājumi: QTc – koriģētais QT intervāls; EKG – elektrokardiogramma

Antipsihotisko medikamentu blakusparādību apkopojums atspoguļots 11. tabulā.

11. tabula. Antipsihotisko medikamentu biežākās blakus parādības
(adaptēts pēc Taylor, et al., 2021)

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							

4. ANTIDEPRESANTI: KLĪNISKIE ASPEKTI KARDIOLOĢIJĀ

Antidepresanti ir heterogēna psihotropo medikamentu grupa, kuras galvenā klīniskā indikācija ir depresīvu traucējumu ārstēšana. To terapeitiskais pielietojums ir plašāks, un atkarībā no konkrētā preparāta reģistrētajām indikācijām antidepresantus lieto arī ģeneralizētas trauksmes, panikas, sociālu fobiju, posttraumatiska stresa sindroma un obsesīvi kompulsīvu traucējumu ārstēšanā. Atsevišķiem preparātiem ir reģistrētas indikācijas arī *bulimia nervosa*, kā arī noteiktu neiropātisku un hronisku sāpju sindromu un fibromialģijas ārstēšanai. Reģistrētās indikācijas ir atkarīgas no konkrētā medikamenta un var atšķirties dažādās valstīs.

Atsaucoties uz mūsdienu izpratni, antidepresantu darbības pamatā ir centrālās nervu sistēmas (CNS) monoamīnu – serotonīna, noradrenalīna un dopamīna – neirotransmisijas modulācija.

4.1. Medikamenti un darbības mehānismi

Antidepresanti pēc to farmakoloģiskās darbības mehānisma iedalāmi vairākās grupās. Klīniskajā praksē biežāk tiek lietoti selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI), serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI), tricikliskie antidepresanti (TCA), kā arī citi antidepresanti ar atšķirīgiem darbības mehānismiem. Galvenās antidepresantu grupas, to medikamenti un darbības mehānismi apkopoti 12. tabulā.

12. tabula. Galvenās antidepresantu grupas, medikamenti un darbības mehānismi

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI)	Pirmās izvēles medikamentu grupa. Pie SSAI pieder: sertralīns, 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.
Serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI)	Pazīstamākie ir venlafaksīns, duloksetīns. SNAI atšķirībā no SSAI bloķē ne tikai serotonīna, bet arī noradrenalīna presinaptiskos membrānas transportsūkņus, tādā veidā paplašinot iedarbības spektru.
Tricikliskie antidepresanti (TCA)	Pazīstamākie ir amitriptilīns, klomipramīns, nortriptilīns, imipramīns. Bloķē noradrenalīna un serotonīna atpakaļsaistīšanu, un tos lieto kā otrās izvēles medikamentus depresijas ārstēšanā (īpaši terapijas rezistentai depresijai).
Monoamīnu oksidāzes inhibitori (MAOI)	Latvijā netiek lietoti. Ir plašs blakusparādību profils, mijiedarbība ar citiem medikamentiem, kā arī nepieciešams ievērot stingras uztura prasības. Ietilpst, piemēram, fenelzīns un maklobemīds. Inhibē monoamīnoksidāzi – enzīmu, kurš šķeļ monoamīnus (serotonīns, dopamīns, noradrenalīns).
Dažādi citi AD	• Dopamīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitors: bupropions; • Noradrenalīna selektīvie atpakaļsaistīšanas inhibitori: reboksetīns un atomoksetīns; • Citi AD ar dažādām darbībām un indikācijām, kā trazodons, tianeptīns, agomelatīns, mirtazapīns, vortioksetīns; • Esketamīns – kombinācijā ar SSAI vai SNAI ir paredzēts pieaugušajiem ar terapeitiski rezistentiem depresīviem traucējumiem, kuriem pašreizējā vidēji smagā vai smagā depresijas epizodē nav bijusi atbildes reakcija uz ārstēšanu ar vismaz diviem dažādiem antidepresantiem.

4.2. Drošuma profils un biežākās blakusparādības

Antidepresantu blakusparādību profils būtiski atšķiras starp farmakoloģiskajām grupām un atsevišķiem medikamentiem. SSAI bieži saistīti ar gastrointestināliem simptomiem, miega traucējumiem, sākotnēju trauksmainību un seksuālu disfunkciju, savukārt SNAI papildus var izraisīt tahikardiju un arteriālā asinsspiediena paaugstināšanos. Tricikliskajiem antidepresantiem raksturīga izteiktāka antiholīnerģiska un sedatīva iedarbība, ortostatiska hipotensija, kā arī sirds vadīšanas un ritma traucējumu risks. Citiem antidepresantiem blakusparādību profils ir atkarīgs no to darbības mehānisma, piemēram, mirtazapīnam biežāk novēro sedāciju un ķermeņa masas pieaugumu, bupropionam bezmiegu un iespējamu asinsspiediena paaugstināšanos, bet trazodonam – sedāciju un hipotensiju.

Drošuma profila izvērtēšanā īpaša nozīme ir pacienta kardiovaskulārajam stāvoklim, blakusslimībām un vienlaikus lietotajiem medikamentiem. TCA kardiovaskulārais drošuma profils kopumā ir nelabvēlīgāks, īpaši pacientiem ar sirds vadīšanas traucējumiem vai aritmiju risku. SSAI parasti raksturīgs labvēlīgāks kardiovaskulārais profils, tomēr jāņem vērā asiņošanas riska palielināšanās kombinācijā ar antiagregantiem, antikoagulantiem vai NSPL (Laporte S, et al., 2017) . SNAI lietošanas laikā nozīmīga ir arteriālā asinsspiediena un sirdsdarbības frekvences kontrole, savukārt agomelatīna terapijā nepieciešama aknu funkcijas rādītāju uzraudzība (Freiesleben SD, et.al., 2015) . Biežākās blakusparādības un būtiskākie drošuma aspekti apkopoti 13. tabulā.

13. tabula. Antidepresantu devas, biežākās blakusparādības un drošuma profils
(apkopots no Tērauds, et al, 2026; Laporte S, et al, 2017; Freiesleben, et al, 2015)

Antidepresantu grupas pārstāvji, terapeitiskas devas	Antidepresantu darbības mehānisms	Biežākās blakusparādības	Drošuma profils
Amitriptilīns 100–300 mg/dienā Klomipramīns 50–200 mg/dienā	TCA (multimodālas darbības receptoru antagonisti, tricikliskas struktūras)	Sausa mute, aizcietējumi, redzes dubultošanās, urīna retence, ortostatiska hipotensija, vadīšanas traucējumi, dažādas aritmijas, sedācija un svara pieaugums, var pastiprināt epileptisku lēkmju risku, vecākiem pacientiem izsaukt deliriozus stāvokļus.	Kontrindicēti t.sk. pie nesen pārciesta miokarda infarkta; smagiem aknu darbības traucējumiem; nedrīkst lietot kombinācijā ar MAO inhibitoriem.
Nortriptilīns 75–200 mg/dienā	Neselektīvs noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitors, TCA	Sausa mute, redzes dubultošanās, aizcietējumi. Mazāk izteikta ir urīna retence un svīšana. Kardioloģisko blakņu biežums līdzīgs ar citiem TCA. Mazāk izteikts sedatīvais efekts un epileptisku lēkmju risks.	
Fluoksetīns 20–60 mg/dienā, Fluvoksamīns 100–200 mg/dienā, Paroksetīns 20–40 (60) mg/dienā,	SSAI – Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori	Nelabums, diareja, trauksmainība vai miega traucējumi, seksuāla disfunkcija. Blaknēm ir pierādīta tendence pirmās nedēļas beigās mazināties. Var palielināt asiņošanas risku.	Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri lieto varfarīnu, ilgstoši lieto nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus.

Citaloprams 20–40 (60) mg/dienā, Escitaloprams 10–20 mg/dienā Sertralīns 50–150 mg/dienā			
Vortioksetīns 10–20 mg/dienā	Multimodāls AD (bloķē serotonīna atpakaļsaistīšanās pumpi, 5HT 1a agonists, 5HT 1b daļējs agonists, 5HT 1d/7 antagonists)	Gremošanas traucējumi, nelabums, aizcietējumi, nemiers, miega traucējumi, iespējama seksuāla disfunkcija.	
Venlafaksīns 75–375 mg/dienā, Duloksetīns 30–60 mg/dienā	SNAI – selektīvie serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitori	Diskomforts vēdera dobumā, nelabums, tahikardija, galvassāpes, miega traucējumi, trauksmainība. Seksuālās disfunkcijas biežums ir līdzīgs kā pie SSAI.	
Reboksetīns (Latvijā nav pieejams) 4–8 mg/dienā	Selektīvs noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitors		
Mirtazapīns 15–60 mg/dienā	Serotonīna (5HT 2a un 2c) un alfa2 noradrenalīna receptoru blokators	Svara pieaugums, miegainība. Retāk sūdzības par tremoru, ortostatisku hipotensiju, sausu muti un aizcietējumiem.	
Bupropions 150–300 mg/dienā	Selektīvs noradrenalīna un dopamīna atpakaļsaistīšanas inhibitors	Sausa mute, aizcietējumi, nelabums, svara zudums, anoreksija, muskuļu sāpes, galvas sāpes, nervozitāte, bezmiegs, sāpes vēderā, svīšana, hipertensija.	
Trazodons 50–300 mg/dienā	Serotonīna 5HT2 antagonists, vāji izteikts serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitors	Sedācija, sausa mute, kustību koordinācijas traucējumi, galvas sāpes, redzes dubultošanās, gremošanas traucējumi – nelabums, vemšana, aizcietējumi; iespējama hipotensija, bradikardija.	
Agomelatīns 25–50 mg/dienā	Melatonīna (M1 un M2) receptoru agonists un serotonīna 2c receptoru antagonists	Reibonis, nelabums, galvas sāpes, reizēm miegainība, gremošanas traucējumi, aknu fermentu paaugstināšanās (jākontrolē ASAT, ALAT terapijas laikā).	Nav piemērots pacientiem ar aknu bojājumu.
Tianeptīns 25–37,5 mg/dienā)	Serotonīnu stabilizējošs AD, glutamāterģiskās sistēmas modulators	Retas – sedācija, galvas sāpes, reibonis, uzsākot terapiju. Iespējami spilgti, neparasti sapņi. Reti gremošanas traucējumi.	Maz mijiedarbību ar citiem medikamentiem. Piemērots gados veciem pacientiem, kardioloģiskiem pacientiem, pacientiem ar seksuālu disfunkciju.

4.3. Kardiovaskulārās blakusparādības

Pacientiem ar psihiskiem traucējumiem kardiovaskulārās slimības ir viens no galvenajiem priekšlaicīgas mirstības cēloņiem (Lambert AM, et.al., 2022). 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.

Šī materiāla mērķis ir sniegt strukturētu aprakstu par antidepresantu kardioloģiskajām blaknēm, nodrošinot apdomātu riska un ieguvumu novērtējumu pirms terapijas uzsākšanas un tās laikā.

4.3.1 Galvenie kardiovaskulārie riski un mehānismi

QTc intervāla pagarināšanās un dzīvībai bīstamas aritmijas

QTc intervāla pagarināšanās ir viens no bīstamākajiem elektrokardiogrāfiskajiem riskiem, jo tas predispionē potenciāli letālai kambaru aritmijai — *Torsades de Pointes* (TdP).

Darbības mehānisms: QTc pagarināšanos galvenokārt izraisa kālija (K^{+}) kanālu (I_{Kr}) blokāde sirds šūnās, kavējot kālija izplūdi no šūnas. Tā rezultātā sirds atslābšanas (repolarizācijas) fāze kļūst ilgāka (ko EKG redz kā pagarinātu QTc intervālu). Kavētās atslābšanas dēļ šūnā priekšlaicīgi ieplūst kalcijs ($Ca^{(2+)}$), izraisot mikro-elektrisko impulsu vēl pirms iepriekšējā cikla beigām. Šis priekšlaicīgais impulss nevienmērīgi atslābušā miokardā var izraisīt bīstamu, haotisku kambaru tahikardiju (TdP), kas spēj pāriet sirds apstāšanās brīdī.

Antidepresantu profils:

SSAI: Citaloprams un escitaloprams uzrāda devas atkarīgu QTc pagarināšanos. Attiecīgi citaloprama devas, kas pārsniedz 20 mg/dienā gados vecākiem pacientiem (>65 g.) vai 40 mg/dienā vispārējā populācijā, ir saistītas ar paaugstinātu TdP un pēkšņas kardiālas nāves risku un nav ieteicamas. Pārējie SSAI, piemēram, sertralīns, fluoksetīns, paroksetīns, terapeitiskās devās nerada būtisku QTc pagarināšanos.

TCA: uzrāda mērenu līdz izteiktu QTc pagarināšanos par 10–20 ms jau terapeitiskās devās. Papildus tie inhibē arī nātrija kanālus (I_{Na}), palielinot vadīšanas traucējumu un pilnas atrioventrikulāras blokādes risku.

Citas klases: bupropions, mirtazapīns, vortioksetīns un agomelatīns terapeitiskās devās uzrāda minimālu vai neesošu ietekmi uz QTc intervālu.

Autonomā disfunkcija: tahikardija, bradikardija un asinsspiediena izmaiņas

Antidepresanti ietekmē centrālos un perifēros muskarīna, alfa-1 adrenoreceptorus un monoamīnu pārvadātājus un tādā veidā var izraisīt tahikardiju un hipertensiju. Selektīvie serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI) (piemēram, venlafaksīns un duloksetīns) un TCA novērš noradrenalīna atpakaļsaistīšanos, kas var izraisīt no devas atkarīgu pulsa paātrināšanos (sinusa tahikardiju) un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanos (Taylor, D. et.al., 2020).

Papildus tam antidepresanti var izraisīt bradikardiju un ortostatisku hipotensiju. Medikamenti ar izteiktu alfa-1 adrenoreceptoru antagonistu un antiholīnerģisko darbību

(īpaši TCA) bieži izraisa ortostatisku hipotensiju, līdz pat 20 % pacientu, palielinot kritienu un ģīboņu (sinkopes) risku. Savukārt atsevišķiem SSAI (fluoksetīnam, citalopramam un fluvoksamīnam) atsevišķos gadījumos novēro bradikardiju pastiprinātas vagālās ietekmes dēļ (Taylor, D. et.al., 2020).

Asiņošanas riska palielināšanās (hemostāzes novirzes)

Serotonīns ir nozīmīgs trombocītu agregācijā un asinsvadu sašaurināšanās nodrošināšanā pēc asinsvadu traumas. Medikamenti ar spēcīgu serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibīciju (SSAI, SNAI, klomipramīns) bloķē serotonīna transportētāju uz trombocītu virsmas, samazinot serotonīna krājumus trombocītos un traucējot trombu veidošanos. Klīniski tas izpaužas kā recēšanas traucējumi (Taylor, D. M, et.al. 2025). Pacientiem, kas lieto serotonīnsistēmas ietekmējošus antidepresantus, palielinās jebkādas asiņošanas relatīvais risks par aptuveni 1,4 reizēm. Būtiskākie riski ir kuņģa-zarnu trakta (KZT) asiņošana (Andrade C, et al. 2010), intrakraniāla asiņošana un perioperatīva/dzemdību asiņošana (Renoux C, et al., 2017). Jāņem vērā, ka asiņošanas risks būtiski pieaug (pat divkāršojas vai trīskāršojas), ja serotonīnerģiskos antidepresantus lieto kombinācijā ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), aspirīnu, klopidogrelu vai perorālajiem antikoagulantiem (varfarīnu, tiešas darbības perorāliem antikoagulantiem). Šādos gadījumos KZT aizsardzībai ieteicams pievienot protonu sūkņa inhibitorus (PSI).

Hiponatriēmija

Antidepresantu izraisīta hiponatriēmija ir potenciāli smaga un dzīvību apdraudoša blakusparādība, kas saistīta ar palielinātu mirstību visu smaguma pakāpju gadījumos. Tā skar aptuveni 1 no 300 antidepresantu lietotājiem (vispārējā populācijā risks ir 1 no 1600) (Gandhi S, et al., 2017). Hiponatriēmijas attīstība biežāk vērojama pirmajās 30 dienās (īpaši pirmajās 4 nedēļās) pēc terapijas uzsākšanas (Taylor, D. M. et.al., 2025) Pēc 3–6 mēnešiem risks samazinās līdz vispārējās populācijas līmenim, tādēļ ilgstošas terapijas laikā attīstītai hiponatriēmijai jāmeklē citi cēloņi.

Antidepresantu izraisītas hiponatriēmijas patofizioloģija galvenokārt tiek skaidrota ar neadekvātas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindromu (SIADH – *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*). SIADH rodas no pārmērīgas antidiurētiskā hormona (ADH) sekrēcijas vai patoloģiski pastiprinātas nieru jutības pret ADH, kas izraisa palielinātu ūdens reabsorbciju un tam sekojošu hiponatriēmiju (Capinha, M et.al., 2025).

Pētījumi liecina, ka antidepresanti, īpaši SSAI un SNAI, var modulēt centrālās neiromediatoru sistēmas, iespējams, izraisot netiešu ADH sekrēcijas stimulāciju vai tās fizioloģiskās aktivitātes pastiprināšanos, tādējādi palielinot SIADH attīstības risku.

SSAI un SNAI pastiprina serotonīnerģisko neiromediāciju, bloķējot serotonīna (5-HT) atpakaļsaisti, kas izraisa hipotalāma 5-HT2 receptoru aktivāciju un sekojošu ADH sekrēcijas stimulāciju. Papildus šim kopīgajam mehānismam SNAI atstāj noradrenerģisku ietekmi, selektīvi bloķējot noradrenalīna transporteri (NET), kas vēl vairāk modulē ADH izdalīšanos pa atsevišķiem ceļiem (Capinha, M et.al., 2025).

Šīs farmakoloģiskās darbības kopā paaugstina SIADH risku. Jāatzīmē, ka ar antidepresantiem saistītā hiponatriēmija nav atkarīga no devas lieluma, un augsta riska

grupās ietilpst gados vecāki pacienti, kā arī tie, kuri vienlaikus lieto diurētiskos līdzekļus vai angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitorus (AKEI).

Augstāks hiponatriēmijas attīstības risks piemīt selektīvajiem serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI: venlafaksīnam, duloksetīnam) un selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI: sertralīnam, paroksetīnam, fluoksetīnam, citalopramam, escitalopramam, fluvoksamīnam). Vidējs riska līmenis ar spēcīgu pierādījumu bāzi raksturīgs tricikliskajiem antidepresantiem (TCA). Savukārt zems hiponatriēmijas risks novērojams noradrenerģiskajiem un specifiskajiem serotonīnerģiskajiem antidepresantiem (mirtazapīnam), trazodonam, bupropionam, agomelatīnam (Taylor, D. M. et.al., 2025).

Vērtējot pacientu individuālo bīstamību, par nozīmīgu riska faktoru tiek uzskatīts vecums (gados vecāki cilvēki, īpaši sievietes), kā arī zems ķermeņa svars, pazemināts bāzes nātrija līmenis vai hiponatriēmija anamnēzē un samazināta nieru funkcija (< 50 ml/min). Papildu bīstamību rada polifarmācija ar citām zālēm, kas samazina nātrija līmeni plazmā, piemēram, tiazīdu diurētiķiem, nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), antipsihotiskajiem līdzekļiem, karbamazepīnu, AKE inhibitoriem, kalcija antagonistiem un caurejas līdzekļiem (Taylor, D. M. et.al., 2025).

4.3.2. Kardioloģiskie pacienti un stāvoklis pēc miokarda infarkta (MI)

Pacientiem ar esošu koronāro sirds slimību, sirds mazspēju vai nesenu miokarda infarktu antidepresanta izvēlei jābūt īpaši pārdomātai. Pēc literatūras datiem izvēles preparāts ir SSAI grupas preparāts sertralīns. Pētījumi liecina, ka sertralīnam nav būtiskas ietekmes uz QTc, asinsspiedienu vai sirds ritmu, kā arī novērota mirstības un atkārtotu kardiovaskulāru notikumu samazināšanās (Glassman AH et.al., 2002).

Citu antidepresantu lietošana pacientiem ar koronāru sirds slimību: TCA un trazodons ir kontrindicēti vai stingri nav ieteicami akūtā MI fāzē un smagas sirds mazspējas gadījumā vadīšanas traucējumu, aritmiju un hipotensijas riska dēļ. SNAI (venlafaksīns, duloksetīns) jālieto piesardzīgi pacientiem ar nekontrolētu arteriālu hipertensiju vai izteiktu tahikardiju. Citaloprams un escitaloprams prasa piesardzību un EKG kontroli pacientiem ar sirds mazspēju, bradikardiju vai nekompensētu elektrolītu disbalansu (hipokaliēmiju, hipomagnēmiju) (Taylor, D. M., et.al.2025).

Būtiskākie antidepresantu kardiovaskulārā drošuma aspekti, tostarp ietekme uz sirdsdarbības frekvenci, QTc intervālu, arteriālo asinsspiedienu, aritmiju un asiņošanas risku, apkopoti 14. tabulā.

14. tabula. Antidepresantu kardiovaskulāro blakusparādību un drošuma profils
(modificēts no Taylor, et al.; 2025)

Leģenda: − nav zināmas ietekmes / nav konstatēts; + zema ietekme; ++ vidēja ietekme; +++ augsta ietekme; nav datu / tukšs lauks – sākotnējā tabulā informācija nav norādīta

A. 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 MI	Piesardzība pēc nesena MI vai nekompensētas SM		Izvēles medikaments pēc MI	Piesardzība akūta MI vai SM gadījumā	Piesardzīgi kardioloģiskiem pacientiem	Piesardzīgi

B. SNAI un tricikliskie antidepresanti				
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

4.4. Pacienta monitorēšana

Psihotropās terapijas drošību un efektivitāti nosaka savlaicīga kardiovaskulāro risku atpazīšana un mērķtiecīga blakusparādību profilakse. Sirds un asinsvadu sistēmas, hemostāzes un elektrolītu izmaiņas var nopietni ietekmēt pacienta veselību un terapijas līdzestību. Tāpēc klīniskajā praksē tiek izmantots strukturēts vadības modelis, kas apvieno rūpīgu bāzes stāvokļa izvērtēšanu pirms zāļu nozīmēšanas, dinamisku novērošanu terapijas laikā un pakāpenisku rīcības taktiku atkarībā no simptomu un rādītāju smaguma.

Kardioloģisko blakusparādību (QTc pagarināšanās, ortostāzes, hipertensijas, ritma traucējumu, asiņošanas un hiponatriēmijas) vadība balstās uz strukturētu trīs posmu modeli:

1. Bāzes novērtējums (pirms terapijas): Kardiovaskulārā riska faktoru apzināšana, asinsspiediena un pulsa mērīšana, kā arī 12 novadījumu EKG un laboratorisko analīžu (Na+, K+, Mg2+, aknu/nieru funkcijas) veikšana pirms medikamentu nozīmēšanas augstāka riska grupām. Izvēlēties konkrētajam pacientam drošāko antidepresantu un izvairīties no nepamatotas polifarmācijas.

2. Dinamiskā novērošana (terapijas laikā): EKG un analīžu kontrole 1–2 nedēļas pēc devas palielināšanas vai mērķa devas sasniegšanas, kā arī regulāra pacienta izvaicāšana par sirdsklauvēm, reiboņiem, nespēku, gaitas traucējumiem vai neparastiem zilumiem.

3. Lēmumu pieņemšana un taktika: Izvērtējot rādītāju un simptomu smagumu, tiek pieņemts lēmums par plānveida novērošanas turpināšanu, nemedicīnisku pasākumu veikšanu, devas samazināšanu, elektrolītu korekciju, profilaktisku medikamentu pievienošanu (piemēram, PSI) vai savlaicīgu medikamenta nomaiņu (*early switching*). Dzīvību apdraudošu noviržu vai akūtu komplikāciju gadījumā medikamenta lietošana tiek pārtraukta un tiek piesaistīti kardiologi vai NMPD.

4.4.1 Antidepresantu ietekme uz koriģēto QT intervālu

Antidepresantu izraisītas QTc intervāla izmaiņas ir saistītas ar konkrētā medikamenta farmakodinamiskajām īpašībām, lietoto devu, vienlaikus lietotiem QTc pagarinošiem vai zāļu metabolismu ietekmējošiem preparātiem, kā arī pacienta kardiovaskulāro un metabolisko riska profilu. Klīniski nozīmīgāks QTc pagarinājums aprakstīts, lietojot tricikliskos antidepresantus, citalopramu un escitalopramu, īpaši lielākās devās un kombinācijā ar citiem predisponējošiem faktoriem. Pie riska faktoriem pieskaita elektrolītu līdzsvara traucējumus, bradikardiju, strukturālu sirds slimību, nieru vai aknu funkcijas traucējumus, lielāku vecumu, sieviešu dzimumu un vienlaicīgu citu QTc pagarinošu medikamentu lietošanu (Bueno et al., 2025). Antidepresantu ietekme uz QTc intervālu apkopota 15. tabulā.

15. tabula. Antidepresantu ietekme uz koriģēto QT intervālu
(adaptēts pēc Funk et al., 2013; Jasiak & Bostwick, 2014; van Noord et al., 2009)

Nav zināmas ietekmes	Zema ietekme	Vidēja ietekme	Augsta ietekme	Nezināma ietekme
Paroksetīns[a]	Fluoksetīns[a]	Citaloprams	–	–
Fluvoksamīns[a]	Venlafaksīns	Escitaloprams	–	–

Sertralīns[a]	Bupropions	Klomipramīns	–	–
	Duloksetīns	Trimipramīns	–	–
	Mirtazapīns	Nortriptilīns	–	–
	Amitriptilīns	Imipramīns	–	–
	Trazodons		–	–

🟥 **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 zināmas 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*).
[a] **CYP450 inhibitors – var palielināt QTc pagarināšanās risku, ja tiek lietots kombinācijā ar citām QTc intervālu pagarinošām zālēm.**

QTc intervāla izvērtēšana ir īpaši nozīmīga pacientiem ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku un vienlaicīgu vairāku QTc intervālu pagarinošu medikamentu lietošanu. Ja QTc ir >440 ms vīriešiem vai >470 ms sievietēm, bet <500 ms, jāapsver QTc pagarinājumu izraisošā medikamenta devas samazināšana vai pāreja uz terapiju ar zemāku QTc pagarinājuma risku, vienlaikus koriģējot modificējamos riska faktorus un atkārtojot EKG. Ja QTc pārsniedz 500 ms vai palielinās par >60 ms salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību, nepieciešama izraisošā medikamenta pārtraukšana vai nomaiņa un steidzama kardiologa izvērtēšana (Lambiase et al., 2019; Bueno et al., 2025). QTc intervāla pagarinājuma vadības principi un ieteicamā rīcība atbilstoši QTc vērtībām apkopoti 16. un 17. tabulā.

16. tabula. Iegūta QTc intervāla pagarinājuma vadība

QTc intervāls	Rīcība	Konsultācija ar kardiologu / vecāko ārstu
440–500 ms vīriešiem vai **470–500 ms sievietēm**	Apsvērt iespējamā QTc pagarinājumu izraisošā medikamenta devas samazināšanu vai pāreju uz alternatīvu terapiju ar mazāku QTc pagarinājuma risku. Novērst nefarmakoloģiskos riska faktorus. Atkārtot **EKG pēc 1–2 nedēļām**.	**Nekavējoties**, ja QTc pagarinājums saistīts ar neizskaidrotiem kardiāliem simptomiem vai klīniski nav iespējams samazināt/pārtraukt QTc pagarinošo medikamentu.
>500 ms vai QTc **pieaugums >60 ms**	**Pārtraukt QTc pagarinošo medikamentu** un pāriet uz alternatīvu terapiju ar zemāku QTc pagarinājuma risku. Novērst nefarmakoloģiskos riska faktorus. Atkārtot **EKG pēc 1–2 nedēļām vai agrāk**, ja nepieciešams.	**Nekavējoties.**

Saīsinājumi: QTc – koriģētais QT intervāls; EKG – elektrokardiogramma

17. tabula. Pieeja QTc intervāla pagarinājumam

Medikamentu nozīmēšana, skrīnings un monitorēšana
- Ja iespējams, izvairīties no medikamentiem, kas pagarina QTc intervālu.
- Lietot **mazāko efektīvo devu**.
- Izvairīties no **polifarmācijas**.
- Izvērtēt **kardiovaskulāro risku** un nepieciešamību veikt skrīninga **EKG**.
- Šaubu gadījumā konsultēties ar **kardiologu**.

Izvērtēšana
- Izvērtēt iespējamos **aritmijas simptomus**.
- Identificēt iespējamos **farmakoloģiskos un nefarmakoloģiskos cēloņus**.

• Izvērtēt **kardiovaskulāro risku**. • Veikt **laboratoriskos izmeklējumus un EKG**; pēc indikācijām apsvērt arī **24 stundu Holtera monitorēšanu un/vai ehokardiogrāfiju**. **Rīcība** • Apsvērt QTc pagarinājumu izraisošā medikamenta **pārtraukšanu vai devas samazināšanu**. • Koriģēt **nefarmakoloģiskos riska faktorus**. • Nodrošināt **aktīvu monitorēšanu**. • Nosūtīt pacientu pie **kardiologa**, ja: o QTc ir **>500 ms** vai QTc pieaugums ir **>60 ms**; o anamnēzē ir dati, kas liecina par iespējamu **aritmiju**; o iepriekš bijis **kardiāls notikums**; o QTc pagarinošo medikamentu **nav iespējams pārtraukt vai samazināt tā devu**.
Saīsinājumi: QTc – koriģētais QT intervāls; EKG – elektrokardiogramma

4.4.2 Antidepresantu ietekme uz sinusa tahikardiju un blaknes vadīšana

Sinusa tahikardija (miera sirdsdarbības frekvence >100 sitieni minūtē) ir viena no biežāk novērotajām kardiovaskulārajām blakusparādībām antidepresantu terapijas laikā. Sirdsdarbības paātrināšanās var mazināt pacienta terapijas līdzestību, izraisīt subjektīvu diskomfortu (sirdsklauves, trauksmi, nespēku) un palielināt miokarda skābekļa patēriņu, kas ir īpaši bīstami pacientiem ar jau esošu koronāro sirds slimību vai sirds mazspēju.

Izteiktāk tahikardiju izraisa tricikliskie antidepresanti (piemēram, amitriptilīns, imipramīns, klomipramīns, dosulepīns, doksepīns). Šie medikamenti miera stāvoklī ļoti bieži izsauc izteiktu un noturīgu sirdsdarbības paātrināšanos (bieži pārsniedzot 100–120 x/min) (Warrington SJ, et al., 1989).

Selektīvajiem serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistes inhibitoriem (piemēram, venlafaksīns un duloksetīns), bupropionam, kā arī atsevišķiem SSAI (paroksetīns un fluoksetīns) ir vidējs risks izraisīt sirdsdarbības paātrināšanos, šiem medikamentiem pulsa pieaugums bieži ir saistīts ar lietoto devu.

Mazāka ietekme uz sirds frekvenci ir sertralīnam, agomelatīnam, mirtazapīnam, vortioksetīnam un fluvoksamīnam. Šie medikamenti miera pulsu praktiski neietekmē un ir salīdzinoši drošāka izvēle pacientiem ar noslieci uz tahikardiju vai esošām sirds slimībām (Taylor, D. M., et.al., 2025; Taylor, D., et.al., 2020). Sīkāku apskatu par dažādu antidepresantu iespējamību izraisīt tahikardiju skatīt 18. tabulā.

Sinusa tahikardijas riska vadība balstās uz miera pulsa bāzes mērījumu un EKG veikšanu pirms TCA vai augstu SNAI devu nozīmēšanas, kā arī regulāru pulsa kontroli terapijas laikā. Pirms lēmuma pieņemšanas ir svarīgi izslēgt citus tahikardijas cēloņus, piemēram, trauksmi, drudzi, dehidratāciju, anēmiju vai pārmērīgu kofeīna lietošanu.

Mērenas tahikardijas gadījumā tiek izvērtēta devas samazināšana vai pāreja uz sirds frekvenci neietekmējošiem medikamentiem (piemēram, sertralīnu, mirtazapīnu vai agomelatīnu). Ja atbildīgo medikamentu nav iespējams atcelt un pulss izraisa klīnisku diskomfortu, var apsvērt beta-blokatoru pievienošanu. Noturīgas vai smagas tahikardijas gadījumā (>120 x/min) nepieciešama steidzama kardiologa konsultācija (Taylor, D. M., et.al., 2025; Taylor, D., et.al., 2020). Sīkāk par pieeju sinusa tahikardijas pārvaldībai un monitoringam skatīt 19. tabulā.

18. tabula. Antidepresantu ietekme uz sinusa tahikardiju
(adaptēts pēc Taylor, D. M., et.al.2025; Androshchuk, V., et.al.2025; Taylor, D. Et.al., 2020)

🟩 Zema ietekme	🟧 Vidēja ietekme	🟥 Augsta ietekme	Nezināma ietekme
Agomelatīns	Bupropions	Amitriptilīns	Milnaciprāns
Citaloprams	Duloksetīns	Klomipramīns	–
Escitaloprams	Fluoksetīns	Dosulepīns	–
Fluvoksamīns	Paroksetīns	Doksepīns	–
Mirtazapīns	Tianeptīns	Imipramīns	–
Sertralīns	Trazodons	Lofepramīns	–
Vortioksetīns	Venlafaksīns	Nortriptilīns	–
–	–	Trimipramīns	–

🟩 Zema ietekme – nav novērota klīniski nozīmīga miera sirdsdarbības frekvences paātrināšanās.
🟧 Vidēja ietekme – mērena miera pulsa paātrināšanās (noradrenalīna atpakaļsaistes inhibīcijas dēļ vai kā kompensators mehānisms).
🟥 Augsta ietekme – izteikta sinusa tahikardija (>100–120 x/min) miera stāvoklī spēcīga antiholīnerģiskā (M1 receptoru blokādes) efekta dēļ.

19. tabula. Pieeja sinusa tahikardijas pārvaldībai un monitoringam
(adaptēts pēc Taylor, D. M., et.al., 2025;Taylor, D. et.al., 2020)

Posms	Rīcība un rekomendācijas
Medikamentu nozīmēšana, skrīnings un monitorēšana	• Novērtēt miera sirdsdarbības frekvenci un veikt bāzes EKG pacientiem, kuriem plānots nozīmēt TCA vai augstas devas SNAI. • Izvairīties no TCA lietošanas pacientiem ar smagu sirds slimību, aritmijām vai sirds mazspēju. • Lietot mazāko efektīvo devu un nodrošināt pakāpenisku devas palielināšanu. • Kontrolēt pulsu miera stāvoklī katrā vizītē devas titrēšanas laikā.
Izvērtēšana	• Izvērtēt sirdsklauvju simptomus, spiediena sajūtu krūtīs, slodzes tolerances samazināšanos vai elpas trūkumu. • Izslēgt citus tahikardijas cēloņus (drudzis, dehidratācija, anēmija, trauksme, vairogdziedzera hiperfunkcija, kofeīna patēriņš). • Veikt 12 novadījumu EKG, lai apstiprinātu sinusa tahikardiju un izslēgtu citas aritmijas vai vadīšanas traucējumus (QRS/QTc pagarināšanos).
Rīcība	• **Devas korekcija:** Samazināt atbildīgā medikamenta devu vai pāriet uz antidepresantu bez ietekmes uz pulsu (piem., sertralīnu, mirtazapīnu, agomelatīnu). • **Simptomātiska terapija:** Ja tahikardija izraisa subjektīvu diskomfortu un medikamentu nevar atcelt, apsvērt beta-blokatora (piem., bisoprolola) pievienošanu. • **Nosūtīt pie kardiologa, ja:** - pulss miera stāvoklī pastāvīgi pārsniedz >120x/min; - tahikardiju pavada krūšu sāpes, sinkope vai elpas trūkums; - EKG uzrāda jaunu aritmiju, QRS paplašināšanos vai QTc pagarināšanos.

4.4.3. Antidepresantu ietekme uz bradikardiju un blaknes vadīšana

Sinusa bradikardija (miera sirdsdarbības frekvence <60 sitieni minūtē) ir kardioloģiska blakusparādība, ko novēro atsevišķu antidepresantu terapijas laikā. Izteikta sirdsdarbības palēninašanās var samazināt sirds minūtes tilpumu, radot smadzeņu un citu orgānu hipoperfūziju, kas izpaužas kā nogurums, galvas reiboņi, slodzes nepanesība, presinkope vai ģībonis (sinkope).

Biežāk bradikardiju izraisa atsevišķi selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI, īpaši citaloprams, escitaloprams un fluoksetīns) (Joshaghani N et.al., 2025),

fluvoksamīns, kā arī trazodons. Šie medikamenti var palēnināt sirdsdarbību miera stāvoklī centrālas vai perifēras vagālās ietekmes pastiprināšanās dēļ. Bradikardiju parasti neizraisa sertralīns, agomelatīns, mirtazapīns, bupropions, venlafaksīns, duloksetīns, kā arī visi tricikliskie antidepresanti (TCA, kas savas antiholīnerģiskās darbības dēļ izraisa tahikardiju, nevis bradikardiju). Sīkāku apskatu par dažādu antidepresantu iespējamību izraisīt bradikardiju skatīt 20. tabulā.

Sinusa bradikardijas vadība balstās uz bāzes pulsa un EKG novērtējumu pirms SSAI (īpaši citaloprama vai escitaloprama) nozīmēšanas pacientiem ar zināmu sirds vadīšanas sistēmas patoloģiju vai palēninātu sirdsdarbību. Ir svarīgi izvairīties no bradikardiju izraisošu medikamentu kombinēšanas (piemēram, SSAI kopā ar beta-blokatoriem, verapamilu vai diltiazēmu).

Izvērtēšanas fāzē nepieciešams veikt 12 novadījumu EKG, lai apstiprinātu sinusa bradikardiju un izslēgtu atrioventrikulārās (AV) blokādes vai sinusa mezgla disfunkciju, kā arī novērstu citus cēloņus (piemēram, hipotireozi vai hipotermiju).

Ja pulss miera stāvoklī samazinās <50 sitieniem minūtē vai pacientam attīstās klīniski simptomi (reibonis, slodzes nepanesība, sinkope), tiek samazināta SSAI deva vai medikaments tiek nomainīts pret bradikardijas ziņā neitrālu antidepresantu (piemēram, sertralīnu vai mirtazapīnu). Noturīgas simptomātiskas bradikardijas vai EKG konstatētu vadīšanas traucējumu (AV blokāžu) gadījumā nepieciešama kardiologa konsultācija (Taylor, D., et.al., 2020). Sīkāk par pieeju bradikardijas pārvaldībai un monitoringam skatīt 21. tabulā.

20. tabula. Antidepresantu ietekme uz bradikardiju
(adaptēts pēc Taylor, D. M., et.al., 2025; Androshchuk, V., et.al., 2025; Taylor, D. Et.al., 2021)

🟩 **Zema ietekme**	🟧 **Vidēja ietekme**	🟥 **Augsta ietekme**	**Nezināma ietekme**
Agomelatīns	Citaloprams	–	Milnaciprāns
Amitriptilīns	Escitaloprams	–	Vortioksetīns
Bupropions	Fluoksetīns	–	–
Doksepīns	Fluvoksamīns	–	–
Duloksetīns	Trazodons	–	–
Imipramīns	–	–	–
Klomipramīns	–	–	–
Mirtazapīns	–	–	–
Paroksetīns	–	–	–
Sertralīns	–	–	–
Venlafaksīns	–	–	–

🟩 **Zema ietekme** – medikamenti neizraisa miera sirdsdarbības frekvences palēnināšanos (biežāk izraisa neitrālu ietekmi vai tahikardiju).
🟧 **Vidēja ietekme** – atsevišķos gadījumos var izsaukt miera pulsa palēnināšanos (bradikardiju <60 x/min) centrālas vai perifēras vagālās tonusa pastiprināšanās dēļ.
🟥 **Augsta ietekme** – terapeitiskās devās smagu sinusa bradikardiju kā tiešu pirmo blakni parasti nenovēro (sarkanais līmenis attiecas uz pārdozēšanas situācijām vai atrioventrikulārām blokādēm).

21. tabula. Pieeja sinusa bradikardijas pārvaldībai un monitoringam *(adaptēts pēc Taylor, D. et.al., 2021)*	
Posms	**Rīcība un rekomendācijas**
Medikamentu nozīmēšana, skrīnings un monitorēšana	• Bāzes EKG kontrole pirms SSAI (citaloprama, escitaloprama) nozīmēšanas ar zināmu sirds vadīšanas sistēmas patoloģiju vai palēninātu sirdsdarbību. • Izvairīties no vairāku bradikardiju izraisošu medikamentu kombinēšanas (piem., SSAI kopā ar beta-blokatoriem vai verapamilu/diltiazēmu). • Lietot mazāko efektīvo devu.
Izvērtēšana	• Identificēt simptomus: izteikts nogurums, reibonis, slodzes nepanesība, presinkope vai sinkope. • Izvairīties no kombinācijas ar citiem bradikardiju izraisošiem medikamentiem. • Veikt 12 novadījumu EKG, lai precīzi novērtētu sirdsdarbības frekvenci un izslēgtu atrioventrikulārās blokādes vai sinusa mezgla disfunkciju.
Rīcība	• Ja pulss <50 x/min ar simptomiem, samazināt SSAI devu vai nomainīt medikamentu. • **Nefarmakoloģisko cēloņu novēršana:** Izslēgt hipotermiju vai hipotireozi. • **Nosūtīt pie kardiologa, ja:** - Sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī ir < 50 x/min ar piesaistītiem simptomiem (reibonis, sinkope); - EKG tiek konstatēta 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulāra blokāde; - Bradikardiju nav iespējams koriģēt ar psihotropā medikamenta devas samazināšanu. - Kardiologa konsultācija, ja pulss ir <50 x/min, ir atrioventrikulāra blokāde vai saglabājas sinkopes.

4.4.4. Antidepresantu ietekme uz arteriālo hipertensiju un blaknes vadīšana

Arteriālā hipertensija vai nozīmīga asinsspiediena paaugstināšanās ir klīniski būtiska kardiovaskulārā blakusparādība, ko novēro atsevišķu antidepresantu grupu terapijas laikā. Asinsspiediena pieaugums var attīstīties gan pacientiem ar iepriekš normālu asinsspiedienu, gan pasliktināt kontroli tiem, kuriem jau ir diagnosticēta arteriālā hipertensija, tādējādi palielinot ilgtermiņa kardiovaskulāro notikumu un mērķorgānu bojājumu risku.

Biežāk hipertensiju izraisa selektīvie serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistes inhibitori (SNAI), īpaši venlafaksīns augstās devās (pārsniedzot 225 mg dienā) (Thase M.E., 1998), kur asinsspiediena paaugstināšanos novēro līdz pat 10–13% pacientu. Būtisks risks pastāv arī, lietojot monoamīnoksidāzes inhibitorus (MAOI) mijiedarbībā ar tiramīnu bagātu uzturu (hipertensīvā krīze) (Calvi A., et.al., 2021).

Mēreni asinsspiedienu paaugstina SNAI medikamenti zemākās/vidējās devās (venlafaksīns ≤ 225mg/d, duloksetīns), bupropions un reboksetīns. Šīm zālēm asinsspiediena pieaugumam ir izteikti no devas atkarīgs raksturs.

Mazāka ietekme uz arteriālu hipertensiju ir selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI: sertralīns, citaloprams, escitaloprams, fluoksetīns, paroksetīns, fluvoksamīns) (Zhong Z, et.al., 2017), kā arī agomelatīnam, mirtazapīnam, trazodonam un vortioksetīnam. Šie medikamenti miera asinsspiedienu terapeitiskās devās praktiski nepalielina (Taylor, D. M., et.al, .2025; Calvi A. et.al., 2021). Sīkāku apskatu par dažādu antidepresantu iespējamību izraisīt arteriālu hipertensiju skatīt 22. tabulā.

Arteriālās hipertensijas vadība balstās uz bāzes asinsspiediena mērījumu veikšanu pirms SNAI vai bupropiona nozīmēšanas, kā arī regulāru asinsspiediena kontroli ik pēc 1–2 nedēļām devas titrēšanas fāzē un vēlāk reizi 3–6 mēnešos. Svarīgi izvairīties no SNAI nozīmēšanas pacientiem ar nekontrolētu arteriālu hipertensiju. Pirms lēmuma pieņemšanas nepieciešams izslēgt citus spiediena pieauguma cēloņus (piemēram, sāpes, trauksmi, kofeīnu vai vienlaicīgu NSPL lietošanu).

Mērena asinsspiediena pieauguma gadījumā tiek samazināta medikamenta deva, sākta nemedicīniska korekcija vai veikta savlaicīga medikamenta nomaiņa uz asinsspiedienu neietekmējošu antidepresantu (mirtazapīnu, agomelatīnu). Ja asinsspiediens paliek paaugstināts, tiek saskaņota antihipertensīvās terapijas pievienošana vai korekcija ar ģimenes ārstu. Hipertensīvās krīzes gadījumā (≥ 180/110 mmHg) vai parādoties mērķorgānu bojājumu pazīmēm (krūšu sāpēm, neiroloģiskiem traucējumiem), medikaments tiek pārtraukts un nodrošināta steidzama kardiologa konsultācija vai NMP izsaukšana (Taylor, D. Et.al., 2021). Sīkak par pieeju arterialās hipertensijas pārvaldībai un monitoringam skatīt 23. tabulā.

22. tabula. Antidepresantu ietekme uz arteriālo hipertensiju
(adaptēts pēc Taylor, D. M., et.al., 2025; Androshchuk, V., et.al., 2025)

🟩 **Zema ietekme**	🟧 **Vidēja ietekme**	🟥 **Augsta ietekme**	**Nezināma ietekme**
Agomelatīns	Bupropions	Venlafaksīns (devā >225 mg/d)	Milnaciprāns
Citaloprams	Duloksetīns	–	–
Escitaloprams	Venlafaksīns (devā <225 mg/d)	–	–
Fluoksetīns	Reboksetīns	–	–
Fluvoksamīns	MAOI (ar tiramīnu)	–	–
Mirtazapīns	–	–	–
Paroksetīns	–	–	–
Sertralīns	–	–	–
Trazodons	–	–	–
Vortioksetīns	–	–	–

🟩 **Zema ietekme** – nav novērota klīniski nozīmīga miera arteriālā spiediena paaugstināšanās terapeitiskajās devās.
🟧 **Vidēja ietekme** – devas atkarīga sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanās noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibīcijas dēļ (nepieciešama asinsspiediena kontrole).
🟥 **Augsta ietekme** – izteikta, no devas atkarīga asinsspiediena paaugstināšanās (piemēram, venlafaksīnam pie devām >225 mg/d hipertensiju novēro līdz 10–13 % pacientu).

23. tabula. Pieeja arteriālās hipertensijas pārvaldībai un monitoringam
(adaptēts pēc Taylor, D. M., et.al. 2025; Taylor, D. et.al., 2021)

Posms	**Rīcība un rekomendācijas**
Medikamentu nozīmēšana, skrīnings un monitorēšana	• Bāzes asinsspiediena noteikšana pirms SNAI (venlafaksīna, duloksetīna) vai bupropiona nozīmēšanas. • Izvairīties no SNAI nozīmēšanas pacientiem ar nekontrolētu arteriālu hipertensiju. • Lietot mazāko efektīvo devu (venlafaksīnam hipertensijas risks ir izteikti devas atkarīgs, īpaši pie devām > 225mg/dn). • Mērīt asinsspiedienu reizi 1–2 nedēļās titrēšanas fāzē, pēc tam regulāri ik pēc 3–6 mēnešiem.
Izvērtēšana	• Identificēt paaugstināta asinsspiediena simptomus (pakauša galvassāpes, troksnis ausīs, mirgošana acīs, krūšu spiediena sajūta).

	• Mērīt asinsspiedienu miera stāvoklī (izvērtēt, vai TA nav >/= 140/90mmHg). • Izslēgt citus cēloņus (sāpes, trauksme, alkohols, pārmērīga kofeīna vai NSPL lietošana).
Rīcība	• **Devas korekcija / nomaiņa:** Ja asinsspiediens paaugstinās, samazināt SNAI devu vai pāriet uz SSAI (sertralīnu, escitalopramu u.c.), kam nav ietekmes uz asinsspiedienu. • **Dzīvesveida un terapijas korekcija:** Sākt nemedicīnisku TA korekciju vai nozīmēt/koriģēt antihipertensīvo terapiju sadarbībā ar ģimenes ārstu. **Nosūtīt pie kardiologa / izsaukt NMP, ja:** - Attīstās hipertensīvā krīze (TA > 180/110 mmHg); - Hipertensiju pavada akūtas krūšu sāpes, elpas trūkums vai neiroloģiski traucējumi (aizdomas par mērķorgānu bojājumu); - Asinsspiediens paliek nekontrolēts, neskatoties uz antidepresanta devas samazināšanu vai nomaiņu.

4.4.5. Antidepresantu ietekme uz ortostatisko hipotensiju un blaknes vadīšana

Ortostatiskā hipotensija (sistoliskā asinsspiediena kritums par ≥20 mmHg vai diastoliskā kritums par ≥10 mmHg 3 minūšu laikā pēc piecelšanās) ir klīniski nozīmīga blakusparādība, kas bieži attīstās antidepresantu terapijas sākumā vai palielinot devu. Posturālais asinsspiediena kritums var izraisīt smadzeņu hipoperfūziju, radot reiboņus, nespēku, redzes traucējumus, presinkopi un ģībšanu (sinkopi), kas ievērojami palielina kritienu un traumu risku, īpaši gados vecākiem pacientiem.

Biežāk ortostatisko hipotensiju izraisa tricikliskie antidepresanti (TCA, īpaši amitriptilīns, imipramīns, doksepīns, dosulepīns, trimipramīns) un monoamīnoksidāzes inhibitori. Šie medikamenti spēcīgas α_1 adrenoreceptoru blokādes dēļ izsauc izteiktu posturālo asinsspiediena kritumu līdz pat 20 % pacientu (Calvi A. et.al., 2021). Ortostatiskā hipotensija biežāk vērojama devas titrēšanas fāzē duloksetīnam, mirtazapīnam, trazodonam, nortriptilīnam, venlafaksīnam un tianeptīnam. Salīdzinoši drošāki antidepresanti ortostatiskas hipotensijas aspektā ir selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI: sertralīns, citaloprams, escitaloprams, fluoksetīns, paroksetīns, fluvoksamīns) (Androshchuk, V., et. al., 2025), kā arī agomelatīns, bupropions, moklobemīds, reboksetīns un vortioksetīns. Šie medikamenti ir salīdzinoši drošāka izvēle pacientiem ar augstu kritienu vai ortostāzes risku (Taylor, D. et. al., 2021). Sīkāku apskatu par dažādu antidepresantu iespējamību izraisīt posturālu hipotensiju skatīt 24. tabulā.

Ortostatiskās hipotensijas vadība balstās uz bāzes asinsspiediena mērījumiem guļus/sēdus un stāvus (1. un 3. minūtē) pirms terapijas uzsākšanas un pēc katras devas palielināšanas. Svarīgi izvairīties no medikamentiem ar spēcīgu α_1 antagonismu gados vecākiem pacientiem, kā arī no polifarmācijas ar citiem asinsspiedienu pazeminošiem medikamentiem. Pirms lēmuma pieņemšanas jāizslēdz citi veicinošie faktori (dehidratācija, ilgstošs gultas režīms, alkohols, diurētiķi).

Sākotnēji tiek pielietoti nemedicīniski pasākumi (lēna piecelšanās, šķidruma/sāls patēriņa palielināšana, kompresijas zeķes). Ja simptomi saglabājas, samazina atbildīgā antidepresanta devu vai veic savlaicīgu medikamenta nomaiņu uz ortostāzes ziņā drošu alternatīvu (SSAI, bupropionu vai agomelatīnu). Atkārtotu sinkopju, traumu, sistoliskā

spiediena stāvus <90 mmHg vai izteikta krituma (>30 mmHg) gadījumā nepieciešama steidzama speciālista/kardiologa konsultācija (Taylor, D. Et.al., 2021). Sīkāk par pieeju ortostatiskas hipotensijas pārvaldībai un monitoringam skatīt 25. tabulā.

24. tabula. Antidepresantu ietekme uz ortostatisko hipotensiju
(adaptēts pēc Androshchuk, V., et.al., 2025; Taylor, D. et.al., 2021)

🟩 **Zema ietekme**	🟧 **Vidēja ietekme**	🟥 **Augsta ietekme**
Agomelatīns	Duloksetīns	Amitriptilīns
Bupropions	Lofepramīns	Dosulepīns
Citaloprams	Mianserīns	Doksepīns
Escitaloprams	Mirtazapīns	Imipramīns
Fluoksetīns	Nortriptilīns	Isokarboksazīds (MAOI)
Fluvoksamīns	Tianeptīns	Fenelzīns (MAOI)
Moclobemīds	Trazodons	Tranilcipromīns (MAOI)
Paroksetīns	Venlafaksīns	Trimipramīns
Reboksetīns	–	–
Sertralīns	–	–
Vortioksetīns	–	–

🟩 **Zema ietekme** – minimāla ietekme uz posturālo asinsspiedienu; ortostātisku spiediena kritumu terapeitiskās devās novēro reti.
🟧 **Vidēja ietekme** – mērena posturāla hipotensija (sistoliskā TA kritums par 20–30 mmHg piecelšanās laikā), īpaši terapijas sākumā vai palielinot devu.
🟥 **Augsta ietekme** – izteikta ortostatiskā hipotensija (līdz pat 20 % pacientu) spēcīgas α_1 - adrenoreceptoru blokādes dēļ, kas rada augstu ģībšanas (sinkopes) un kritienu risku.

25. tabula. Pieeja ortostatiskās hipotensijas pārvaldībai un monitoringam
(adaptēts pēc Taylor, D. et.al., 2020)

Posms	**Rīcība un rekomendācijas**
Medikamentu nozīmēšana, skrīnings un monitorēšana	• Ja iespējams, izvairīties no medikamentiem ar izteiktu α_1-adrenoreceptoru antagonistu darbību (īpaši TCA: amitriptilīna, imipramīna, doksepīna vai MAO inhibitoriem) gados vecākiem vai kritienu riskam pakļautiem pacientiem. • Lietot mazāko efektīvo devu un veikt lēnu devas titrēšanu. • Izmērīt asinsspiedienu guļus/sēdus un 1 un 3 minūtes pēc piecelšanās pirms terapijas uzsākšanas (bāzes līmenis) un pēc katras devas palielināšanas. • Izvairīties no polifarmācijas ar citiem spiedienu pazeminošiem medikamentiem .
Izvērtēšana	• Izvērtēt ortostāzes simptomus (galvas reiboņi, "tumšs gar acīm", nespēks pie celšanās, ģīboņi/sinkopes). • Noteikt posturālo asinsspiediena kritumu: ortostatiska hipotensija ir sistoliskā asinsspiediena kritums par ≥ 20mmHg vai diastoliskā kritums par ≥10 mmHg trīs minūšu laikā pēc piecelšanās. • Identificēt veicinošos faktorus (dehidratācija, siltas vannas, ilgstošs gultas režīms, alkohols, diurētiķi).
Rīcība	• **Nemedicīniskie pasākumi:** Informēt pacientu par lēnu piecelšanos no gultas/krēsla; palielināt šķidruma uzņemšanu (ja nav kontrindikāciju) un sāls patēriņu; apsvērt kompresijas zeķu lietošanu. • **Farmakoloģiskā korekcija:** Apsvērt atbildīgā antidepresanta devas samazināšanu vai nomaiņu uz medikamentu ar zemu ortostāzes risku (SNAI/SSAI, bupropionu vai agomelatīnu). • **Nosūtīt pie kardiologa / speciālista, ja:** - Attīstās atkārtotas sinkopes vai kritieni ar traumām; - Sistoliskais asinsspiediens stāvus ir < 90mmHg vai kritums ir > 30mHg; - Hipotensiju neizdodas koriģēt ar nefarmakoloģiskiem pasākumiem vai devas samazināšanu.

4.4.6. Antidepresantu ietekme uz asiņošanas risku un blaknes vadīšana

Antidepresanti ar serotonīnerģisku darbību var ietekmēt hemostāzi un palielināt dažādas lokalizācijas asiņošanas risku. Serotonīnam trombocītos ir būtiska loma asinsvadu vazokonstrikcijā un trombocītu agregācijā. Inhibējot serotonīna transportieri (SERT), serotonīnerģiskie antidepresanti samazina serotonīna krājumus trombocītos, kas mazina asins recēšanas spēju. Papildus tam SSAI var palielināt kuņģa skābes sekrēciju, radot tiešu kairinājumu kuņģa gļotādai un vēl vairāk palielinot augšējā kuņģa-zarnu trakta (KZT) čūlu un asiņošanas risku (Edinoff AN, et.al., 2022).

Spēcīga serotonīna atpakaļsaistes inhibīcija ir novērota sertralīnam, paroksetīnam, fluoksetīnam, duloksetīnam un klomipramīnam. Šiem medikamentiem piemīt augstāka afinitāte pret serotonīna transportieri trombocītos (Tatsumi M, et al., 1997; Renoux C, et al. 2017), radot izteiktu serotonīna izsīkumu trombocītos un augstāku relatīvo asiņošanas risku.

Mērenu relatīvo asiņošanas risku izraisa citaloprams, escitaloprams, fluvoksamīns, vilazodons, vortioksetīns un venlafaksīns (Tatsumi M, et al., 1997, Renoux C, et al 2017).

Vāja serotonīna atpakaļsaistes inhibīcija ir agomelatīnam, bupropionam, mirtazapīnam, reboksetīnam, nortriptilīnam, amitriptilīnam, imipramīnam. Neserotonīnerģiskie medikamenti (piemēram, bupropions, agomelatīns vai mirtazapīns) ir ieteicamā izvēle pacientiem ar augstu asiņošanas risku. Sīkāku apskatu par dažādu antidepresantu ietekmi uz asiņošanas risku skatīt 26. tabulā.

Asiņošanas riska vadība sākas ar bāzes riska faktoru apzināšanu pirms serotonīnerģisko antidepresantu nozīmēšanas: vecums 65 gadi, KZT čūla vai smaga asiņošana anamnēzē, smaga aknu vai nieru slimība, alkohola pārmērīga lietošana un vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu medikamentu (NSPL, mazu devu aspirīna, perorālo antikoagulantu vai sistēmisko kortikosteroīdu) lietošana (Andrade C., et.al., 2010). Augsta riska pacientiem pēc iespējas jāizvēlas neserotonīnerģiskas antidepresantu alternatīvas.

Terapijas laikā nepieciešams monitorēt asiņošanas pazīmes, piemēram, neizskaidrojamus zilumus (hematomas), biežu deguna asiņošanu, smaganu asiņošanu, izteiktu menstruālo asiņošanu vai KZT asiņošanas pazīmes (melēnu, vemšanu ar "kafijas biezumiem"). Ja SSAI/SNAI nepieciešams lietot kopā ar NSPL, aspirīnu vai antikoagulantiem, ieteicams profilaktiski pievienot kuņģi aizsargājošu protonu sūkņa inhibitoru (PSI). Mērenu asiņošanas izpausmju gadījumā jāizvērtē pāreja uz zema riska antidepresantu (piemēram, bupropionu vai mirtazapīnu). Aktīvas, apjomīgas vai dzīvību apdraudošas asiņošanas gadījumā serotonīnerģiskais antidepresants nekavējoties jāpārtrauc un jānodrošina neatliekamā medicīniskā palīdzība. Sīkāk par pieeju asiņošanas risku pārvaldībai un monitoringam skatīt 27. tabulā.

26. tabula. Antidepresantu ietekme uz asiņošanas risku
(adaptēts pēc Taylor, D. M., et.al., 2025)

Zema ietekme	**Vidēja ietekme**	**Augsta ietekme**
Agomelatīns	Citaloprams	Duloksetīns
Bupropions	Escitaloprams	Fluoksetīns
Mirtazapīns	Fluvoksamīns	Klomipramīns

Moclobemīds	Milnaciprāns	Paroksetīns
Tianeptīns	Trazodons	Sertralīns
Doksepīns	Vortioksetīns	Venlafaksīns
Nortriptilīns	Amitriptilīns	–
Dosulepīns	Imipramīns	–
🟩 **Zema ietekme** – vāja vai neesoša trombocītu serotonīna transportētāja (SERT - *serotonin transporter*) inhibīcija; neizraisa trombocītos serotonīna transporta izmaiņas un neietekmē hemostāzi. 🟧 **Vidēja ietekme** – vidēja spēka trombocītu serotonīna transportētāja inhibīcija; mēreni palielināts asiņošanas risks (īpaši kombinācijā ar NSPL vai antikoagulantiem). 🟥 **Augsta ietekme** – spēcīga trombocītu (SERT) inhibīcija; izraisa izteiktu trombocītu serotonīna izsīkumu un būtiski palielina kuņģa-zarnu trakta, intrakraniālās un perioperatīvās asiņošanas risku.		

27. tabula. Pieeja asiņošanas riska pārvaldībai un monitorings
(adaptēts pēc Taylor, D. M., et.al., 2025)

Posms	Rīcība un rekomendācijas
Medikamentu nozīmēšana, skrīnings un monitorēšana	• Pirms SSAI/SNAI nozīmēšanas izvērtēt asiņošanas riska faktorus (vecums >65 gadi, kuņģa-zarnu trakta čūla anamnēzē, smaga aknu slimība). • Izslēgt vai minimizēt polifarmāciju ar medikamentiem, kas ietekmē hemostāzi (NSPL, aspirīns, klopidogrels, varfarīns, tiešas darbības perorāli antikoagulanti). • Augsta riska pacientiem izvēlēties antidepresantus ar vāju vai neesošu serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibīciju (mirtazapīnu, bupropionu, agomelatīnu).
Izvērtēšana	• Izvaicāt pacientu par asiņošanas pazīmēm: neizskaidrojamiem zilumiem (hematomām), smaganu asiņošanu, ilgstošu asiņošanu no brūcēm, deguna asiņošanu. • Izvērtēt KZT asiņošanas pazīmes (melēna – melni izkārnījumi, vemšana ar "kafijas biezumiem"). • Veikt pilnu asins ainu (trombocītu skaits, hemoglobīns) un koagulogrammu, ja pacients lieto antikoagulantus.
Rīcība	• **Gastroprotekcija:** Ja SSAI/SNAI nepieciešams lietot kopā ar NSPL, aspirīnu vai antikoagulantiem, ieteicams profilaktiski nozīmēt protonu sūkņa inhibitoru (PSI). • **Pāreja uz alternatīvu terapiju:** Ja veidojas izteiktas hematomas vai ir augsts risks, nomainīt SSAI/SNAI pret mirtazapīnu vai bupropionu. • **Pārtraukšana un NMP izsaukšana, ja:** - Attīstās aktīva, smaga asiņošana (KZT asiņošana, liela apjoma spontāna asiņošana) – nekavējoties pārtraukt serotonīnerģisko antidepresantu un nodrošināt neatliekamo hospitalizāciju.

5. KLĪNISKI NOZĪMĪGAS MIJIEDARBĪBAS UN POLIFARMĀCIJAS RISKI

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 (Xie S et al., 2026). 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 (Buzea CA et al., 2022; Ferrell et.al., 2023).

5.1. Hipolipidēmiskie līdzekļi un antidepresanti

Klīniski nozīmīgākās iespējamās mijiedarbības ir farmakokinētiskas, galvenokārt CYP enzīmu inhibīcijas dēļ. No antidepresantiem lielāks iespējamais mijiedarbības potenciāls ir fluoksetīnam, fluvoksamīnam un paroksetīnam, jo tie dažādā pakāpē inhibē CYP enzīmus. No statīniem klīniski nozīmīgas mijiedarbības vairāk raksturīgas simvastatīnam, retāk atorvastatīnam, savukārt rosuvastatīns no CYP3A4 ir atkarīgs ievērojami mazāk. Publicētajā zinātniskā pārskatā, kas analizēja statīnu un antidepresantu kombinācijas, secināja, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības kopumā ir retas (Palleria et al., 2020). Polifarmācijas gadījumā mijiedarbību risks nav reducējams uz vienu zāļu pāri. Pacients vienlaikus var saņemt vairākus CYP substrātus, inhibitorus vai induktorus un citus zāļu līdzekļus ar līdzīgu toksicitātes profilu (Bellosta S et al., 2024). 28. tabulā apkopotas biežākās klīniski nozīmīgākās mijiedarbību veidojošās kombinācijas hipolipidēmisko līdzekļu un antidepresantu lietošanas laikā polifarmācijas apstākļos, kuru pierādījumu līmeņi var atšķirties atkarībā no izmantotā informācijas avota.

28. tabula. Hipolipidēmiskie līdzekļi un antidepresanti

Hipolipidēmiskais līdzeklis \ Antidepresants	SSAI (sertralīns, escitaloprams)	Fluvoksamīns	SNAI (venlafaksīns, duloksetīns)	Mirtazapīns	Bupropions	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

5.2. Hipolipidēmiskie līdzekļi un antipsihotiskie līdzekļi

Vienlaikus lietotas antipsihotisko un hipolipidēmisko līdzekļu kombinācijas jāvērtē individuāli, jo iespējamas gan farmakokinētiskas, gan farmakodinamiskas mijiedarbības. Īpaša uzmanība nepieciešama CYP3A4 atkarīgiem statīniem – simvastatīnam, atorvastatīnam – polifarmācijas situācijās, kur vienlaikus tiek lietoti CYP3A4 metabolizēti antipsihotiskie līdzekļi un pievienots spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Svarīgi, ka vairāki antipsihotiskie līdzekļi, tostarp kvetiapīns, lurasidons, daļēji aripiprazols, ir CYP3A4 substrāti, nevis klīniski nozīmīgi CYP3A4 inhibitori. Tādēļ kopīgs metabolisma ceļš pats par sevi nav uzskatāms par pierādītu klīniski nozīmīgi mijiedarbību. Klīniskā riska izvērtēšanā būtiski ir noskaidrot, vai vienlaikus lietotās zāles inhibē vai inducē konkrēto enzīmu un vai tas var mainīt statīna vai antipsihotiskā līdzekļa sistēmisko ekspozīciju (Buzea CA et al., 2022; Ferrell et.al., 2023). 29. tabulā apkopotas biežākās klīniski nozīmīgākās mijiedarbību veidojošās kombinācijas hipolipidēmisko un antipsihotisko līdzekļu lietošanas laikā polifarmācijas apstākļos, kuru pierādījumu līmeņi var atšķirties atkarībā no izmantotā informācijas avota.

29. tabula. Hipolipidēmiskie līdzekļi un antipsihotiskie līdzekļi

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 (Ferrell et.al., 2023).

5.3. Farmakokinētiskās mijiedarbības

5.3.1. CYP450 mediētas mijiedarbības

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. CYP3A4 metabolizē vairākus statīnus, īpaši simvastatīnu un mazākā mērā atorvastatīnu. Ja vienlaikus tiek lietots CYP3A4 inhibitors, samazinās statīna metabolisms, palielinās tā sistēmiskā ekspozīcija un līdz ar to var pieaugt ar statīnu lietošanu saistīto muskuļu simptomu, miopātijas un retos gadījumos arī rabdomiolīzes risks. Statīnu farmakokinētikā būtiska nozīme ir arī transportieriem OATP1B1 un P-gp, tādēļ ne visas iespējamās mijiedarbības ir skaidrojamas tikai ar CYP3A4 aktivitātes izmaiņām. Bet lielākā mērā antidepresanti, kas inhibē CYP3A4 vai ietekmē citus ar statīnu metabolismu saistītus CYP izoenzīmus, potenciāli var palielināt statīna koncentrāciju un ar to saistīto mijiedarbības risku (Petrykiv S et al., 2017; Buzea CA et al., 2022; Bellosta S et al., 2024).

30. tabula. Zāļu mijiedarbības iespējamība, ko izraisa kopēji CYP450 metabolisma ceļi				
Antidepresanti		Simvastatīns	Atorvastatīns	Rosuvastatīns
SSAI	CYP450 inhibīcija			
Citaloprams	nenozīmīga CYP3A4 vāja CYP2C9, CYP2C19	3A4	3A4	2C19
Escitaloprams	nenozīmīga CYP3A4 vāja CYP2C9, CYP2C19	-	-	2C19
Sertralīns	vāja CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	3A4	3A4	2C9, 2C19
Fluoksetīns	mērena CYP3A4, CYP2C19 mērena CYP2C9	3A4	3A4	2C9, 2C19
Paroksetīns	nenozīmīga CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	3A4	3A4	-
Fluvoksamīns	mērena CYP3A4, CYP2C9 spēcīga CYP2C19	3A4	3A4	2C9, 2C19
SNAI				
Venlafaksīns	vāja CYP3A4	3A4	3A4	-
TCA				
Amitriptilīns	nenozīmīga CYP3A4, vāja CYP2C19	3A4	3A4	2C9, 2C19
Klomipramīns	nenozīmīga CYP3A4	3A4	3A4	2C19
Inipramīns	nenozīmīga CYP3A4 vāja CYP2C19	3A4	3A4	2C9, 2C19
Dažādi citi AD				
Bupropions	nenozīmīga CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	3A4	3A4	-
Vortioksetīns	nenozīmīga CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	3A4, 3A5, 2C8	3A4, 3A5	2C9, 2C19
Mirtazapīns	vāja CYP3A4	3A4	3A4	-
Trazodons	nenozīmīga CYP3A4	3A4	3A4	-
Nefazodons	spēcīga CYP3A4, vāja CYP2C9, CYP2C19	3A4*	3A4	-
* Klīniski nozīmīga mijiedarbība				

Starp nefazodonu, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, un statīniem var rasties klīniski nozīmīga farmakokinētiska zāļu mijiedarbība. Trīs klīniskajos ziņojumos aprakstīti rabdomiolīzes gadījumi, kad nefazodons tika pievienots jau esošai terapijai ar simvastatīnu. Ir ziņojumi, kas apliecina, ka vienlaicīga simvastatīna un nefazodona lietošana veseliem cilvēkiem izraisīja simvastatīna koncentrācijas palielināšanos aptuveni 20 reizes, kas pamato potenciālo mijedarbību (Jacobson RH et al., 1997; Thompson M et al., 2002; Karnik NS et al., 2005).

31. tabula. 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			

Antipsihotisko līdzekļu gadījumā biežāk tiek diskutēts par kopīgu CYP3A4 metabolismu, nevis par to, ka pats zāļu līdzeklis būtiski inhibētu statīna metabolismu. Divu CYP3A4 substrātu vienlaicīga lietošana pati par sevi nav pierādīta klīniski nozīmīga mijiedarbība. Lai rastos būtiska farmakokinētiska mijiedarbība, parasti nepieciešams, lai viena viela inhibētu vai inducētu CYP3A4. Daudzi bieži izmantotie antipsihotiskie līdzekļi ir CYP3A4 substrāti, piemēram, kvetiapīns, daļēji arī aripiprazols. Klīniski problēma var rasties tad, ja pievienojas trešā zāļu viela – spēcīgs CYP3A4 inhibitors, kas var vienlaikus paaugstināt gan antipsihotiskā līdzekļa, gan statīna ekspozīciju. Antipsihotiskie līdzekļi paši var būt saistīti ar kreatīnkināzes paaugstināšanos un rabdomiolīzes signāliem, tādēļ muskuļu simptomu gadījumā nepieciešama diferenciāla cēloņsakarības izvērtēšana (Hirota et al., 2020; Ferrell et.al., 2023).

32. tabula. 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			

Šādos gadījumos ieteicams izvēlēties statīnus ar mazāku CYP3A4 atkarību, piemēram, rosuvastatīnu. Lielākā daļa statīnu nav būtiski CYP2D6 substrāti, tādēļ tieša mijiedarbība ar spēcīgiem CYP2D6 inhibitoriem (fluoksetīns, paroksetīns, bupropions) parasti nav izteikta. Tomēr šie antidepresanti var mainīt citu vienlaicīgi lietoto psihotropo līdzekļu līmeni, veicinot kopējo polifarmācijas risku (Bellosta S et al., 2024).

Citiem hipolipidēmiskiem līdzekļiem (fenofibrāts, ezetimibs, alirokumabs, evolokumabs, bempedoīnskābe) nav raksturīgs CYP atkarīgs metabolisms, līdz ar to nav raksturīgs zāļu farmakokinētiskas mijiedarbības risks (Ferrell et.al., 2023; Xie S et al., 2026).

5.3.2. Transportproteīni: OATP1B1 un P-glikoproteīns

Dažu statīnu uzņemšana hepatocītos ir atkarīga no OATP1B1. Transporta inhibīcija var palielināt statīnu sistēmisko ekspozīciju. Lai gan antipsihotiskie līdzekļi un antidepresanti nav tipiskākie spēcīgie OATP1B1 inhibitori, polifarmācijas apstākļos, īpaši pacientiem ar vairākiem medikamentiem, šis mehānisms var kļūt klīniski nozīmīgs (Balasubramanian R et al., 2021).

P-glikoproteīna ietekme iespējama ar dažiem antidepresantiem un statīniem, taču vairumā gadījumu šai mijiedarbībai ir ierobežota praktiska nozīme. Eksperimentālajā pētījumā izteiktāko P-glikoproteīna inhibīciju *in vitro* uzrādīja sertralīns, desmetilsertralīns un paroksetīns. Fluoksetīnam, norfluoksetīnam un fluvoksamīnam ir vidēja inhibējošā aktivitāte, bet citalopramam un venlafaksīnam – vāja. Klīniskā nozīme šāda veida mijiedarbībai, visticamāk, ir neliela (Hirota et al., 2020; Balasubramanian R et al., 2021).

5.4. Farmakodinamiskās mijiedarbības

Farmakodinamiska zāļu mijiedarbība rodas, ja divu vai vairāku zāļu farmakoloģiskā vai toksiskā iedarbība summējas, pastiprinās vai savstarpēji antagonizējas, nemainoties zāļu koncentrācijai farmakokinētiskas mijiedarbības dēļ. Hipolipidēmisko un psihotropo līdzekļu kombinācijās farmakodinamiskās mijiedarbības pierādījumu bāze kopumā ir ierobežota, jo mijiedarbības starp hipolipidēmiskiem līdzekļiem un antidepresantiem vai antipsihotiskiem līdzekļiem ir reti sastopamas un nepietiekami pierādītas. Vairāk uzmanība tiek pievērsta iespējamai muskuļu toksicitātes summēšanai, mazākā mērā esoši pierādījumi liecina par vienlaicīgu aknu bojājuma risku. Savukārt ezetimibam, PCSK9 inhibitoriem un bempedoīnskābei specifiskas klīniski nozīmīgas farmakodinamiskas mijiedarbības ar antidepresantiem vai antipsihotiskiem līdzekļiem pašlaik nav pārliecinoši pierādītas (Buzea CA et al., 2022).

5.4.1. Miopātija un rabdomiolīze

Statīni var izraisīt statīnu asociētus muskuļu simptomus, kuru spektrs ietver mialģiju ar normālu kreatīnkināzes līmeni, kreatīnkināzes paaugstināšanos, miopātiju un retos gadījumos rabdomiolīzi. Smagas muskuļu toksicitātes iespējamību palielina augstāka statīna ekspozīcija, liela deva, nieru vai aknu funkcijas traucējumi, hipotireoze, zāļu mijiedarbības un citi predisponējoši faktori (Skrabal MZ et al., 2003).

Tomēr statīnu – antidepresantu mijiedarbību pārskatā secināts, ka farmakodinamiska mijiedarbība starp abām grupām ir maz ticama, jo statīni selektīvi inhibē HMG-CoA reduktāzi un tiem nav būtiskas ietekmes uz antidepresantu receptoru vai neirotransmiteru sistēmām. Lielākā daļa potenciāli nozīmīgo statīnu – antidepresantu mijiedarbību tādēļ ir farmakokinētiskas, piemēram, CYP inhibīcija, nevis farmakodinamiskas (Thompson M et al., 2002).

Vienlaikus jaunāki farmakovigilances dati rāda, ka SSAI paši retos gadījumos ir saistīti ar rabdomiolīzes ziņojumiem. Tas norāda, ka muskuļu bojājums var būt saistīts arī ar pašu antidepresantu, nevis obligāti ar statīnu. Tomēr šādi farmakovigilances dati nepierāda cēloņsakarību un neļauj aprēķināt incidenci (Yin Yi et al., 2025).

Praktiska interpretācija: kombināciju "statīns + SSAI/SNAI" nevajadzētu automātiski klasificēt kā farmakodinamiski bīstamu. Ja pacientam rodas mialģija vai kreatīnkināzes paaugstinājums, jāizvērtē gan statīns, gan psihotropais līdzeklis, gan citi rabdomiolīzes riska faktori (Ferrell et.al., 2023) .

Publikācijā klīnisko mijiedarbību gadījumu sērijā tika analizēti 52 klīniskie gadījumi, no kuriem 12 novēroto mijiedarbību gadījumi bija saistīti ar statīniem un izpaudās ar mialģiju, miopātiju vai kreatīnkināzes paaugstināšanos, attiecīgi atorvastatīna lietotāju vidū kombinācijā ar kvetiapīnu (N=3), haloperidolu (N=1), risperidonu (N=1); simvastatīna lietotāju grupā kombinācijā ar kvetiapīnu (N=5), risperidonu (N=2). Tomēr tiešs CYP inhibīcijas efekts kā cēloņmehānisms neguva skaidru apstiprinājumu (Siwek et.al., 2020). Arī publicētajā sistēmiskajā pārskatā statīni kopumā bija efektīvi un panesami pacientiem ar antipsihotisko līdzekļu terapiju (Ferrell et.al., 2023).

Jāņem vērā, ka antipsihotiskie līdzekļi paši var radīt rabdomiolīzes signālu, kas ir būtiski, interpretējot kreatīnkināzes paaugstināšanos pacientam, kurš saņem gan statīnu, gan antipsihotisko līdzekli. Publicētajā farmakovigilances analīzē laika periodā no 2004 gada 1. janvāra līdz 2023. gada 31. decembrim tika identificēti 2360 ziņojumi par atipisko antipsihotisko līdzekļu asociētu rabdomiolīzi. Disproporcionalitātes signāls (statistisks rādītājs farmakovigilancē, kas liecina, ka konkrētu zāļu un blakusparādības kombinācija drošuma ziņojumu datubāzē parādās ievērojami biežāk nekā varētu sagaidīt pēc vidējās statistikas) asociētai rabdomiolīzei tika konstatēts vairākiem preparātiem, izteiktākais olanzapīnam (4,02), kuram seko kvetiapīns (3,81), ziprasidons (2,76), risperidons (2,12) (Yin Yi et al., 2025).

5.4.2. Hepatotoksicitāte

Gan statīni, gan vairāki antidepresanti un antipsihotiskie līdzekļi var būt saistīti ar aknu enzīmu paaugstināšanos vai retu zāļu izraisītu aknu bojājumu (DILI). Vienlaicīga vairāku zāļu ar iespējamu hepatotoksisku potenciālu lietošana var apgrūtināt DILI

cēloņsakarības izvērtēšanu un pacientiem ar aknu slimību var palielināt nepieciešamību pēc klīniskas un laboratoriskas uzraudzības, taču specifiska sinerģiska statīnu – psihotropo līdzekļu hepatotoksiska mijiedarbība nav pārliecinoši pierādīta. Augstāka riska psihotropie līdzekļi: klozapīns, olanzapīns, kvetiapīns, duloksetīns, tricikliskie antidepresanti, nefazodons.

Rekomendētā pieeja:

- aknu enzīmu kontrole pirms terapijas,
- atkārtota kontrole pēc devas maiņas vai simptomu gadījumā,
- piesardzība pacientiem ar alkohola lietošanu vai iepriekšēju aknu slimību (Ferrell et.al., 2023).

5.4.3. Metabolo blakņu summēšanās

Psihotropo līdzekļu un hipolipidēmiskās terapijas kombinācijā metabolo blakņu summēšanās pārsvarā nav klasiska zāļu mijiedarbība. Lielāko metabolisko slogu rada pats psihotropais līdzeklis un pacienta sākotnējais risks, savukārt lipīdus pazeminošā terapija parasti šo kardiovaskulāro risku samazina. Izņēmums, kam nepieciešama īpaša uzraudzība, ir nelielais statīnu diabetogēnais efekts pacientiem ar izteiktu sākotnējo diabetogēno risku un bempedoīnskābes saistība ar hiperurikēmiju/podagru.

Pacientiem, kuri saņem antipsihotiskos vai metaboliski nelabvēlīgākus antidepresantus, hipolipidēmiskās terapijas nozīmēšana nav jāatliek metabolo blakņu dēļ. Pirms terapijas un turpmāk regulāri ieteicams vērtēt ķermeņa masu/ĶMI, vidukļa apkārtmēru, asinsspiedienu, glikēmiju vai HbA1c un lipīdu profilu. Īpaša uzmanība nepieciešama pacientiem, kuri saņem klozapīnu, olanzapīnu, mirtazapīnu vai TCA, kā arī pacientiem ar jau esošu aptaukošanos, prediabētu/2. tipa cukura diabētu vai metabolisko sindromu. Bieži vien hipolipidēmiskais līdzeklis tiek ordinēts, lai kompensētu psihotropās terapijas izraisītu dislipidēmiju, nevis pats pasliktina šo metabolisko profilu. Sistemātiskā pārskatā statīni pacientiem, kuri saņēma antipsihotiskos līdzekļus, piecos no sešiem pētījumiem uzlaboja lipīdu rādītājus, neietekmējot zāļu lietošanas drošumu (Buzea CA et al., 2022; Yin Yi et al., 2025).

6. MIJIEDARBĪBAS UN RISKI – INFORMATĪVAIS MATERIĀLS

Ņemot vērā aptaujas rezultātā gūtos ārstu viedokļus un izmantojot metodiskajā materiālā apkopoto informāciju, ir sagatavots ārstniecības personu darbā izmantojams īss, informatīvs materiāls (paredzēts drukai A5 formātā brošūras veidā), kas pievienots šī metodiskā materiāla pielikumā.

7. POLIFARMĀCIJAS IETEKME UZ PACIENTA LĪDZESTĪBU

Mūsdienu klīniskajā praksē polifarmācija visbiežāk tiek definēta kā vismaz piecu vai vairāku sistēmisku medikamentu vienlaicīga regulāra lietošana. Kopējā zāļu skaitā ietilpst recepšu medikamenti, bezrecepšu zāles, kā arī uztura bagātinātāji un augu izcelsmes preparāti. Klīniskajā praksē tiek izdalīta arī izteikta jeb smaga polifarmācija (*hyperpolypharmacy*), ar ko saprot 10 vai vairāk medikamentu vienlaicīgu lietošanu. Polifarmācija pati par sevi nav viennozīmīgi negatīva parādība, tādēļ starptautiskās vadlīnijas to iedala divās galvenajās kategorijās (WHO, 2019):

- **pamatota (atbilstoša) polifarmācija** (*appropriate polypharmacy*): situācija, kad pacientam ar kompleksu hronisku patoloģiju katrs nozīmētais medikaments ir klīniski indicēts, balstīts uz pierādījumiem, optimizēts un sniedz lielāku klīnisko ieguvumu par risku;
- **nepamatota (neatbilstoša) polifarmācija** (*inappropriate polypharmacy*): stāvoklis, kad vismaz viena medikamenta lietošana nav klīniski pamatota, zāļu radītais blakusparādību un savstarpējās mijiedarbības risks pārsniedz potenciālo ieguvumu vai arī medikamenti tiek dublēti.

Lai izprastu polifarmācijas ietekmi uz pacienta uzvedību, starptautiskajās vadlīnijās tiek izmantota *ABC (Ascertaining Barriers to Compliance)* pētnieku grupas izstrādātā un žurnālā *British Journal of Clinical Pharmacology* publicētā taksonomija (Vrijens, B., et.al., 2012). Saskaņā ar šo ietvaru **līdzestība medikamentozajai terapijai** (*adherence to medications*) tiek definēta kā process, kurā pacients lieto zāles atbilstoši nozīmētajam režīmam. Šis process sastāv no trim secīgām, dinamiskām un kvantitatīvi mērāmām fāzēm:

- **iniciācija**: fāze, kurā pacients iedzer pirmo nozīmētā medikamenta devu;
- **implementācija**: fāze, kas atspoguļo to, cik precīzi ikdienā pacients ievēro medikamentu lietošanas shēmu, ko izveidojis ārsts;
- **pārtraukšana**: brīdis, kad pacients priekšlaicīgi pārtrauc nozīmētā medikamenta lietošanu pirms plānotā kursa beigām; laika posmu no iniciācijas līdz pārtraukšanai dēvē par persistenci (*persistence*).

Līdzestības traucējumi polifarmācijas kontekstā iedalās **nejaušajā nelīdzestībā** (*unintentional non-adherence*), kuru izraisa aizmāršība, kognitīvie traucējumi vai sarežģīti režīmi, un **tīšajā nelīdzestībā** (*intentional non-adherence*), kas ir apzināts pacienta lēmums (piemēram, bailes no blakusparādībām, pārliecības trūkums par zāļu nepieciešamību vai finansiāli apsvērumi).

Sabiedrības novecošanās un multimorbiditātes pieauguma dēļ polifarmācija ir kļuvusi par centrālo sabiedrības veselības un pacientu drošības izaicinājumu. PVO savā globālajā iniciatīvā *Medication Without Harm* polifarmāciju ir definējusi kā vienu no trim prioritārajiem rīcības virzieniem novēršamu zāļu kaitējumu mazināšanai.

Polifarmācijas klīnisko nozīmību nosaka vairāki būtiski riski:

- **palielinās blakusparādību un mijiedarbību risks:** palielinoties lietoto medikamentu skaitam, pieaug starpzāļu mijiedarbību skaitliskā iespējamība, antiholīnerģiskā un sedatīvā slodze, kā arī tādu bīstamu blakņu risks kā QTc intervāla pagarināšanās, hiponatriēmija vai metabolie traucējumi;
- **terapeitiskā kaskāde** (*prescribing cascade*): medikamenta radītā blakusparādība kļūdaini tiek interpretēta kā jauna slimība, kā rezultātā pacientam tiek nozīmēts kārtējais medikaments blaknes ārstēšanai;
- **klīniskās un ekonomiskās sekas:** nepamatota polifarmācija un ar to saistītā zema līdzestība tieši veicina slimību paasinājumus, atkārtotas hospitalizācijas, mirstības pieaugumu un milzīgu papildu slogu veselības aprūpes budžetam.

Epidemioloģiskie un klīniskie pētījumi sniedz pārliecinošus datus par polifarmācijas izplatību, tās ietekmi uz līdzestību un saistību ar smagām klīniskajām sekām. Pētījumi rāda, ka senioru vidū (vecumā virs 65 gadiem) polifarmācijas izplatība svārstās no 40 līdz 60 %, savukārt ilgstošās sociālās aprūpes iestādēs tā sasniedz 75–90 % (Bentley S et.al., 2024). Liela mēroga pētījumos par dozēšanas režīma ietekmi uz iepriekšminētās ABC taksonomijas implementācijas fāzi secināts (Vrijens, B., et.al., 2012, Bentley S et.al., 2024):

- medikamentiem, kas jālieto 1 reizi dienā, vidējais implementācijas rādītājs ir 79–80 %;
- lietojot zāles 2 reizes dienā, implementācija samazinās līdz 69–70 %;
- režīmiem ar 3 lietošanas reizēm dienā implementācija krītas līdz 65 %, bet pie 4 reizēm dienā tā noslīd zem 51 %.

Grymonpre un līdzautoru pētījumā par nejaušo nelīdzestību polifarmācijas apstākļos konstatēts, ka aizmāršība (*forgetfulness*) ir biežākais iemesls, ko norāda līdz pat 61,4 % pacientu. Savukārt zāļu nevēlamās blakusparādības un bailes no tām ir galvenais cēlonis tīšai nelīdzestībai vairāk nekā 35–45 % gadījumu.

Polifarmācija tieši un būtiski pazemina pacienta līdzestību, negatīvi ietekmējot katru no līdzestības procesa posmiem – iniciāciju, implementāciju un pārtraukšanu. Pieaugot vienlaicīgi lietojamo medikamentu skaitam un dozēšanas biežumam, palielinās kognitīvā slodze, kas veicina nejaušo nelīdzestību – kļūdas, zāļu sajaukšanu un aizmāršību (kas pētījumos minēts kā biežākais iemesls līdz pat 61,4 % gadījumu). Vienlaikus vairāku zāļu lietošana būtiski paaugstina nevēlamo blakusparādību, antiholīnerģiskās slodzes un zāļu savstarpējās mijiedarbības risku, kas provocē tīšo nelīdzestību: pacients bailēs no blaknēm vai diskomforta dēļ patvaļīgi maina devas vai priekšlaicīgi pārtrauc vienas vai vairāku zāļu lietošanu. Šāds "terapeitiskais nogurums" un sarežģītais dozēšanas režīms savukārt rezultātā mazina pacienta uzticību terapijai.

Psihotropā polifarmācija un ārstēšanas režīma sarežģītība rada būtiskus šķēršļus psihiatrisko pacientu līdzestībai, tieši ietekmējot terapijas panākumus ilgtermiņā (Linden M, et al., 2001). Objektīvos asins paraugu mērījumos, kuros tika iekļauti vairāk nekā 24 000 pacientu, ir skaidri pierādīts, ka antipsihotiskā polifarmācija ir tieši saistīta ar

zemāku pacienta līdzestību perorālo antipsihotisko medikamentu lietošanā (Smith RL, et al., 2020). Sistemātiskie dati norāda, ka šizofrēnijas pacientiem antipsihotiskā polifarmācija var sasniegt aptuveni 20 % gadījumu, kas vienlaikus palielina gan ārstēšanas kļūdu, gan blakusparādību risku (Gallego JA, et al., 2012). Pacientiem ar bipolāriem afektīviem traucējumiem kompleksa polifarmācija jeb četru un vairāk medikamentu vienlaicīga lietošana rada smagu zāļu izraisīto blakusparādību slogu, kas ir primārais sliktas līdzestības cēlonis un gandrīz dubulto nelīdzestības risku salīdzinājumā ar citiem novēršamiem cēloņiem (Fung VC, et al., 2019). Turklāt īpaši sarežģīti polifarmācijas režīmi, kas pacientiem ar šizofrēnijas spektra traucējumiem nereti tiek nozīmēti pirms akūtas psihiatriskās hospitalizācijas, ievērojami mazina iespēju, ka pacients ārpus slimnīcas spēs tos lietot pareizi, tādējādi tieši veicinot akūtu simptomu atgriešanos (Gaudiano BA, et al., 2018).

Attiecībā uz kardioloģisko patoloģiju ārstēšanu, arvien vairāk tiek uzsvērta fiksētu zāļu devu kombinētu medikamentu (*polypill*) pielietošana tablešu sloga un nelīdzestības mazināšanai. Pētījumos ir iegūti pierādījumi labākai asinsspiediena kontrolei un līdzestībai, kā arī kardiovaskulāro iznākumu ieguvumiem, lietojot medikamentu kombinācijas, iekļaujot šo terapijas stratēģiju Eiropas Kardiologu biedrības hipertensijas vadlīnijās ar augstāko rekomendāciju klasi. Kombinētiem preparātiem ir efektivitāte arī kardiovaskulārajā prevencijā (McEwoy et al., 2024). Hipolipidemizējošajā terapijā ir pierādīta pārāka efektivitāte labākai ZBLH kontrolei, lietojot statīna un ezetimiba kombināciju vienā tabletē, salīdzinot ar atsevišķiem preparātiem (Katzmann et al., 2022). Tas ir nozīmīgi tablešu skaita mazināšanai, ņemot vērā randomizēta pētījuma datus, ka ezetimiba kombinācija ar zemas vai vidējas intensitātes statīnu ir ar samērojamu vai pat labāku hipolipidemizējošo efektu, salīdzinot ar augstas intensitātes rosuvastatīna terapiju. Šie rezultāti norāda, ka kombinēta terapija ar ezetimibu ļauj mazināt rosuvastatīna devu, nemazinot ārstēšanas efektivitāti, kas ir būtiski, domājot par blakņu riska redukciju (Rhee et al., 2019). Eiropas Kardiologu biedrības dislipidēmiju ārstēšanas vadlīnijās arī tiek uzsvērta medikamentu kombināciju nozīme efektīvākai ZBLH kontrolei un ātrākai mērķu sasniegšanai (Mach et al., 2025), aktualizējot nozīmi fiksētu devu kombinētiem preparātiem.

Polifarmācijas vadībai un līdzestības veicināšanai klīniskajās vadlīnijās tiek rekomendēta kompleksa pieeja (Bentley et al., 2024):

- **strukturēta un regulāra depreskripcija** (*deprescribing*): sistemātiska un mērķtiecīga nevajadzīgo, dublējošo vai potenciāli bīstamo medikamentu devu samazināšana vai atcelšana, kas mazina režīma sarežģītību un tieši uzlabo atlikušo zāļu implementāciju;
- **dozēšanas režīma vienkāršošana**: kur iespējams, ieteicams pāriet uz vienreiz dienā lietojamām zāļu formām vai izmantot fiksētu devu kombinētos medikamentus , kas ļauj būtiski paaugstināt implementācijas rādītājus;
- **kopīga lēmumu pieņemšana** (*shared decision-making*): pacienta un viņa piederīgo aktīva iesaistīšana ārstēšanas plāna izveidē, pārrunājot pacienta

prioritātes, bailes no blakusparādībām un ikdienas ieguvumus, tādējādi mazinot tīšu nelīdzestību;

- **palīglīdzekļu un tehnoloģiju izmantošana**: zāļu dozatoru (organizatoru), digitālo atgādinājumu sistēmu un starpdisciplināras komandas (ārsts, farmaceits, māsa) iesaiste ilgtspējīgai līdzestības uzturēšanai.

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

Alsumih, N., Alqahtani, R., Almutairi, F., et al. (2020). *The use of antidepressants in patients with heart failure*. Journal of the Saudi Heart Association.

Alvares, G. A., Quintana, D. S., Hickie, I. B., & Guastella, A. J. (2016). *Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Psychiatry & Neuroscience, 41(2), 89–104. doi:10.1503/jpn.140217.

Andrade, C., Sandarsh, S., Chethan, K. B., & Nagesh, K. S. (2010). *Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: A review for clinicians and a reconsideration of mechanisms*. Journal of Clinical Psychiatry, 71(12), 1565–1575.

Apostolos, A., Konstantinou, K., Ktenopoulos, N., Vlachakis, P. K., Skalidis, I., Chrysostomidis, G., Panoulas, V., & Tsioufis, K. (2025). *Depression and coronary artery disease—where we stand?* Journal of Clinical Medicine, 14(12), 4281. doi:10.3390/jcm14124281.

Bachawati, M. (2010). *Anticoagulation and psychotropic medications.* Current Psychiatry Reports, 12(3), 265–271. doi:10.1007/s11920-010-0120-z.

Bakay, H., Karaagac, M., Yaman, N. Ö., & Gica, S. (2025). *Verbal mental capacity and medication adherence in psychiatric outpatients: The impact of verbal cognitive reserve and side effects.* Neuropsychiatric Investigation, 63, 1–7. doi:10.5152/NeuropsychiatricInvest.2025.25045.

Balasubramanian, R., & Maideen, N. M. P. (2021). *HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and their drug interactions involving CYP enzymes, P-glycoprotein and OATP transporters—an overview.* Current Drug Metabolism, 22(5), 328–341. doi:10.2174/1389200222666210114122729.

Baune, B. T., Stuart, M., Gilmour, A., et al. (2012). *Moderators of the relationship between depression and cardiovascular disorders: A systematic review.* General Hospital Psychiatry, 34(5), 478–492. doi:10.1016/j.genhosppsych.2012.05.013.

Bellosta, S., & Corsini, A. (2024). *Drug interactions in cardiology: Focus on statins and their combination with other lipid-lowering drugs.* Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 20(11–12), 1013–1021. doi:10.1080/17425255.2024.2402493.

Bentley, S., Exall, E., Morgan, L., Roche, N., Khunti, K., Rossom, R., Piercy, J., Arbuckle, R., & Higgins, V. S. (2024). *Improving assessment of adherence behaviors and drivers: Targeted literature review and concept elicitation interviews in multiple countries and disease populations.* Patient Preference and Adherence, 18, 1231–1242. doi:10.2147/PPA.S433662.

Blackburn, R., Osborn, D., Walters, K., Falcaro, M., Nazareth, I., & Petersen, I. (2017). *Statin prescribing for people with severe mental illnesses: A staggered cohort study of 'real-world' impacts.* BMJ Open, 7(3), e013154. doi:10.1136/bmjopen-2016-013154.

Bueno, H., Deaton, C., Farrero, M., et al. (2025). *2025 ESC Clinical Consensus Statement on mental health and cardiovascular disease: developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee.* European Heart Journal, 46(41), 4156–4225. doi:10.1093/eurheartj/ehaf191.

Buzea, C. A., Manu, P., Dima, L., & Correll, C. U. (2022). *Drug-drug interactions involving combinations of antipsychotic agents with antidiabetic, lipid-lowering, and weight loss drugs.* Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 18(11), 729–744. doi:10.1080/17425255.2022.2147425.

Calvi, A., Fischetti, I., Verzicco, I., Belvederi Murri, M., Zanetidou, S., Volpi, R., Coghi, P., Tedeschi, S., Amore, M., & Cabassi, A. (2021). *Antidepressant drugs effects on blood pressure.* Frontiers in Cardiovascular Medicine, 8, 704281.

Cao, H., Baranova, A., Zhao, Q., & Zhang, F. (2024). *Bidirectional associations between mental disorders, antidepressants and cardiovascular disease.* BMJ Mental Health, 27(1), e300975.

Capinha, M., Lavrador, M., Liberato, J., Pinheiro, A., Aveiro, A., Figueiredo, I. V., & Castel-Branco, M. (2025). *Drug-induced hyponatremia: Insights into pharmacological mechanisms and clinical practice management.* Journal of Clinical Medicine, 14, 6584. https://doi.org/10.3390/jcm14186584.

Castro, V. M., Clements, C. C., Murphy, S. N., et al. (2013). *QT interval and antidepressant use: a cross-sectional study of electronic health records*. BMJ, 346, f288. doi:10.1136/bmj.f288.

Caughey, G. E., Tait, K., Vitry, A. I., & Shakib, S. (2017). *Influence of medication risks and benefits on treatment preferences in older patients with multimorbidity.* Patient Preference and Adherence, 11, 131–140. doi:10.2147/PPA.S118836.

Chadwick, B., Waller, D. G., & Edwards, J. G. (2005). *Potentially hazardous drug interactions with psychotropics*. Advances in Psychiatric Treatment.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials*. Lancet, 407(10529), 689–703. doi:10.1016/S0140-6736(25)01578-8.

Chowdhury, R., Khan, H., Heydon, E., et al. (2013). *Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences*. European Heart Journal, 34(38), 2940–2948. doi:10.1093/eurheartj/eht295.

Crowley, M. J., Zullig, L. L., Shah, B. R., Shaw, R. J., Lindquist, J. H., Peterson, E. D., & Bosworth, H. B. (2015). *Medication non-adherence after myocardial infarction: An exploration of modifying factors*. Journal of General Internal Medicine, 30(1), 83–90. doi:10.1007/s11606-014-3072-x.

Danielsson, B., Collin, J., Nyman, A., Bergendal, A., Borg, N., State, M., Bergfeldt, L., & Fastbom, J. (2020). *Drug use and torsades de pointes cardiac arrhythmias in Sweden: A nationwide register-based cohort study*. BMJ Open, 10(3), e034560. doi:10.1136/bmjopen-2019-034560.

De Filippo, O., D'Ascenzo, F., Iannaccone, M., Bertaina, M., Leone, A., Borzillo, I., Ravetti, E., Solano, A., Pagliassotto, I., Nebiolo, M., Bruno, F., Giacobbe, F., Muscoli, S., Monticone, S., Brizzi, M. F., Biondi Zoccai, G., & De Ferrari, G. M. (2023). *Safety and efficacy of bempedoic acid: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* Cardiovascular Diabetology, 22(1), 324. doi:10.1186/s12933-023-02022-z.

de Lima, J. G., de Barros, A. L. B. L., & de Lopes, J. L. (2024). *Factors associated with medication non-adherence among patients with heart failure.* Revista Latino-Americana de Enfermagem.

De Zoysa, W., Mendis, S. A., Rathnayake, N., et al. (2025). *Multimorbidity, medications, and their association with falls, physical activity, and cognitive functions in older adults: multicenter study in Sri Lanka*. Scientific Reports.

Dragioti, E., Radua, J., Solmi, M., et al. (2023). *Impact of mental disorders on clinical outcomes of physical diseases: An umbrella review assessing population attributable fraction and generalized impact fraction*. World Psychiatry.

Dwivedi, J., Seemab, M., Wal, P., et al. (2025). *The intricacies of polypharmacy and drug interactions in schizophrenia treatment*. Current Drug Metabolism, 26(9), 579–599. doi:10.2174/0113892002382047250930160449.

Easton, K., Coventry, P., Lovell, K., Carter, L.-A., & Deaton, C. (2016). *Prevalence and measurement of anxiety in samples of patients with heart failure*. Journal of Cardiovascular Nursing, 31(4), 367–379. doi:10.1097/JCN.0000000000000265.

Edinoff, A. N., Raveendran, K., Colon, M. A., Thomas, B. H., Trettin, K. A., Hunt, G. W., Kaye, A. M., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2022). *Selective serotonin reuptake inhibitors and associated bleeding risks: A narrative and clinical review*. Health Psychology Research, 10(4), 39580.

Ferrell, M. C., Ernst, Z., Ferrell, S. C., Jaiswal, D. D., & Vassar, M. (2023). *Effects of statin therapies on individuals taking antipsychotics: A systematic review.* Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown), 24(8), 481–487. doi:10.2459/JCM.0000000000001489.

Freiesleben, S. D., & Furczyk, K. (2015). *A systematic review of agomelatine-induced liver injury*. Journal of Molecular Psychiatry, 3(1), 4. doi:10.1186/s40303-015-0011-7.

Funk, K. A., & Bostwick, J. R. (2013). *A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs*. Annals of Pharmacotherapy, 47(10), 1330–1341.

Fung, V. C., Overhage, L. N., Sylvia, L. G., Reilly-Harrington, N. A., Kamali, M., Gao, K., Shelton, R. C., Ketter, T. A., Bobo, W. V., Thase, M. E., Calabrese, J. R., Tohen, M., Deckersbach, T., & Nierenberg, A. A. (2019). *Complex polypharmacy in bipolar disorder: Side effect burden, adherence, and response predictors*. Journal of Affective Disorders, 257, 17–22. doi:10.1016/j.jad.2019.06.050.

Gallego, J. A., Bonetti, J., Zhang, J., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2012). *Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009*. Schizophrenia Research, 138(1), 18–28. doi:10.1016/j.schres.2012.03.018.

Gandhi, S., Shariff, S. Z., Al-Jaishi, A., Reiss, J. P., Mamdani, M. M., Hackam, D. G., Li, L., McArthur, E., Weir, M. A., & Garg, A. X. (2017). *Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: A population-based cohort study of older adults.* American Journal of Kidney Diseases, 69(1), 87–96. doi:10.1053/j.ajkd.2016.08.020.

Garrels, E., Kainth, T., Silva, B., et al. (2023). *Pathophysiological mechanisms of post-myocardial infarction depression: a narrative review*. Frontiers in Psychiatry, 14, 1225794. doi:10.3389/fpsyt.2023.1225794.

Gaudiano, B. A., Guzman Holst, C., Morena, A., Reeves, L. E., Sydnor, V. J., Epstein-Lubow, G., & Weinstock, L. M. (2018). *Complex polypharmacy in patients with schizophrenia-spectrum disorders before a psychiatric hospitalization: Prescribing patterns and associated clinical features*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 38(3), 180–187. doi:10.1097/JCP.0000000000000876.

Giugliano, R. P., Mach, F., Zavitz, K., Kurtz, C., Im, K., Kanevsky, E., Schneider, J., Wang, H., Keech, A., Pedersen, T. R., Sabatine, M. S., Sever, P. S., Robinson, J. G., Honarpour, N., Wasserman, S. M., Ott, B. R., & EBBINGHAUS Investigators. (2017). *Cognitive function in a randomized trial of evolocumab*. New England Journal of Medicine, 377(7), 633–643. doi:10.1056/NEJMoa1701131.

Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger, J. T., Jr., Krishnan, K. R., van Zyl, L. T., Swenson, J. R., Finkel, M. S., Landau, C., Shapiro, P. A., Pepine, C. J., Mardekian, J., Harrison, W. M., Barton, D., & McIvor, M. (2002). *Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina*. JAMA, 288(6), 701–709. doi:10.1001/jama.288.6.701.

Grymonpre, R. E., Didur, C. D., Montgomery, P. R., & Sitar, D. S. (1998). *Pill count measures of compliance in the elderly: complexity from buffered aspirin to polypharmacy*. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 36(9), 479-484.

Hamer, M. (2012). *What are the mechanisms underlying the association between depression and cardiovascular disease?* Dialogues in Cardiovascular Medicine.

Harrigan, E. P., Miceli, J. J., Anziano, R., et al. (2004). *A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 24(1), 62–69. doi:10.1097/01.jcp.0000104913.75206.62.

Higashi, K., Medic, G., Littlewood, K. J., Diez, T., Granström, O., & De Hert, M. (2013). *Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review*. Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 3(4), 200–218. doi:10.1177/2045125312474019.

Hirano, Y. (2020). *Risk of extrapyramidal syndromes associated with psychotropic polypharmacy: A study based on large scale Japanese claims data*. Therapeutic Innovation & Regulatory Science.

Hirota, T., Fujita, Y., & Ieiri, I. (2020). *An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 16(9), 809–822. doi:10.1080/17425255.2020.1801634.

Holst, S. S., Karstoft, K., Jensen, M. E. J., et al. (2023). *Definition of and delimitation of polyfarmaci*. Ugeskrift for Laeger.

Huang, F., Duan, J., Liu, W., et al. (2026). *BDNF mediates the heart-brain axis: implications for cardiovascular diseases and mental disorders*. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.

Jacobson, R. H., Wang, P., & Glueck, C. J. (1997). *Myositis and rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and nefazodone*. JAMA, 277(4), 296. doi:10.1001/jama.1997.03540280034021.

Jasiak, N. M., & Bostwick, J. R. (2014). *Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants*. Annals of Pharmacotherapy, 48(12), 1620–1628. doi:10.1177/1060028014550645.

Joshaghani, N., Singh, J., Suri, R. K., Udegbe, D., Fatima, A., Prasad, S., Tran, K., & Gunturu, S. (2025). *Sertraline-induced bradycardia: A case report and literature review*. Cureus, 17(5), e84474.

Karnik, N. S., & Maldonado, J. R. (2005). *Antidepressant and statin interactions: A review and case report of simvastatin and nefazodone-induced rhabdomyolysis and transaminitis*. Psychosomatics, 46(6), 565–568. doi:10.1176/appi.psy.46.6.565.

Katzmann, J. L., Sorio-Vilela, F., Dornstauder, E., Fraas, U., Smieszek, T., Zappacosta, S., & Laufs, U. (2022). *Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: Effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C.* Clinical Research in Cardiology, 111(3), 243–252. doi:10.1007/s00392-020-01740-8.

Kral, L., Wikle, J., & Rastogi, R. (2020). *Patient with Polypharmacy*. In Guide to the Inpatient Pain Consult. Springer. doi:10.1007/978-3-030-40449-9_31.

Kukreja, S., Kalra, G., Shah, N., & Shrivastava, A. (2013). *Polypharmacy in psychiatry: a review*. Mens Sana Monographs, 11(1), 82–99. doi:10.4103/0973-1229.104497.

Lam, R. W., Kennedy, S. H., Adams, C., et al. (2024). *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults*. The Canadian Journal of Psychiatry, 69(9), 641–687. doi:10.1177/07067437241245384.

Lambert, A. M., Parretti, H. M., Pearce, E., Price, M. J., Riley, M., Ryan, R., et al. (2022). *Temporal trends in associations between severe mental illness and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis*. PLOS Medicine, 19, e1003960. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003960.

Lambiase, P. D., de Bono, J. P., Schilling, R. J., et al. (2019). *British Heart Rhythm Society Clinical Practice Guidelines on the Management of Patients Developing QT Prolongation on Antipsychotic Medication*. Arrhythmia & Electrophysiology Review, 8(3), 161–165. doi:10.15420/aer.2019.8.3.G1.

Laporte, S., Chapelle, C., Caillet, P., Beyens, M. N., Bellet, F., Delavenne, X., Mismetti, P., & Bertoletti, L. (2017). *Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies*. Pharmacological Research, 118, 19–32. doi:10.1016/j.phrs.2016.08.017.

Li, G., Zhang, L., & Liu, M. (2024). *Meta-analysis on inflammation and autonomic nervous system of coronary heart disease combined with depression*. BMJ Open, 14, e079980. doi:10.1136/bmjopen-2023-079980.

Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., et al. (2005). *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. New England Journal of Medicine, 353(12), 1209–1223. doi:10.1056/NEJMoa051688.

Linden, M., Godemann, F., Gaebel, W., Köpke, W., Müller, P., Müller-Spahn, F., Pietzcker, A., & Tegeler, J. (2001). *A prospective study of factors influencing adherence to a continuous neuroleptic treatment program in schizophrenia patients during 2 years.* Schizophrenia Bulletin, 27(4), 585–596.

Lippi, G., Montagnana, M., Favaloro, E. J., & Franchini, M. (2009). *Mental depression and cardiovascular disease: A multifaceted, bidirectional association*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis.

Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgözoğlu, L., & Wiklund, O. (2020). *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk*. European Heart Journal, 41(1), 111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

Mach, F., Koskinas, K. C., Roeters van Lennep, J. E., Tokgözoğlu, L., Badimon, L., Baigent, C., Benn, M., Binder, C. J., Catapano, A. L., De Backer, G. G., Delgado, V., Fabin, N., Ference, B. A., Graham, I. M., Landmesser, U., Laufs, U., Mihaylova, B., Nordestgaard, B. G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., et al. (2025). *2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*. European Heart Journal, 46(42), 4359–4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190.

Marievsky, V. E., Belikova, Yu. S., & Shimanovsky, N. L. (2026). *Drug-drug interactions of medications used to treat cardiovascular and psychiatric diseases*. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.

Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). *What is polypharmacy? A systematic review of definitions*. BMC Geriatrics, 17, 230. doi:10.1186/s12877-017-0621-2.

McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C., Christodorescu, R. M., Daskalopoulou, S. S., Ferro, C. J., Gerdts, E., Hanssen, H., Harris, J., Lauder, L., McManus, R. J., Molloy, G. J., Rahimi, K., Regitz-Zagrosek, V., Rossi, G. P., Sandset, E. C., Scheenaerts, B., Staessen, J. A., Uchmanowicz, I., Volterrani, M., Touyz, R. M., & ESC Scientific Document Group. (2024). *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension*. European Heart Journal, 45(38), 3912–4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.

Mennini, F. S., Marcellusi, A., von der Schulenburg, J. M., Gray, A., Levy, P., Sciattella, P., ... & Maggioni, A. P. (2015). *Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries*. The European Journal of Health Economics, 16(1), 65-72.

Molero, Y., Cipriani, A., Larsson, H., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B. M., & Fazel, S. (2020). *Associations between statin use and suicidality, depression, anxiety, and seizures: A Swedish total-population cohort study*. The Lancet Psychiatry, 7(11), 982–990. doi:10.1016/S2215-0366(20)30311-4.

Nacionālais veselības dienests. (2021). *Šizofrēniskā spektra traucējumu veidlapa (F20, F21, F23, F25).* Pieejams: https://www.vmnvd.gov.lv/lv/gimenes-arstiem-0 (skatīts: 15.09.2026.).

National Institute for Health and Care Excellence. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*. NICE guideline CG178. Pieejams: https://www.nice.org.uk/guidance/cg178 (skatīts: 14.09.2026.).

National Institute for Health and Care Excellence. (2023). *Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification*. NICE guideline NG238. Pieejams: https://www.nice.org.uk/guidance/ng238 (skatīts: 14.09.2026.).

Palleria, C., Roberti, R., Iannone, L. F., Tallarico, M., Barbieri, M. A., Vero, A., Manti, A., De Sarro, G., Spina, E., & Russo, E. (2020). *Clinically relevant drug interactions between statins and antidepressants*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 45(2), 227–239. doi:10.1111/jcpt.13058.

Parlati, A. L. M., Nardi, E., Basile, C., Paolillo, S., Marzano, F., Chirico, A., Buonocore, D., Colella, A., Fontanarosa, S., Gallo, L., Fierro, M. F., Carbone, F., Gargiulo, P., Prastaro, M., Delle Grottaglie, S., Santoro, C., Marchesi, A., Marchetti, M. F., Carta, M. G., Perrone Filardi, P., & Montisci, R. (2024). *Cardiovascular disease and psychiatric disorders: An-up-to-date review*. Journal of Public Health Research, 13(4), 22799036241278817. doi:10.1177/22799036241278817.

Petrykiv, S., De Jonge, L., & Arts, M. (2017). *Interactions between SSRI's and statins: Clinical relevance versus statistical significance*. European Psychiatry, 41(S1), S757–S758. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.01.1418.

Rafiei, S., Raoofi, S., Baghaei, A., et al. (2023). *Depression prevalence in cardiovascular disease: global systematic review and meta-analysis*. BMJ Supportive & Palliative Care, 13(3), 281–289. doi:10.1136/spcare-2022-003884.

Ray, K. K., Bays, H. E., Catapano, A. L., Lalwani, N. D., Bloedon, L. T., Sterling, L. R., Robinson, P. L., & Ballantyne, C. M. (2019). *Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol*. New England Journal of Medicine, 380(11), 1022–1032. doi:10.1056/NEJMoa1803917.

Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., Hall, K., & Stein, C. M. (2009). *Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death*. New England Journal of Medicine, 360(3), 225–235. doi:10.1056/NEJMoa0806994.

Renoux, C., et al. (2017). *Association of selective serotonin reuptake inhibitors with the risk for spontaneous intracranial hemorrhage*. JAMA Neurology, 74, 173–180.

Sandson, N. B., Armstrong, S. C., & Cozza, K. L. (2005). *An overview of psychotropic drug-drug interactions*. Psychosomatics.

Sawada, Y., & Satoh, H. (2012). *Drug interactions of psychotropic drugs. Nihon Rinsho*. Japanese Journal of Clinical Medicine, 70(1), 27–41.

Schnabel, R. B., Hasenfuß, G., Buchmann, S., Kahl, K. G., Aeschbacher, S., Osswald, S., et al. (2021). *Heart and brain interactions: Pathophysiology and management of cardio-psycho-neurological disorders*. Herz, 46, 138–149. doi:10.1007/s00059-021-05022-5.

Semahegn, A., Torpey, K., Manu, A., Assefa, N., Tesfaye, G., & Ankomah, A. (2020). *Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysi*s. Systematic Reviews, 9, 17. doi:10.1186/s13643-020-1274-3.

Shen, Q., Song, H., Aspelund, T., Yu, J., Lu, D., Jakobsdóttir, J., Bergstedt, J., Yi, L., Sullivan, P. F., Sjölander, A., Ye, W., Fall, K., Fang, F., & Valdimarsdóttir, U. (2022). *Cardiovascular disease and subsequent risk of psychiatric disorders: A nationwide sibling-controlled study*. eLife, 11, e80143. doi:10.7554/eLife.80143.

Siwek, M., Woroń, J., Gorostowicz, A., & Wordliczek, J. (2020). *Adverse effects of interactions between antipsychotics and medications used in the treatment of cardiovascular disorders*. Pharmacological Reports, 72(2), 350–359. doi:10.1007/s43440-020-00058-6.

Skrabal, M. Z., Stading, J. A., & Monaghan, M. S. (2003). *Rhabdomyolysis associated with simvastatin-nefazodone therapy*. Southern Medical Journal, 96, 1034–1035.

Smith, R. L., Tveito, M., Kyllesø, L., Jukic, M. M., Ingelman-Sundberg, M., Andreassen, O. A., & Molden, E. (2020). *Impact of antipsychotic polypharmacy on nonadherence of oral antipsychotic drugs: A study based on blood sample analyses from 24,239 patients*. European Neuropsychopharmacology, 37, 64–69.

Sørensen, C., Brandes, A., Hendricks, O., Thrane, J., Friis-Hasché, E., Haghfelt, T., & Bech, P. (2006). *Depression assessed over 1-year survival in patients with myocardial infarction.* Acta Psychiatrica Scandinavica, 113(4), 290–297. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00777.x.

Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). *Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research*. Psychosomatic Medicine, 73(2), 114–126. doi:10.1097/PSY.0b013e31820ad12b.

Szymanski, K. L., Garg, A., Sizemore, M., & Loutzenhiser, L. (2022). *Polypharmacy in the elderly*. Osteopathic Family Physician, 14(6), 25–28. doi:10.33181/13089.

Taylor, D.M., Barnes, T. R. E., and Young, A. H. (2021). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* (14th ed.). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.

Taylor, D. M., Barnes, T. R. E., & Young, A. H. (2025). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* (15th ed.). Wiley-Blackwell.

Taylor, D. M., Gaughran, F., & Pillinger, T. (2020). *The Maudsley practice guidelines for physical health conditions in psychiatry*. Wiley-Blackwell.

Tērauds, E. (2025). *Akūtu psihotisku traucējumu un pirmās šizofrēnijas epizodes atpazīšana, vadīšana un ārstēšana: klīniskais algoritms*. Klīniskās vadlīnijas un algoritmi. Pieejams: https://kliniskiealgoritmi.vm.gov.lv/objects/RDU686-1 (skatīts: 14.09.2026.).

Tērauds, E., & Sīle, L. (2024). *Praktiskā psihofarmakoterapija: Rekomendācijas psihiatriem, psihiatrijas rezidentiem un ģimenes ārstiem* (4. izdevums). Rīga: VSIA Nacionālais psihiskās veselības centrs Zinātniskais institūts psihiatrijas jomā.

Tērauds, E., Sīle, L., Vrubļevska, J., Taube, M., Renemane, Ļ., Gēbele, M., Valaine, L., Bite, I., Meldere, M., & Paudere-Logina, S. (2026). *Depresijas diagnostikas un ārstēšanas klīniskās vadlīnijas*. Rīga: Latvijas Psihiatru asociācija. Pieejams: https://www.spkc.gov.lv/lv/klinisko-vadliniju-datu-baze#registretas-2026gada (skatīts: 14.09.2026.).

Thase, M. E. (1998). *Effects of venlafaxine on blood pressure: A meta-analysis of original data from 3744 depressed patients*. Journal of Clinical Psychiatry, 59(10), 502–508. doi:10.4088/jcp.v59n1002.

Thompson, M., & Samuels, S. (2002). *Rhabdomyolysis with simvastatin and nefazodone*. American Journal of Psychiatry, 159(9), 1607.

van Agtmaal, M. J. M., Houben, A. J. H. M., Pouwer, F., Stehouwer, C. D. A., & Schram, M. T. (2017). *Association of microvascular dysfunction with late-life depression: a systematic review and meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 74(7), 729–739. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0984.

van Noord, C., Straus, S. M. J. M., Sturkenboom, M. C. J. M., et al. (2009). *Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 29(1), 9–15.

Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., et al. (2012). *A new taxonomy for describing and defining adherence to medications*. British Journal of Clinical Pharmacology, 73(5), 691–705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.

Waclawovsky, A. J., de Brito, E., Smith, L., Vancampfort, D., da Silva, A. M. V., & Schuch, F. B. (2021). *Endothelial dysfunction in people with depressive disorders: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Psychiatric Research, 141, 152–159. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.06.045.

Walsh, C. A., Cahir, C., Tecklenborg, S., Byrne, C., Culbertson, M. A., & Bennett, K. E. (2019). *The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: a systematic review and meta-analysis*. British Journal of Clinical Pharmacology, 85(11), 2464–2478. doi:10.1111/bcp.14075.

Warrington, S. J., et al. (1989). *The cardiovascular effects of antidepressants*. Psychological Medicine Monograph Supplement, 16, i–40.

Watkins, D. A., Pickersgill, S. J., Flood, D., Gaziano, T. A., Huffman, M. D., Islam, S., Joseph, P., Malekzadeh, R., Perel, P., Piñeiro, D. J., Pinto, F. J., & Yusuf, S. (2025). *Global impact of fixed-dose combination therapies on cardiovascular mortality and events, 2023–2050*: A modeling study. JACC, 86(3).

Westphal Filho, F. L., Moss Lopes, P. R., Menegaz de Almeida, A., Sano, V. K. T., Tamashiro, F. M., Gonçalves, O. R., de Moraes, F. C. A., Kreuz, M., Kelly, F. A., & Silveira Feitoza, P. V. (2025). *Statin use and dementia risk: A systematic review and updated meta-analysis*. Alzheimer's & Dementia (New York), 11(1), e70039. doi:10.1002/trc2.70039.

Williams, S., Wynn, G., Cozza, K., & Sandson, N. B. (2007). *Cardiovascular medications*. Psychosomatics, 48(6), 537–547. doi:10.1176/appi.psy.48.6.537.

Wium-Andersen, M. K., Wium-Andersen, I. K., Prescott, E. I. B., Overvad, K., Jørgensen, M. B., & Osler, M. (2020). *An attempt to explain the bidirectional association between ischaemic heart disease, stroke and depression: A cohort and meta-analytic approach*. British Journal of Psychiatry, 217(2), 434–441. doi:10.1192/bjp.2019.130.

World Health Organization. (2003). *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva: World Health Organization. Pieejams: https://iris.who.int/items/bf8058c0-03b2-4b47-838f-5534849927fb (skatīts 14.09.2026.).

World Health Organization. (2019). *Medication Safety in Polypharmacy: Technical Report*. Geneva: World Health Organization. Pieejams: https://www.who.int/publications/i/item/medication-safety-in-polypharmacy-technical-report (skatīts 14.09.2026.).

Xie, S., Galimberti, F., Olmastroni, E., Catapano, A. L., & Casula, M. (2026). *Comparative safety of lipid-lowering drugs alone or in combination: Insights from a systematic review and network meta-analysis*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 36(10), 104851. doi:10.1016/j.numecd.2026.104851.

Yatham, M. S., Yatham, K. S., Ravindran, A. V., & Sullivan, F. (2019). *Do statins have an effect on depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis*. Journal of Affective Disorders, 257, 55–63. doi:10.1016/j.jad.2019.07.002.

Yin, Y., Jiang, J., & Jin, Y. (2025). *Evaluation of atypical antipsychotics associated rhabdomyolysis using the FDA adverse event reporting system database*. Scientific Reports, 15(1), 10499. doi:10.1038/s41598-025-95700-9.

Zhai, D., Lang, Y., Dong, G., Liu, Y., Wang, X., Zhou, D., Cui, T., Yang, Y., Zhang, W., Zhao, Y., & Zhang, R. (2017). *QTc interval lengthening in first-episode schizophrenia*

(FES) patients in the earliest stages of antipsychotic treatment. Schizophrenia Research, 179, 70–74. doi:10.1016/j.schres.2016.10.006.

Zhong, Z., Wang, L., Wen, X., Liu, Y., Fan, Y., & Liu, Z. (2017). *A meta-analysis of effects of selective serotonin reuptake inhibitors on blood pressure in depression treatment: Outcomes from placebo and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor controlled trials*. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 13, 2781–2796.