

Johan Spooov · Erkkka Syvälakhti

K A P S E L I 3 2



# MASENNUSLÄÄKKEET

Käyttöaiheet ja hoidon periaatteet



LÄÄKELAITOS  
LÄKEMEDELVERKET  
NATIONAL AGENCY  
FOR MEDICINES



**KELA**

# **MASENNUSLÄÄKKEET**

**Käyttöaiheet ja hoidon periaatteet**



## ALKUSANAT

Masennuksen hoito on muuttunut viime vuosina enemmän kuin muiden mielenterveysongelmien hoito. Ensimmäinen masennuksen lääkehoitoa käsittelevä Kapseli tuli tilanteeseen, jossa vaikeat masennustilat näyttivät yleistyneen ja niiden tunnistamiseen kiinnitettiin huomiota. Tämä on yhdessä uudenlaisten masennuslääkkeiden kauppaan tulon myötä johtanut myös meillä lääkkeiden lisääntyneeseen käyttöön. Psykiatrit määrittävät vain noin kolmasosan masennuslääkkeistä, mistä päätellen myös muussa terveydenhuollossa tarvitaan tietoa tältä alueelta.

Lääkehoito ei koskaan yksinään ratkaise mielenterveyden ongelmia, mutta toivomme tästä päivitetystä Kapselistä olevan hyötyä silloin, kun muun hoidon tukena tarvitaan masennuslääkitystä.

Hannes Wahlroos  
Ylijohtaja, professori  
Lääkelaitos

Jorma Huuhtanen  
Pääjohtaja  
Kansaneläkelaitos



## ESIPUHE

Depressio eli masennustila on varsin yleinen mielenterveyden häiriö, sillä ainakin 6 % sekä aikuisista että lapsista sairastaa sitä tietyssä ajankohtana Suomessa. Yksittäiset masennusoireet ovat monin verroin yleisempiä. Viime vuosikymmeninä etenkin lievät ja keskivaikeat depressiot näyttävät lisääntyneen. Perusterveydenhuollon selvityksissä depression esiintyvyys on ollut 10–15 %, joten masennuksesta kärsivät käyttävät perusterveydenhuollon palveluja keskimääräistä enemmän. Vähäisetkin masennusoireet lisäävät palvelujen käyttöä ja työstä poissaoloja. Vaara masennustilan pitkittymiseen ja uudelleen sairastumiseen on huomattava, ja depression liittyy myös merkittävää ylikuolleisuutta sekä itsemurhien että somaattisten tautien takia.

Lasten ja nuorten masennus on aikaisemmin tiedettyä yleisempää. Epidemiologisessa selvityksessä vakavan masennuksen esiintyvyys 8–9-vuotiailla suomalaislapsilla oli 3,8 % ja pitkäaikaisen masennuksen esiintyvyys 8,6 %. Erityisen ongelmallista on, että vanhemmat ja opettajat tunnistavat vain noin puolet kliinisesti masentuneista lapsista. Lasten masennukselle on tyypillistä, että oireet kestävät pitkään ja uusiutuvat myöhemmin. Vakavan masennuksen kesto lapsuusiässä oli keskimäärin 7,5 kuukautta ja pitkäaikaisen masennuksen kesto keskimäärin 45 kuukautta. Vakava masennus uusiutui viiden vuoden kuluessa 72 %:lla ja pitkäaikainen masennus 62 %:lla potilaista. Nuoruusiässä vakavan masennuksen esiintyvyys on 5 % ja pitkäaikaisen masennuksen 10 %. Nuoruusiässä tytöillä on masennusta selvästi enemmän kuin pojilla, ja tytöt tekevät poikia enemmän itsemurhayrityksiä. Pojat tekevät kuitenkin enemmän itsemurhia.

Lapsuusiän masennus lisää todennäköisyyttä sairastua masennukseen nuoruusiässä. Siihen liittyy myös suurentunut todennäköisyys varhaisaikuisuudessa tehtyihin itsemurhiin. Masentuneilla lapsilla ja nuorilla oli 18 vuoden seurantatutkimuksessa nelinkertainen riski sairastua uudelleen depression.

Masennustilojen tunnistaminen ja hoito ovat erityinen haaste terveydenhuollolle. Hyvä hoito edellyttää jatkuvuutta ja sopivien hoitomuotojen valintaa. Masennuslääkkeet ovat ainakin alkuvaiheessa keskeinen hoitomuoto vaikeissa ja keskivaikeissa masennustiloissa. Valtaosa avohoidon potilaista käyttää uusia, viime vuosina markkinoille tulleita lääkkeitä, jotka ovat trisyklisiä masennuslääkkeitä helppokäyttöisempiä ja turvallisempia. Trisykliset masennuslääkkeet ovat edelleen käyttökelpoisia ja riittävinä annoksina käytettyinä tehokkaita. Uudetkaan masennuslääkkeet eivät ole haitattomia, minkä lisäksi ne ovat selvästi kalliimpia hoitovaihtoehtoja.

Väestössä esiintyy ahdistuneisuusoireita vähintään yhtä paljon kuin masennusoireita. Niistäkin on merkittävää haittaa, jos ne ovat voimakkaita tai jos ne liittyvät masennusoireisiin. Ahdistuneisuushäiriöitä on totuttu hoitamaan bentsodiatsepiineilla, mutta monet häiriöt helpottuvat myös masennuslääkkeillä. Muista masennuslääkkeisiin reagoivista sairauksista merkittävimpiä on pitkäaikainen kipuoireyhtymä, jonka ymmärtämisessä ja hoidossa tulee ottaa huomioon myös psykososiaaliset tekijät.

Olemme korostaneet erityisesti masennuksen tunnistamista ja käyneet läpi masennuslääkkeiden käyttöä seuraten ICD-10-tautiluokitusta, joka ohjaa melko hyvin lääkehoitoa. On syytä kuitenkin muistaa, että hoitomuodon valinnassa on tärkeää selvittää potilaan anamneesi eikä pelkkiä oireita. Vaikka seuraavassa keskitytään lääkehoidon periaatteisiin, ei koskaan voi korostaa liiaksi potilas-lääkärisuhteen jatkuvuuden eikä psykoterapeuttisen, potilaan elämysmaailmaa ymmärtämään pyrkivän ja tukevan asenteen merkitystä hoidon onnistumisessa. Lapsia ja nuoria hoidettaessa on erityisen tärkeää ottaa huomioon myös perheen olosuhteet ja sosiaalinen verkosto.

Tämä Kapseli on ajanmukaistettu vuoden 1996 ilmestyneestä Kapselistä nro 25, jonka asiantuntijoiden panos näkyy uudistetussakin tekstissä.

Syyskuussa 2003

Johan Spooov

Erkka Syvälahti



# SISÄLTÖ

<b>1 MASENNUSLÄÄKKEISIIN REAGOIVIEN HÄIRIÖIDEN ESIINTYVYYDESTÄ JA TUNNISTAMISESTA</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Masennussairaudet</b>	<b>11</b>
1.1.1 Esiintyvyys	11
1.1.2 Oireet	11
Masennustila (F32) ja toistuva masennus (F33)	11
Pitkäaikainen masennus (F34.1)	13
Kaksisuuntainen mielialahäiriö (F31)	13
Masennusoireinen käytöshäiriö (F92.0)	14
1.1.3 Liitännäisoireet	14
1.1.4 Ikäryhmiin ja sukupuoleen painottuvat oireet	14
1.1.5 Somaattisiin sairauksiin liittyvä masennus	16
Somaattisiin sairauksiin liittyvät masennusta muistuttavat oireet	16
Elimellinen mielialahäiriö (F06.3)	16
Somaattisiin sairauksiin liittyvä reaktiivinen masennus	17
1.1.6 Lääkkeiden aiheuttamat masennustilat	17
<b>1.2 Ahdistuneisuushäiriöt</b>	<b>18</b>
1.2.1 Esiintyvyys	18
1.2.2 Oireet	18
Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (F41.1)	18
Sosiaalisten tilanteiden pelko (F40.1), paniikkihäiriö (F41.0) ja julkisten paikkojen pelko (F40.0)	18
Sekamuotoinen ahdistus ja masennustila (F41.2)	18
Lapsuuden eroahdistushäiriö (F93.0)	18
1.2.3 Elimellinen ahdistuneisuushäiriö (F06.4)	19
1.2.4 Lääkkeiden, nautintoaineiden ja huumeiden aiheuttama ahdistus	19
<b>1.3 Masennuslääkkeille reagoivat muut häiriöt</b>	<b>20</b>
1.3.1 Pakko-oireinen häiriö (F42)	20
1.3.2 Traumaperäinen stressireaktio (F43.1)	20
1.3.3 Syömishäiriöt (F50)	20
1.3.4 Alkoholiriippuvuus (F10.2) sekä käytös- ja hillitsemishäiriöt (F63)	20
1.3.5 Premenstruaalinen oireyhtymä (N94.3) ja premenstruaalinen dysforia	21
1.3.6 Kiputilat	21
Ruumiillisissa sairauksissa esiintyvä kipu	21
Pitkäaikainen kipuoireyhtymä (F45.4)	21
<b>2 MASENNUSLÄÄKKEIDEN OMINAISUUDET</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Lääkkeet masennuksen hoidon työkaluina</b>	<b>21</b>
<b>2.2 Masennuslääkkeiden luokittelua</b>	<b>22</b>
2.2.1 Epäselektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät eli trisykliset masennuslääkkeet	22
2.2.2 Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät	22
2.2.3 Selektiiviset MAOn estäjät	26
2.2.4 Muita masennuslääkkeitä	26
<b>2.3 Psykoosilääkkeet ja yhdistelmävalmisteet masennuksen hoidossa</b>	<b>28</b>
<b>2.4 Mielialan tasaajalääkkeet kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjakson hoidossa</b>	<b>28</b>
<b>2.5 Alpratsolaami ja buspironi</b>	<b>29</b>
<b>2.6 Rohdosvalmisteet: Mäkikuisma</b>	<b>29</b>



<b>3</b>	<b>MASENNUSLÄÄKKEIDEN METABOLIA, INTERAKTIOT JA PITOISUUSMÄÄRITYKSET</b>	<b>30</b>
3.1	Trisykliset masennuslääkkeet	31
3.2	Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät	32
3.3	Selektiiviset MAOn estäjät	33
3.4	Muut masennuslääkkeet	33
3.5	Masennuslääkkeiden pitoisuusmääritykset	34
<b>4</b>	<b>MASENNUSLÄÄKKEIDEN KÄYTÖN YLEISIÄ PERIAATTEITA</b>	<b>35</b>
4.1	Psykiatrisen potilaan kokonaisvaltainen hoito	35
4.2	Masennussairauksien hoito	35
4.3	Ahdistuneisuushäiriöiden hoito	36
<b>5</b>	<b>MASENNUSSAIRAUKSIEN LÄÄKEHOITO</b>	<b>37</b>
5.1	Masennustilat	37
5.1.1	Masennusjakson lääkehoito	37
5.1.2	Masennuslääkkeen valintaan liittyviä näkökohtia	38
	Väsyttävä vai ei-väsyttävä masennuslääke?	38
	Painonmuutokset	38
	Itsemurhavaara	39
	Eturauhasvaivoista, glaukoomasta, kuivasta suusta tai ummetuksesta kärsivät potilaat	39
	Diabetes	39
	Sydänsairaudet	40
	Kouristusalttius	40
	Vaikea-asteinen masennustila ja masennustila, johon liittyy somaattinen oireyhtymä	40
	Epätyyppillinen masennus	40
5.1.3	Tavanomaiselle lääkehoidolle hoitoresistentti masennus	40
5.1.4	Masennustilan lääkityksen ylläpito	41
5.1.5	Muut kuin varsinaiset masennuslääkkeet	42
5.2	Toistuva masennus	42
5.2.1	Toistuvan masennusjakson hoito	42
5.2.2	Ylläpito eli estohoito	42
5.3	Pitkäaikainen masennus	43
5.4	Toistuvat lyhyet masennusjaksot	43
5.5	Kaksisuuntainen mielialahäiriö	43
<b>6</b>	<b>MASENNUSLÄÄKKEET AHDISTUNEISUUSHÄIRIÖSSÄ</b>	<b>44</b>
6.1	Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö	44
6.2	Sosiaalisten tilanteiden pelko	44
6.3	Paniikkihäiriö	44
6.4	Julkisten paikkojen pelko (agorafobia)	45
6.5	Sekamuotoinen ahdistus- ja masennustila	45
<b>7</b>	<b>MASENNUSLÄÄKKEET MUISSA HÄIRIÖISSÄ</b>	<b>46</b>
7.1	Pakko-oireinen häiriö	46
7.2	Traumaperäinen stressireaktio	46
7.3	Syömishäiriöt	46
7.4	Alkoholiriippuvuus sekä käytös- ja hillitsemishäiriöt	46

7.5 Premenstruaalinen oireyhtymä . . . . .	47
7.6 Kiputilat . . . . .	47
7.6.1 Ruumiillisissa sairauksissa esiintyvä kipu . . . . .	47
7.6.2 Pitkäaikainen kipuoireyhtymä . . . . .	47
<b>8 MASENNUSLÄÄKKEET ERITYISRYHMIEN HOIDOSSA . . . . .</b>	<b>48</b>
8.1 Raskaus ja sen jälkitila sekä imetys . . . . .	48
Masennuksen hoito synnytyksen jälkeen . . . . .	48
8.2 Lapset ja nuoret . . . . .	49
8.3 Vanhukset . . . . .	51
<b>9 YHTEENVETO . . . . .</b>	<b>52</b>
<b>10 MASENNUSLÄÄKKEIDEN KULUTUS JA KUSTANNUKSET . . . . .</b>	<b>54</b>
10.1 Kulutus avo- ja laitoshoidossa . . . . .	54
10.2 Käyttö ja kustannukset Kelan korvaustietojen perusteella . . . . .	55
10.3 Kulutus Pohjoismaissa . . . . .	57
<b>KIRJALLISUUTTA . . . . .</b>	<b>58</b>



# 1 MASENNUSLÄÄKKEISIIN REAGOIVIEN HÄIRIÖIDEN ESIINTYVYYDESTÄ JA TUNNISTAMISESTA

## 1.1 Masennussairaudet

### 1.1.1 Esiintyvyys

Masennusoireita esiintyy eri tutkimusten mukaan 18–34 %:lla naisista ja 10–19 %:lla miehistä. Diagnoosi edellyttää useamman masennusoireen esiintymistä erilaisina tautiluokituksen mukaisina oireyhtyminä. Tämän lisäksi ICD-10-tautiluokituksessa masennussairauksiksi luetaan myös lievempiä ja lyhytkestoisempia masennusoireyhtymiä, jotka aikaisemmin on luettu masennusoireisiin. Suomessa masennussairauksia on arvioitu esiintyvän noin 6 %:lla aikuisväestöstä. Terveys 2000 -tutkimuksessa 7 % naisista ja 4 % miehistä oli kärsinyt vakavan masennustilan jakson viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana. Elinikäinen riski sairastua depression on naisilla 20–33 % ja miehillä 12–18 %. Suomessa työttömyys ja alempi sosiaaliryhmä lisäävät masennussairauden vaaraa jopa kaksinkertaiseksi muuhun väestöön verrattuna. Muita riskitekijöitä ovat tupakointi ja viikoittainen juopuminen.

Masennuslääkkeiden käyttö 1990-luvulla lisääntyi Norjassa samaan tahtiin kuin Suomessa, vaikka siellä ei ollut lamaa. Laman jälkeen ja työttömyyden vähennyttyä Suomessa on masennuslääkkeiden käyttö edelleen lisääntynyt. Lääkärin on tärkeää tietää, että hoitoon hakeutuvilla somaattisilla potilailla masennussairauksien esiintyvyys on jopa 2–3 kertaa suurempi kuin väestössä keskimäärin.

Nuorempien henkilöiden masennus näyttää 1990-luvulla lisääntyneen, ja esiintyvyyden huippu on siirtynyt ikäryhmään 45–54-vuotiaat. Piilevä hoidon tarve on suuri, ja huolimatta masennuslääkkeiden lisääntyneestä käytöstä jää suomalaisten tutkimusten mukaan suurin osa potilaista erityisesti nuoremmassa ikäluokissa edelleen hoitamatta. Masennuksen hoito ei kohdennu optimaalisesti. Masennustilat saattavat jäädä tunnistamatta, vaikka juuri usean masennusoireen esiintymisen yhdessä pitäisi auttaa diagnoosin teossa.

Tämä johtuu osittain siitä, että depressiopotilaat ovat usein kyvyttömiä kuvaamaan oireitaan ja psyykkisiä tuntemuksiaan. Lääkärin huomio keskittyy helposti vain somaattisiin vaivoihin. Epäillessään masennusta lääkärin tulisikin kysyä melko aktiivisesti potilaan oireista ja tuntemuksista, muuten masennus saattaa jäädä tunnistamatta.

### 1.1.2 Oireet

Masennussairaudet saattavat jäädä tunnistamatta myös siksi, että ne tulkitaan ymmärrettäväksi tai ohimeneviksi reaktioiksi. Aito surureaktio tai traumaperäinen stressireaktio voi pitkittyessään lamata mielen ja muuttua masennustilaksi, joka tulisi tunnistaa. On tärkeää diagnosoida mm. somaattisesti sairaiden, vanhusten ja persoonallisuushäiriöitä potevien reaktiiviset masennustilat. Masennussairauden tai -tilan diagnoosi voi viivästyä, jos samanaikaisen sairauden, kuten ahdistuneisuushäiriön, oireet vallitsevat. Depression diagnoosin osuvuutta voidaan tarvittaessa parantaa käyttämällä seulontakyselyä. Sopivia depressioseuloja on kehitetty myös Suomessa (esim. DEPS-seula). Toisaalta masennustilan muutoksia ja hoidon vaikutuksia voidaan seurata erilaisilla arviointiaskeikoilla, joita monet pitävät käytännön työssä hyödyllisinä paneuduttuaan niiden käyttöön esimerkiksi kliinisten lääketutkimusten yhteydessä. Masennustilojen diagnostiset oireet on esitetty taulukossa 1 ja masennuslääkkeisiin parhaiten reagoivat masennussairaudet on esitetty kuvassa 1.

### Masennustila (F32) ja toistuva masennus (F33)

Masennustilan ja toistuvan masennuksen jako lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan perustuu oireiden määrään ja vaikeusasteeseen. Niissä esiintyy vähintään kaksi kolmesta keskeisestä diagnostisesta masennusoireesta: mamentunut mieliala, joka voi ilmetä lapsilla ja nuorilla ärtyneisyytenä, kiinnostuksen/mielihyvän kokemisen vaikeus (anhedonia) ja poikkeuksellinen väsymys. Oireiden kesto on vähintään kaksi viikkoa tai lyhyemmänkin aikaa, mikäli ne ovat epätavallisen rajuja.

### Taulukko 1. Masennustilan ja toistuvan masennuksen oireita

#### Diagnoosiin vaadittavat oireet

- ◆ masentunut mieliala
- ◆ kiinnostuksen puute
- ◆ tarmon puute/uupumus

#### Lisäoireita

- + arvottomuuden kokeminen
- + kohtuuttomat itsesyytökset
- + itsemurha-ajatukset
- + uni ↑ tai ↓
- + ruokahalu ↑ tai ↓
- + keskittymisvaikeudet
- + psykomotoriset muutokset

**Lievässä masennustilassa** (F32.0) ja **toistuvan masennuksen lievässä masennusjaksossa** (F33.0) esiintyy yhteensä vähintään neljä diagnostista masennusoiretta, ja toimintakyky on heikentynyt, vaikka mikään oireista ei ole vaikea-asteinen. **Keskivaikeissa masennuksissa** (F32.1 ja F33.1) esiintyy yhteensä vähintään kuusi diagnostista masennusoiretta ja toimintakyky on merkittävästi heikentynyt. **Vaikeissa masennuksissa** (F32.2 ja F33.2) esiintyy kaikkien kolmen keskeisen diagnostisen masennusoireen lisäksi valtaosa muistakin diagnostisista masennusoireista, ja osa oireista on vaikea-asteisia ja toimintakyky on romahtanut (taulukko 1).

Valtaosalla potilaista on masentunut mieliala ja/tai anhedonia (mielihyvän kokemisen vaikeus). Kuitenkin nämä oireet saattavat jäädä toteamatta, jos lääkäri ei aktiivisesti kysy niistä. Potilas saattaa sanoa, ettei hän koe itseään masentuneeksi ja että hän osaa tuntea mielihyvää. Tarkemmin kysyttäessä kuitenkin saattaa ilmetä, ettei hän kykenekään innostumaan tai ilahtumaan tavanomaisesti ja että seksuaalielämä on ollut lamassa viikkoja.

Joillakin potilailla voimakkaat häpeäntunteet estävät masentuneen mielialan, anhedo-

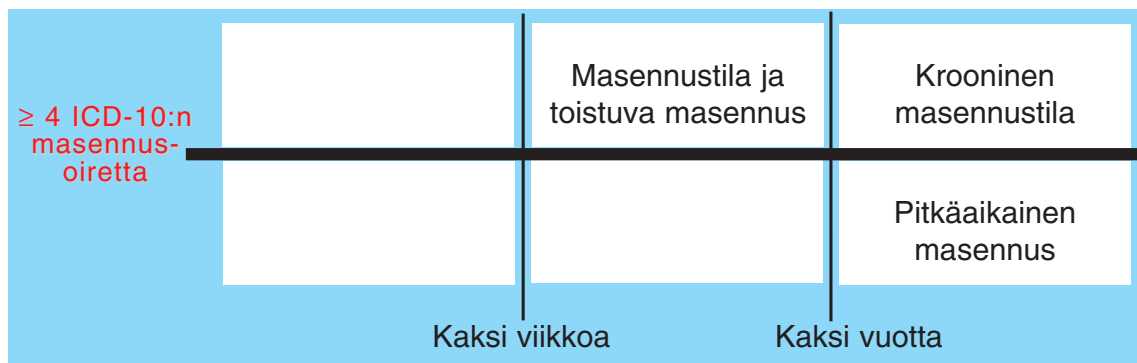
nian ja muiden psyykkisten mielialaoireiden, kuten arvottomuuden- ja syyllisyydentunteiden sekä itsemurha-ajatuksen, tietoisin kokeamisen, ja somaattistyyppiset oireet hallitsevat taudinkuvaa.

Masennukseen liittyy selvästi suurentunut itsemurhavaara, joka on eri tutkimusten mukaan miehillä 5–29-kertainen ja naisilla 10–89-kertainen normaaliväestöön verrattuna.

Useilla potilailla ei ole muuta tapaa avunpyyntönsä kuin masennuksen somaattistyyppisten oireiden valittaminen. Yleisiä oireita ovat uupuminen, keskittymisvaikeudet, häiriintynyt uni, lisääntyneeseen tai vähentyneeseen ruokahaluun liittyen painonmuutokset sekä psykomotorinen hidastuminen tai kiihtymys sekä erilaiset kivut.

Päivittäistä tai lähes päivittäistä väsymystä ilmenee noin 9 %:lla 33–60-vuotiaista suomalaisista, ja se liittyy noin neljäsosalla näistä keskivaikeaan tai vaikeaan masennustilaan. Edmontonilaisen väestötutkimuksen mukaan merkittävää uupumusta esiintyi tai oli aiemmin elämän aikana esiintynyt kahdella kolmasosalla henkilöistä, joilla on ollut masennustila, mutta vain 3 %:lla henkilöistä, joilla

### Kuva 1. Lääkehoitoihin reagoivat masennustilat



sitä ei ole ollut. Yhdysvaltalaisessa NIMH-ECA-tutkimusaineistossa uupumus yksittäisenä oireena lisäsi selvästi vaaraa sairastua vuoden aikana ensimmäiseen masennustilaan miehillä lähes seitsemänkertaiseksi ja naisilla kaksi ja puolikertaiseksi verrattuna henkilöihin, joilla ei esiintynyt yksittäisiä masennusoireita. Eri tutkimustulosten perusteella näyttääkin siltä, että uupumus olisi usein masennusalttiiden henkilöiden tapa reagoida stressiin. Masennukselle alttiita eli henkilöitä, jotka ovat sairastaneet tai tulevat sairastamaan masennustilan, on arvioitu olevan noin 20 % väestöstä. Joidenkin potilaiden kohdalla olisi helpompaa pitää vaikkapa yhteiskunnan ongelmia uupumuksen varsinaisena syynä, vaikka nämä lienevät vain laukeavia tekijöitä.

**Lievissä ja keskivaikeissa masennuksissa** ilmaistaan viidennellä merkillä (esim. F33.11) ns. somaattinen oireyhtymä (melankolinen muoto). Siinä potilaalla esiintyy usein ruokahaluttomuutta ja painonlaskua. Psykomotorinen hidastuminen, mielialan jähmeys ja anhedonia liittyvät toisiinsa muita kiinteämmin ja muodostavat erään muodon somaattista oireyhtymää. Agitoituneessa muodossa esiintyy psykomotorista kiihtymystä ja usein aamuyön heräämistä ja masennuksen pahenemista aamulla sekä vaikea-asteista ruokahalun menetystä.

**Psykoottisella masennustilalla (F32.3) ja toistuvan masennuksen psykoottisella masennusjaksolla (F33.3)** tarkoitetaan masennussairauksia, joihin liittyy harhaluuloja tai hallusinaatioita. Tilat ovat melko harvinaisia, mutta niistä aiheutuu vaikeita ongelmia, mikäli niitä ei tunnisteta ajoissa.

**Epätyypillinen masennustila (F32.8) ja toistuva epätyypillinen masennus (F33.8)** ovat uusia käsitteitä, joiden rajat ovat vasta hahmottumassa. Niiden oireista liikaunisuus ja voimakas väsymys, ”lyijyjäsenet”, näyttävät liittyvän selvästi toisiinsa. Muina oireina mainitaan usein lisääntynyt ruokahalu tai maakeanhimo ja psyykkinen yliherkkyys, joka voi ilmetä ärtyneisyytenä tai korostuneena hylätyksi tulemisen pelkona.

## **Pitkäaikainen masennus (F34.1)**

Jopa joka neljännen masennuspotilaan oireet kroonistuvat ja kestävät yli kaksi vuotta. Masennustilan tai toistuvan masennuksen oireet voivat jatkua vuosia tai ne voivat parantua vain osittain niin, että osa oireista pitkittyy. Pitkäaikaisessa masennuksessa eli dystymiassa potilas on vuosia alakuloinen, mihin voi liittyä toivottomuutta, mutta masennuksen oireet eivät riitä masennustilan tai toistuvan masennuksen diagnoosiin. Aikaisemmin puhuttiin usein depressiivisestä neuroosista, neuroottisesta depressiosta tai depressiivisestä persoonallisuudesta. Pitkäaikaista masennusta voi olla vaikea erottaa persoonallisuushäiriöstä. Alakuloisuus kestää vuosia, mutta joskus potilas on oireeton vain muutamia päiviä tai viikkoja. Jos oireet vaihtelevat, ne eivät kestä vaikeinakaan kahta viikkoa yhtäjaksoisesti.

Pitkäaikaiseen masennukseen ei liity hypomaniaa (lievä mielialan nousu) eikä psykoottisuutta. Potilas on tyyppillisesti saamaton, ja hänellä on huono itsetunto ja/tai uni-vaikeuksia. Tavallisia oireita ovat myös keskittymisvaikeudet, itkuisuus, syrjään vetäytyminen, yleinen haluttomuus ja menneiden murehtiminen.

Potilas saattaa kokea ärtyneisyyttä, mutta se ei näy ulospäin. Ulkopuolisen mielestä näyttää siltä, että potilas selviytyy jokapäiväisen elämän perusvaatimuksista. Pitkäaikaisissa mielialahäiriöissä masennusoireet aiheuttavat kuitenkin vuosia kestäessään kärsimystä ja selvää toimintakyvyn heikkenemistä. Myös itsemurhavaara on suurentunut. Koska potilas on usein tottunut oireisiinsa, hän ei välttämättä tuo niitä spontaanisti esille. On arvioitu, että pitkäaikaista masennusta potevalta henkilöllä on jopa 10 %:n vaara sairastua masennustilaan tai toistuvaan masennukseen vuoden aikana. Pitkäaikaisen masennuksen yhteydessä esiintyy melko usein myös ahdistuneisuushäiriö tai persoonallisuushäiriö. Persoonallisuushäiriön piirteet saattavat hävitä, kun potilaan masennus paranee.

## **Kaksisuuntainen mielialahäiriö (F31)**

Tyyppi I:n kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä esiintyy masennusjaksojen lisäksi selviä ma-

niavaiheita, joihin voi liittyä psykoottisia oireita (harhaluuloja ja aistiharhoja). Sekamuotoisella sairastamisjaksolla tarkoitetaan samanaikaisia masennus- ja maniaoireita tai niiden nopeaa vuorottelua. Tyyppi II:n kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy masennusjaksojen lisäksi hypomaniaa, muttei psykoottisuutta. Potilas ja omaiset eivät aina huomaa hypomaniaa. Tyypillisesti potilaalla on taipumus nukkua tavallista vähemmän hypomanian aikana ja tavallista enemmän depressiovaiheen aikana.

Lapsilla ja nuorilla kaksisuuntainen mielialahäiriö on aikuisiin verrattuna hieman erilainen. Syklisyys ei ole yhtä selkeää, ja korostuneen levottomuuden vuoksi erotusdiagnoosin tekeminen aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöihin nähden voi olla vaikeaa. Diagnoosi voi selvitä vasta omaisten antaman tiedon avulla. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat potilaat on hyvä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon tai hoitoon.

### Masennusoireinen käytöshäiriö (F92.0)

Lapsilla ja nuorilla masennuksen ja käytöshäiriöiden samanaikainen esiintyminen on niin yleistä, että niiden yhdistelmälle on annettu oma numeronsa ICD-10:n tautiluokituksen osiossa **Tavallisesti lapsuus- tai nuoruusiässä alkavat käytös- ja tunnehäiriöt** (F90–F98). Tähän ryhmään kuuluu lapsuusiän käytöshäiriön (F91) ja jatkuvan, merkittävän mielialan laskun (F30–F39) yhdistelmä, ja tätä havaitaan erityisesti karuissa olosuhteissa eläneillä lapsilla ja nuorilla.

#### 1.1.3 Liitännäisoireet

Varsinaisten masennusoireiden lisäksi potilas saattaa kärsiä masennuksen liitännäisoireista. Tavallisin niistä on ahdistuneisuus, joka saattaa ilmetä somaattisina oireina (takykardia, hikoilu ja/tai huimaus) ja jopa paniikkikohtauksina. Usein taudinkuvaan kuuluvat erilaiset kivut, esim. päänsärky, sekä ärtyneisyys. Joskus masennukseen liittyy hypokondrisuutta, josta pakkoajatuksia. Kun potilas valittaa näitä oireita, lääkärin olisi otettava huomioon masennuksen mahdollisuus.

#### 1.1.4 Ikäryhmiin ja sukupuoleen painottuvat oireet

Vaikka masennussairauksien diagnostiset kriteerit ovat lähes samat eri ikäryhmissä, eri-ikäisten oireet painottuvat hieman eri tavoin. Kun lapsen normaalisti pitäisi pystyä siirtymään kehitysvaiheesta toiseen ja oppia uusia taitoja, masentuneen lapsen kehitys hidastuu ja pahimmillaan pysähtyy. Tämä voi näkyä normaalin kasvun häiriintymisenä tai tyypillisesti motorisen, kielellisen ja sosiaalisen kehityksen hidastumisena. Pitkäaikainen ja hoitamaton masennus huonontaa myös lapsen älyllistä suoriutumista ja ilmenee mm. kouluvaikeuksina (taulukot 2 ja 3).

**Vauvaikäisten** masennuksen oireiden tunnistamisessa on keskeistä lapsen ja vanhemman vuorovaikutuksen huomiointi. Erityisesti silloin tulee kiinnittää huomiota tilanteeseen ja lapsen seuraamiseen, kun äidin synnytyksen jälkeinen masennus jatkuu yli kuusi kuukautta. Puolella masentuneiden äitien vauvoista on havaittavissa ongelmia vuorovaikutuksessa. Lapsen oireilu voi näkyä vuorovaikutuksesta vetäytymisenä, apaattisuutena ja passiivisuutena. Se voi myös ilmetä siten, että lapsen kyky sisäisten jännitteiden hallintaan häiriintyy, jolloin lapsi on käsittelyarka ja ärtynyt. Tällaisten vauvojen biologisten perustoimintojen säännönmukaisuus voi myös häiriintyä. Niin ikään lapsen pituuden ja painon kehitys voi pysähtyä (*failure to thrive* -oireyhtymä).

Masentuneelle **leikki-ikäiselle** (3–5-vuotias) on ominaista toisaalta mielialan laskuun ja anhedoniaan liittyvä ilottomuus, toisaalta käyttäytymisessä näkyvät oireet, jolloin ympäristö kokee lapsen ”hankalaksi” ja häntä rangaistaan oireista. Tapaturma-alttius on tyypillistä masentuneelle lapselle. Tällaisen lapsen leikeissä esiintyy toistuvasti tuhoamisen ja kuoleman teemoja. Myös taantumista voi ilmetä jo opituissa taidoissa. Lapsi valittaa, ettei kukaan välitä hänestä tai ei halua leikkiä hänen kanssaan. Aikuisiin takertumista esiintyy usein, ja vaikeimmillaan se ilmenee vahvana eroahdistuksena. Päänsärky, toistuvat vatsavaivat ja pahoinvointi ovat tyypillisiä psykosomaattisia oireita.

## **Taulukko 2. Masennuksen oireita lapsilla ja nuorilla**

### **Imeväisikä**

Syömishäiriöt  
Unen häiriöt, liiallinen nukkuminen  
"Failure to thrive"  
Vetäytyminen vuorovaikutuksesta  
Jännittyneisyys, ärtyneisyys

### **Leikki-ikä**

Ilottomuus, vetäytyminen  
Psykomotorinen viivästyminen  
Hypoaktiivisuus  
Puhe niukkaa  
Levottomuus, tottelemattomuus  
Karkailu  
Onnettomuusalttius  
Syömishäiriöt  
Unen häiriöt  
Ärtyneisyys  
Somaattiset oireet  
Vatsakivut  
Päänsärky

### **Kouluikä**

Ärtyneisyys ja epäsosiaalinen käytös  
Keskittymiskyky huononee  
Kouluhaluttomuus  
Koulusuoritusten huonontuminen  
Ikävystyminen, "kaikki on tylsää"  
Rauhattomuus  
Motoriikan hidastuminen tai kiihtyminen  
Pellen rooli

## **Taulukko 3. Masennukselle altistavia tekijöitä lapsilla ja nuorilla**

Häiriintynyt perheen vuorovaikutus  
Vanhempien psykopatologia  
Raskaat elämäntapahtumat, etenkin menetykset  
Kouluvaikeudet  
Huono itsetunto  
Ikä – nuoruusiässä riski suurenee  
Sukupuoli: puberteetista lähtien tytöillä yleisempää  
Lähisukulaisilla esiintynyt masennusta  
Pitkäaikaiset somaattiset sairaudet ja vammat

**Kouluikässä** lapsen masentuneisuus voi ilmetä koulusuoritusten huonontumisena, mikä usein johtuu masennukseen liittyvistä keskittymisvaikeuksista. Vetäytyminen ikätovereista ja harrastuksista sekä yleinen ikävystyminen ovat tyypillisiä oireita. Unen häiriöihin liittyy usein päiväväsymystä, mutta myös syömishäiriöt ja itsetuhoisen käytös kuuluvat oirekuvaan. Masentunut mieliala näkyy lapsen ilmeissä ja eleissä, ja hänen motoriikkansa voi olla hidastunutta tai kiihtynyttä. Lapsella on toverisuhteissa vaikeuksia, ja hän voi ottaa itselleen pellen roolin, millä hän pyrkii torjumaan masennuksen tunteita ja saamaan itselleen myönteistä huomiota. Toisaalta huono pettymysten sietokyky ja huono itsetunto näkyvät usein aggressiivisena ja tuhoavana käyttäytymisenä sekä puheessa että toiminnassa. Lapsen itsemurhahaukkaukset ja -yritykset sekä toteutetut itsemurhat kuvastavat masennuksen vakavia seurauksia, jotka joskus piiloutuvat toistuviin onnettomuuksiin joutumisina ja tapaturmina.

**Nuoruusiässä** masennuksen oireet muistuttavat aikuisten masennustiloja. Tyypillisiä masentuneen nuoren ajatusmalleja ovat tunteet omasta huonommuudesta ja kelpaamattomuudesta sekä häpeän ja syyllisyyden tunteet. Masentunut nuori ei tunnista omaa onnistumistaan eikä hyviä suorituksiaan. Valitettavan usein nuori on kärsinyt masennuksesta jo pitkään ja kehittänyt itselleen "hankalan" nuoren leiman, jolloin ympäristön toi-



menpiteet ovat rankaisemia eivätkä hoitavia. Ylitunnollisia tyttöjä ja epäsosiaalisia poikia on muita enemmän masennuksen vuoksi hoitoon tulleissa. Masennuksen käänteisoireet (liikasyönti ja liikanukkuminen) ovat tavallisempia nuorilla aikuisilla kuin keski-ikäen ylittäneillä.

Nuorten päihde- ja huumeongelmien taustalla on paljon tunnistamatonta ja hoidon ulkopuolella olevaa masennusta. Tämän vuoksi päivystyspisteissä tulisi kiinnittää erityistä huomiota intoksikaatio-oireiden vuoksi hoitoon tulleiden nuorten jälkiseurantaan ja varmistaa, että suunniteltu jatkohoito todella pääsee alkuun.

**Synnytyksen jälkeinen masennustila** (F53.0) (puerperaalinen oireyhtymä) kestää yli kaksi viikkoa ja täyttää masennustilan oirekriteerit. Se voi alkaa päiviä – viikkoja synnytyksen jälkeen. Se voi helposti jäädä huomaamatta, vaikka ilmaantuvuus on kolminkertainen muihin elämäntilanteisiin verrattuna. Masennuksen oireet kehittyvät usein pikuhiljaa, ja syinä pidetään sekä hormonaalisia muutoksia että elämäntilanteen muutosta ja riittämättömyyden tunteita uusien haasteiden edessä varsinkin, jos tukea ei ole tarjolla. Äidin voi olla vaikea tunnustaa masennustaan tässä vaiheessa, jossa kuuluisi olla onnellinen vauvastaan. *Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)* voisi olla laajemmassakin käytössä neuvoloissa auttamassa henkilökuntaa diagnoosin määrittämisessä. Myös äidin muut riskitekijät tulee kartoittaa, esim. äidin omat tai perheessä ilmenevät mielialahäiriöt.

Masennuksen mahdollisuutta ei saa unohtaa hoidettaessa **vaihdevuosi-ikäisiä** naisia, ja todettu masennus hoidetaan masennuslääkkeellä. Muut vaihdevuosisoireet on arvioitava erikseen.

Masennuksen havaitseminen **iäkkäillä henkilöillä** on vaikeaa, koska masennuksen oireet voivat olla erilaisia. Ahdistuneisuus, levottomuus, univaikeudet, hypokondriat sekä muisti- ja orientaatiohäiriöt ovat tavallisia. Toisaalta vanhusten masennustilaan liittyvä desorientaatio, muistivaikeudet ja apaattisuus voivat tuoda mieleen dementian. Lääkehoitokokeilu voi paljastaa masennuksen oireiden syyksi.

### 1.1.5 Somaattisiin sairauksiin liittyvä masennus

#### Somaattisiin sairauksiin liittyvät masennusta muistuttavat oireet

Monet somaattiset sairaudet aiheuttavat yleistä uupumusta ja siitä johtuvaa keskittymiskyvyn vaikeutta ja jopa psykomotorista hidastumista. Somaattisen sairauden aiheuttama kipu voi johtaa unettomuuteen, keskittymisvaikeuksiin, anhedoniaan tai ärtyneisyyteen. Näin masennussairauksissa ja somaattisissa sairauksissa on paljon samoja oireita, eikä aina ole selvää, mistä oireet johtuvat. Masennuslääkkeet saattavat auttaa potilasta, vaikkei hänellä olisikaan masennustilan edellyttämää määrää oireita. Hoidon kannalta ei siten aina ole välttämätöntä tietää, johtuuko oire ensisijaisesti somaattisesta sairaudesta vai masennuksesta. Somaattisten oireiden syy tulee silti selvittää.

#### Elimellinen mielialahäiriö (F06.3)

Eräät somaattiset sairaudet saattavat vaikuttaa myös suoraan aivojen toimintaan ja aiheuttavat masennusoireita.

**Kilpirauhasen vajaatoiminnassa** potilaan olemus tuo mieleen masennustiloissa ilmenevän psykomotorisen hidastuneisuuden. Usein oireina esiintyy myös apatiaa, keskittymisvaikeuksia ja lihomista, vaikkei ruokahalu olisikaan lisääntynyt. **Kilpirauhasen liikatoiminnan** oireena masennus on harvinaisempi. Kilpirauhas sairauksien yleisyyden takia toimintahäiriöt tulisi selvittää laboratoriotekoin. Kilpirauhashäiriöisen henkilön löylynsietokyky on tavallista heikompi, mikä on kliinikolle tärkeä anamnestinen tieto. **Cushingin oireyhtymään** liittyvällä masennustilalla ei ole selviä erityispiirteitä. **Addisonin taudissa** esiintyy asteenisuutta ja ärtyneisyyttä. **Primäärisessä hyperparatyreoosissa** esiintyy väsymyksen ohella usein sekavuutta.

On arvioitu, että 25–40 %:lla **Parkinsonin tautia**, **Huntingtonin tautia**, **multippeliskleroosia**, **aivohalvausta** ja **Alzheimerin tautia** sairastavista potilaista on jossakin vaiheessa masennustila. **Aivoleesiöt** saattavat aiheuttaa masennusta. **B<sub>12</sub>-vitamiinin puutteen**,

**haimakarsinooman** ja **SLE-taudin** sekä eräiden tulehdussairauksien, kuten **mononukleosisin**, arvellaan myös voivan vaikuttaa suoraan aivoihin ja aiheuttavan masennusoireita. Sidekudossairauksien **steroidihoito** voi aiheuttaa masennusta.

Somaattisia tekijöitä selvitetään potilaan anamneesin ja statuksen mukaan. Esimerkiksi keuhkosityöpöpotilaan masennuksessa on syytä muistaa aivometastaasin mahdollisuus. **Hoitoresistentissä masennuksessa** on somaattisten sairauksien selvittelyyn kiinnitettävä erityistä huomiota.

### **Somaattisiin sairauksiin liittyvä reaktiivinen masennus**

Somaattinen sairaus on yleensä myös psykologinen rasite, joka voi laukaista masennustilan, toistuvan tai pitkäaikainen masennuksen tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön. Varsinkin äkillisissä vakavissa sairauksissa potilas on taipuvainen aluksi kieltämään tilanteensa saadakseen ahdistuksen hallintaan. Kieltämisen vähentyessä psyykinen reagointi tulee esille reaktiivisena masennuksena, tuskaisuutena tai tiettyjen luonteenpiirteiden korostumisena. Masennuksen takia potilaan kuntoutuminen esimerkiksi aivohalvauksesta voi vaikeutua selvästi. Pitkäaikaista masennusta saattaa esiintyä jatkuvana tai vaihtelevana reaktiona krooniseen somaattiseen sairauteen.

Lapsille ja nuorille **diabetekseen sairastuminen** muodostaa ikäkautta suuremman riippuvuuden aikuisista, mikä aiheuttaa usein kiukkua ja halua poiketa hoitosuosituksista. Diabetes rajoituksineen antaa mahdollisuuden lapsen tai nuoren passiiviseen itsetuhoiseen käyttäytymiseen. Nuoruusiässä diabeteksen hoitoon liittyvä, aikuisten harjoittama kontrolli, joka kohdistuu nuoren ruumiiseen, haittaa erästä nuoruuden keskeistä kehitystehtävää – oman ruumiin haltuunottoa.

**Astma** on toinen yleinen sairaus, jolla saattaa olla psyykkisiä seurannaisvaikutuksia. Oireilun rajuus ja henkeä uhkaavuus tuovat kuoleman mahdollisuuden konkreettisesti lapsen ja nuoren elämään. Nuoruusiässä tärkeät lemmikkieläimet synnyttävät ristiriitoja perheessä.

Uusille diabetes-, astma- ja syöpälapsipotilaille annettu lastenpsykiatriin konsultaatio

on osoittautunut hyödylliseksi varhaisinterventioksi.

### **1.1.6 Lääkkeiden aiheuttamat masennustilat**

Joskus lääkeaineet voivat aiheuttaa masennusta (taulukko 4). Keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden käytön tai niistä vieroituksen yhteydessä esiintyy masennusoireita. Jos masennus jatkuu yli kuukauden lääkeaineen käytön lopettamisen jälkeen, on arvioitava, onko kyseessä sittenkin varsinainen masennussairaus.

Masennusoireita ilmenee mm. alkoholia, bentsodiatsepiineja, kortikosteroideja ja ehkäisytabletteja käytettäessä. Myös psykoosilääkkeiden käyttäjillä todetaan masennusoireita melko usein. Voi kuitenkin olla vaikea eritellä lääkkeen ja perustaudin, kuten skitsofrenian, osuutta oireiden taustalla. Psykoosilääkehoidon aiheuttama voimattomuuden tunne ja akatisia voivat myös muistuttaa masennusta. Klonidiinin käyttöön liittyy pikeminkin väsymystä ja voimattomuuden tunnetta kuin tyyppillistä masennusta. Digoksiinin käyttäjillä on todettu keskimääräistä useammin masennusoireita, mutta syysuhteet ovat epäselviä. Lipidiliukoisimpien beetasalpaajien, erityisesti propranololin ja alfasalpaajista pratsosiinin on epäilty aiheuttavan satunnaisesti masennusta.

Fluorokinolonien, tulehduskipulääkkeistä erityisesti indometasiinin, sekä disulfiraamin ja metoklopramidin on kuvattu aiheuttaneen

#### ***Taulukko 4. Lääkkeitä, joiden käytön yhteydessä voi ilmetä masennuksen oireita***

- *Bentsodiatsepiinit*
- *Digoksiini*
- *Disulfiraami*
- *Ehkäisytabletit*
- *Fluorokinolonit*
- *Indometasiini*
- *Klonidiini*
- *Kortikosteroidit*
- *Metoklopramidi*
- *Metyylidopa*
- *Pratsosiini*
- *Propranololi*

satunnaisesti masennusoireita, mutta syysuh-  
teiden selvittäminen on vaikeaa.

**Vieroitusoireisiin** liittyviä masennusoirei-  
ta on kuvattu opioidien, bentsodiatsepiinien  
ja amfetamiinin käytön lopettamisen yhtey-  
dessä. Anabolisten steroidien suuriannoksisen  
käytön lopettaminen saattaa myös aiheuttaa  
masennusta.

## 1.2 Ahdistuneisuushäiriöt

### 1.2.1 Esiintyvyys

Suomessa ahdistuneisuushäiriöitä on arvioitu  
esiintyvän noin 5–6 %:lla aikuisväestöstä.  
Tämän lisäksi ICD-10:n tautiluokituksessa  
ahdistuneisuushäiriöksi luetaan ahdistuneis-  
suutena ilmenevä sekamuotoinen ahdistus- ja  
masennustila, johon liittyy myös lieviä ma-  
sennusoireita. Se saattaa olla kaikkein yleisin  
ahdistuneisuushäiriö. Sekamuotoista ahdistus-  
ja masennustilaa, yleistynyttä ahdistu-  
neisuushäiriötä tai paniikkihäiriötä sairastavia  
potilaita näkyy lääkäreiden vastaanotoilla  
useammin kuin väestössä keskimäärin. Eri-  
koislääkärille hakeutuu kuitenkin vain osa  
näistä potilaista.

### 1.2.2 Oireet

#### **Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (F41.1)**

Yleistyneessä ahdistuneisuushäiriössä esiintyy  
yli puolen vuoden ajan vaihtelevasti somaati-  
styyppisiä ahdistusoireita, jotka eivät kuiten-  
kaan pahene paniikkikohtauksiksi. Potilas  
on huolestunut ja ylihuolehtiva. Hänellä il-  
menee mm. hermostuneisuutta, vapinaa, li-  
hasjännitystä, hikoilua, heikotusta, sydämen-  
tykytystä, huimausta tai ylävatsavaivoja.

#### **Sosiaalisten tilanteiden pelko (F40.1), paniikkihäiriö (F41.0) ja julkisten paikko- jen pelko (F40.0)**

Paniikkikohtauksia esiintyy paitsi paniikki-  
häiriössä, usein myös pelko-oireisissa (foobi-  
sissa) ahdistuneisuushäiriöissä, kuten sosiaa-  
listen tilanteiden pelossa sekä myös trauma-  
peräisessä stressireaktiossa (F43.1), jota ICD-  
10:ssä ei lueta ahdistuneisuushäiriöihin. Jul-  
kisten paikkojen pelossa potilas saa ahdis-

tusoireita paikoissa tai tilanteissa, joista on  
vaikea tai noloa poistua tai joissa ei ole apua  
saatavana paniikkikohtauksen aikana. Agora-  
fobisia pelkoja ovat mm. kotoa lähtemisen  
pelko, väkijoukossa, jonossa tai julkisissa pai-  
koissa olemisen pelko tai yksin julkisella kul-  
kuväläneellä matkustamisen pelko. Potilas  
välttää turvattomuutta ja ahdistusta herättä-  
viä tilanteita ja paikkoja, jolloin hänen elä-  
mänsä kapeutuu.

Tärkeä erotusdiagnostinen tieto on, että  
paniikkikohtaus saattaa tulla yksinkin ollessa.  
Sen sijaan sosiaalisten tilanteiden pelossa  
kohtaus tulee, kun potilas uskoo joutuvansa  
muiden tarkkailun kohteeksi. Paniikkikohtauksen  
oireet saavuttavat tyypillisesti huip-  
puna 10 minuutissa. Ahdistuskohtausten  
kestäessä useita tunteja saattaa kyseessä olla  
persoonallisuushäiriöön liittyvä ahdistus, joka  
ei välttämättä reagoi lääkehoitoihin. Tavallisia  
oireita ovat sydämentykytys, hikoilu, heikotus/huimaus,  
mahasuolikanavan oireet, epä-  
todellisuuden tunne, kylmän ja kuumen olon  
vuorottelu, vapina ja hulluksi tulemisen pelko.  
Lisäksi osalla potilaista, varsinkin paniikkihäiriössä,  
esiintyy useita erilaisia oireita,  
kuten hengenahdistusta, tukahduttavaa oloa,  
rintakipua, puutumista ja kuolemanpelkoa.  
Sosiaalisen fobian paniikkikohtauksissa esiin-  
tyy punastumista ja vapinaa useammin kuin  
muissa paniikkihäiriöissä. Joillakin potilailla  
on paniikkihäiriön vallitsevana oireena hui-  
maus tai mahasuolikanavan oireet.

#### **Sekamuotoinen ahdistus ja masennustila (F41.2)**

Jos ahdistus- ja masennusoireita ilmenee yhtä  
aikaa niin, etteivät kummatkaan oireet erik-  
seen täytä erillisten diagnoosien kriteereitä,  
tehdään sekamuotoisen ahdistus- ja masen-  
nustilan diagnoosi. Tämä sisältää lievän ja vä-  
liaikaisen ahdistus- ja masennustilan. Kun oi-  
reet jatkuvat yli kahden vuoden ajan, diag-  
noosi muutetaan pitkäaikaiseksi masennuk-  
seksi (ks. s. 13).

#### **Lapsuuden eroahdistushäiriö (F93.0)**

Ahdistuksen pääaiheena on eron pelko. Häi-  
riössä eroahdistus poikkeaa normaalista eroti-  
lanteisiin liittyvästä ahdistuksesta siten, että

ahdistus on voimakkuudeltaan epätavallista, jatkuu tavanomaista kauemmin ja siihen liittyy huomattavia sosiaalisen toiminnan ongelmia. Usein tämä ilmenee kieltäytymisenä kouluun menosta (koulussa ala-asteilla esiintyvä ”koulufobia”). Tätä myöhemmin alkava, erityisesti nuoruusiässä koulusta poisjääminen ei kuitenkaan tavallisesti johdu eroahdistushäiriöstä vaan esimerkiksi sosiaalisesta fobiasta tai masennusoireisesta käytöshäiriöstä.

### 1.2.3 Elimellinen ahdistuneisuushäiriö (F06.4)

**Somaattiset sairaudet** saattavat vaikuttaa suoraan aivoihin ja aiheuttaa elimellisen ahdistuneisuushäiriön, johon ei liity deliriumia. Se muistuttaa oireiltaan yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä, paniikkihäiriötä tai niiden yhdistelmää. **Endokrinologiset sairaudet**, kuten kilpirauhasen liikatoiminta (joskus myös vajaatoiminta), Cushingin oireyhtymä, Addisonin tauti, premenstruaalinen oireyhtymä tai hyperparatyreoosi, saattavat aiheuttaa ahdistuneisuutta, ja äkillinen hypoglykemia, feokromosytooma ja karsinoidioireyhtymä voivat aiheuttaa jopa paniikkikohtausten kaltaisia tiloja.

Monet **neurologiset sairaudet**, kuten aivokasvaimet, enkefaliitit, multippeliskleroosi ja vestibulaariset häiriöt, saattavat aiheuttaa elimellistä ahdistuneisuushäiriötä. Psykomotoriset epilepsia-kohtaukset voivat muistuttaa paniikkikohtausta, joskin ne ovat tyypillisesti paniikkikohtauksia lyhytkestoisempia. TIA-kohtauksissa esiintyy neurologisia puutosoireita, jotka eivät liity paniikkihäiriöön. Joskus paniikkikohtausta muistuttavan oireiston taustalla on temporaalielepilepsia.

**Aivojen hypoksemiaa** aiheuttavat sairaudet, kuten hengityselinten sairaudet, kardiologiset tai hematologiset sairaudet, voivat aiheuttaa voimakastakin ahdistuneisuutta. **Ast-makohtaus** tai **keuhkoembolia** voi muistuttaa pinnallisesti paniikkikohtausta, mutta kliininen kuva ja tavallisesti pitempi oireiden kesto paljastavat sairauden laadun. Erona paniikkihäiriöön paroksysmaalisessa supraventrikulaarisessa takykardiassa rytmihäiriö alkaa ja loppuu jyrkästi muutaman lyönnin aikana. Jos syke on yli 140, tilanne viittaa varsinaiseen rytmihäiriöön. Epätyypillinen rintakipu

(ei painava, ei substernaalinen, ei rasiutuksessa, nitro ei auta) on hyvin yleinen paniikkihäiriön oire.

**Imeytymishäiriöihin** liittyvä B<sub>12</sub>-vitamiinin puute saattaa provosoida paitsi masennusta, myös ahdistuneisuutta. **Porfyriatauti**en yhteydessä esiintyy melko usein levottomuutta ja unettomuutta. Niitä olisi syytä epäillä, kun vatsavaivojen jälkeen alkavat psyykkiset oireet, vaikka neurologisia oireita ei vielä olisikaan.

### 1.2.4 Lääkkeiden, nautintoaineiden ja huumeiden aiheuttama ahdistus

Tietyt lääkeaineet voivat myös aiheuttaa ahdistuneisuutta (taulukko 5).

Alkoholin ja kahvin käyttö sekä amfetamiinin, kokaiinin, kannabiksen tai hallusinoogeenin käyttö sekä niistä ja bentsodiatsepiinistä vieroitus voivat aiheuttaa voimakastakin ahdistusta. Kahvin liikakäyttöä tulee epäillä

#### *Taulukko 5. Lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa ahdistuneisuutta*

- analgeetit
- anestesia-aineet
- antihistamiinit, väsyttävät
- antikolinergiset aineet
- ehkäisytabletit
- epilepsialääkkeet
- sympatomimeetit
- insuliini
- kilpirauhashormonit
- litium
- masennuslääkkeet
- Parkinsonin taudin lääkkeet
- psykoosilääkkeet
- sydänlääkkeet
- verenpainelääkkeet

erityisesti, jos ahdistuneisuuteen liittyy lähes säännöllisesti ilmaantuvia sympaattisen hermoston yliärsytysoireita ja toistuvia unihäiriötä. Jos herää epäily huumeiden käytöstä, saattavat laboratoriotestit olla paikallaan.

Raskasmetallit ja monet toksiset aineet, kuten bensiini ja maalit, erät hyönteismyrkyt, hermokaasut, hiilimonoksidi ja hiilidioksidi, saattavat aiheuttaa ahdistuneisuutta vaikuttamalla haitallisesti suoraan aivoihin.

## 1.3 Masennuslääkkeille reagoivat muut häiriöt

### 1.3.1 Pakko-oireinen häiriö (F42)

Pakko-oireisessa häiriössä ilmenee lähes aina ahdistusta, jopa paniikkikohtauksia, ja ne lievenvät selvästi alidiagnosoituja. Pakko-oireisessä häiriössä potilas saattaa kavahtaa esimerkiksi likaantumista. Hänellä on toistuvia pakkoajatuksia ja/tai toimintoja, jotka aiheuttavat selvää kärsimystä ja haittoja ja kestävät yleensä yli tunnin päivässä. Pakkoajatukset eivät ole pelkkää todellisista ongelmista ylihuolehtimista, ja varsinkin aikuinen potilas ainakin jossakin vaiheessa yleensä ymmärtää niiden järjettömyyden. Ajatukset, mielikuvat tai yllykkeet toistuvat yhä uudelleen kaavamaisina. Potilas hahmottaa pakkoajatukset omiksi ajatuksikseen, ja hän saattaa yrittää vastustaa niitä jollain toisella pakkoajatuksella tai teolla, usein tuloksetta.

Pakkotoimintojen tarkoitus on estää jokin vahingollinen tapahtuma, jonka potilas kokee uhkana tai pelkää itse aiheutettavansa. Jos henkilö vastustaa pakkotoimintoja, ahdistus pahenee. Jos pakko-oireet liittyvät muun psykiatrisen sairauden, kuten depressiosairauden pahenemiseen, pakko-oireisen häiriön diagnoosia ei tehdä. Pakko-oireisessa häiriössä sinänsä ilmenee usein masennusta samanaikaisesti.

### 1.3.2 Traumaperäinen stressireaktio (F43.1)

Traumaperäinen stressireaktio alkaa hengenvaarallisen tapahtuman tai tilanteen jälkeen, ja siihen liittyvät tyypillisesti mieleen tunkeutuvat muistot ja/tai painajaiset traumasta, säpsähtelyä sekä tunne-elämän kapeutumista ja anhedoniaa sekä ahdistusta ja paniikkikohtauksia. Tila saattaa syntyä hengenvaarallisen sairauden diagnoosin tultua potilaan tietoon. Potilas saattaa välttää traumasta muistuttavia tilanteita tai toimintoja, eikä hän aina kerro oireistaan lääkärille. Sairaus alkaa viikkojen tai jopa kuukausien kuluttua traumasta.

### 1.3.3 Syömishäiriöt (F50)

Varsinkin nuorilla naisilla syömishäiriöt ovat tavallisia. Sekä laihuushäiriölle (anorexia nervosa) että ahmimishäiriölle (bulimia nervosa) on tyypillistä ruumiin muodon ja painon hahmottamisen häiriö. Laihuushäiriössä henkilöllä on voimakas painon nousun pelko, vaikka hän on alipainoinen ja paino laskee. Potilaan ajatukset keskittyvät ruokaan, ja hän harrastaa usein pakonomaisesti liikuntaa. Masennustilat ovat melko tavallisia. Häiriö on melko tavallinen nuoruusikäisillä tytöillä ja nuorilla naisilla, ja siihen liittyy amenoreaa.

Osalla potilaista ilmenee ahmimista. Ahmimishäiriö on laihuushäiriötä yleisempi sairaus nuoruusikäisillä tytöillä ja nuorilla naisilla. Siinä paino tyypillisesti on normaalin rajoissa, mutta elämää hallitsevat ylensyöntikohtaukset ja sen kompensointi esimerkiksi oksentamalla tai ulostuslääkkeiden käytöllä. Potilaan korvasylkirauhasten suurentuminen tai hammaskiilteen vauriot voivat viitata oksenteluun. Melko usein potilas täyttää persoonallisuushäiriön diagnostiset kriteerit.

### 1.3.4 Alkoholiriippuvuus (F10.2) sekä käytös- ja hillitsemishäiriöt (F63)

Alkoholiriippuvuuteen liittyy alkoholinkäytön kontrollin menetystä ja juomishimoa. Masennus voi johtaa alkoholin väärinkäyttöön, ja hoitamaton alkoholismi saattaa vaikeuttaa masennustilan hoitoa ja lisätä itsemurhavaaraa. Harvinaisempia ovat toistuvat raivokohtaukset ja pelihimo. Pelihimossa esiintyy useita, toistuvia ja hallitsemattomia uhkapelijaksoja. Diagnoosia ei tehdä, jos hallitsematon pelaaminen on johtunut manias-ta.

Toistuvissa hillitsemishäiriöissä ilmenee useita syihin nähden kohtuuttomia raivon purkauksia, jotka aiheuttavat vakavia päällekkäisiä tai omaisuustuhoja. Potilas saattavat hävetä häiriötään, mutta tulee hoitoon vasta omaisen aloitteesta.



### 1.3.5 Premenstruaalinen oireyhtymä (N94.3) ja premenstruaalinen dysforia

Oireyhtymässä ilmenee 5–4 päivää ennen kuukautisia ärtyneisyyttä ja masennusta sekä rintojen turvotusta ja arkuutta sekä vatsan turvotusta. Ärtyneisyys saattaa ilmetä mielialan heilahteluina ja jopa vakavina käytöshäiriöinä. Oireyhtymästä on arveltu kärsivän jopa 1–9 % premenopausaalista naisista, osalla näistä naisista voi ilmetä premenstruaalisen dysforian oireita.

### 1.3.6 Kiputilat

#### Ruumiillisissa sairauksissa esiintyvä kipu

Ruumiillisen sairauden aiheuttama kipu voi aiheuttaa unettomuutta, keskittymisvaikeuksia, anhedoniaa tai ärtyneisyyttä. Potilaan oireet voivat tuoda mieleen masennustilan, mutta tästä ei yleensä ole kyse, jos oireet vähenevät, kun kipu saadaan hallintaan. Ei pidä automaattisesti ajatella, että kivut johtuvat psyykkisistä tekijöistä. Psykiatrinen diagnoosi, kuten muutkin diagnoosit, edellyttää aina diagnostisten kriteereiden täyttymistä.

#### Pitkäaikainen kipuoireyhtymä (F45.4)

On potilaita, joiden kivuille ei löydy selvää syytä. Pitkäaikainen kipuoireyhtymä on vastaanotoilla melko tavallinen sairaus, johon saattaa liittyä myöhemmin alkavaa sekundaarista depressiota. Sitä ei pidä sekoittaa masennustilan aikana esiintyvään kipuun, joka helpittää masennustilan parannuttua. Tila diagnosoidaan pitkäaikaiseksi kipuoireyhtymäksi, kun kipua on jatkunut yli puoli vuotta ilman, että sen syyksi paljastuu ruumiillinen tai muu psykiatrinen häiriö ja kun tunne-elämän ristiriitojen tai psykososiaalisten ongelmien voidaan päätellä olevan pääasiallisia kivun aiheuttajia. Kipu ja särkyjä voi esiintyä psyykkisperäisenä päänsärkynä tai selkäsärkynä, tai niitä voi olla useassa paikassa, ne ovat usein jatkuvia, eikä potilas useinkaan hyväksy niille psykologisia selityksiä.

## 2 MASENNUSLÄÄKKEIDEN OMINAISUUDET

### 2.1 Lääkkeet masennuksen hoidon työkaluina

Masennuslääkkeiden laaja valikoima lisää lääkärin mahdollisuuksia hoitaa menestyksellisesti depressio- ja ahdistuspotilaita. Perusterveydenhuollon lääkärin on hyvä perehtyä tarkemmin muutamaaan erityyppiseen masennuslääkkeeseen. Lääkkeen yksilöllinen valinta perustuu potilaan kokonaisdiagnoosiin, oirekuvaan sekä lääkkeen vaikutus- ja haittavaikutusprofiiliin. Potilaan ikä on otettava huomioon sekä muut sairaudet ja lääkkitykset.

Valitettavasti mikään masennuslääke ei tehoa kovin nopeasti, ja mielialavaikutuksen alkamiseen kuluu useita viikkoja (taulukko 6). Tosin jotkut masennusoireet voivat lievitä jo muutamassa päivässä. Asiallisen lääkeinformaation, potilaan henkilökohtaisen tuen ja seurannan merkitys on usein keskeinen hoidon onnistumiselle. Samalla hoito-myöntyyvyys paranee. Aktiivinen hoito-ote on erityisen tärkeä hoidon alkuvaiheessa, kun potilasta ei vielä tunne kovin hyvin.

#### Taulukko 6. Lääkehoidon yleisiä periaatteita

- *Masennuksen oireiden pitäisi selvästi lieventyä 1–(2) kuukauden kuluttua lääkehoidon aloittamisesta, mutta oireiden paranemisen jälkeenkin lääkehoito tulee nykysuositusten mukaan kestää (4)–6 kuukautta.*
- *Annostus tulee sovittaa potilaan tarpeisiin. Lääke vaihdetaan tarvittaessa vaikutusmekanismiltaan toisenlaiseen masennuslääkkeeseen.*
- *Hoidossa tulee pyrkiä riittävään vasteeseen, eli sellaiseen psykofyysiseen tilaan, jota potilas muistelee ”terveinä aikoina” kokeneensa.*
- *Jos masennustila pitkittyy yllättävästi ja jos työasiat ja sosiaaliset ongelmat alkavat vaikeutua, tulee erikoislääkäreitä konsultoida ajoissa, jotta työ- ja toimintakyky eivät heikkenisi peruuttamattomasti.*
- *Lopettamisoireiden välttämiseksi masennuslääkkeiden käytön vähentäminen on tehtävä asteittain, etenkin käytettäessä lääkettä, jolla on lyhyt puoliintumisaika.*

Suuri osa aikuisista depressiopotilaista voidaan nykyään hoitaa perusterveydenhuollossa niin, että tarvittaessa konsultoidaan psykiatrian erikoislääkärinä.

Masennuslääkkeitä ei vielä Suomessa virallisesti suositella lapsille tai nuorille, joten niiden määrääminen tulee jättää lasten/nuorisopsykiatrian erikoislääkärien vastuulle. Silloinkaan ne eivät ole masennuksen ainoa hoito, vaan terapeutiset ja ympäristöolosuhteisiin vaikuttavat hoitomuodot kuuluvat lapsen kokonaisvaltaiseen hoitoon.

## 2.2 Masennuslääkkeiden luokittelua

Kaikki masennuslääkkeet vaikuttavat yhteen tai useaan hermovälittäjäainejärjestelmään, joista keskeisiä antidepressiivisen vaikutuksen kannalta ovat serotoniini, noradrenaliini ja dopamiini. Masennuslääkkeistä useimmat estävät näiden monoamiinien aktiivista takaisinottoa presynaptisessa hermosolussa. Osa masennuslääkkeistä salpaa adrenergisiä alfa<sub>2</sub>-reseptoreja ja/tai serotonergisiä 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreja tai estää monoamiinioksidaasi A -entsyymiä hermopääätteissä.

Jotkut masennuslääkkeet vaikuttavat pääasiassa vain yhteen hermovälittäjäainejärjestelmään ja jotkut kahteen tai useampaan, mutta nettotulos aivoissa on samankaltainen, koska eri välittäjäaineyhteistimet ovat tiiviissä vuorovaikutuksessa keskenään. Kirjallisuudessa toisinaan esitetyt käsitteet ”yksi- ja kaksikanavalääkkeet” ovat farmakologisesti epäselviä, eikä näitä nimityksiä voi suositella. Haittavaikutukset liittyvät mm. tiettyihin serotoniini- ja adrenergisiin reseptoreihin sekä antikolinergiseen ja antihistamiinivaikutukseen. Masennuslääkkeet on esitetty ATC-luokituksen mukaisesti taulukossa 7 sivulla 24.

### 2.2.1 Epäselektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät eli trisykliset masennuslääkkeet

Vanhimmat trisykliset lääkkeet ovat olleet käytössä yli 30 vuotta. Masennuksen hoidossa näitä tarvitaan usein melko suuria vuorokausiannoksia (150–300 mg/vrk), jolloin myös haittavaikutukset lisääntyvät. Ainakin osalla trisyklisistä masennuslääkkeistä näyttää olevan tietty pitoisuusalue, jolloin terapeut-

tisten vaikutusten ja haittojen suhde on optimaalinen. Tämän vuoksi pitoisuusmäärittämisen käyttöä suositellaan, jos lääkehoidossa ilmenee ongelmia.

Hankaliksi koettujen antikolinergisten haittojen (suun kuivuminen, näköhäiriöiden, suolen ja virtsarakon toimintojen laiskistuminen) ja verenpaineen säätelyyn liittyvien ongelmien (etenkin asenohypotensio) lisäksi on pelätty erityisesti trisyklisten lääkkeiden sydänvaikutuksia. Näiden vaarallisuutta on korostettu liikaakin. Trisyklisillä masennuslääkkeillä on kinidiinin kaltainen solukalvoa stabiloiva ominaisuus. PQ-, QRS- ja QT-ajat pitenevät yleensä jo hoitoannoksilla. Liialliselle kinidiinivaikutukselle tyypilliset sydämen johtumishäiriöt ovat ongelma lähinnä haarakatkospotilaille ja yliannostuksen yhteydessä. Yleisin ja hankalin kardiovaskulaarinen haitta on kuitenkin asenohypotensio. Nortriptyliini aiheuttaa keskimääräistä vähemmän sydän- ja verisuonivaikutuksia. Depression hoitoon usein liittyvän tahallisen lääke- myrkytyksen vaaraa voidaan vähentää riittävän tiheillä hoitokontakteilla ja määräämällä pieniä lääkemääriä kerrallaan. Jo 1 000–1 500 mg trisyklistä masennuslääkettä voi aiheuttaa vakavan myrkytyksen.

Pieninä 10–50 mg:n annoksina trisykliset masennuslääkkeet soveltuvat kroonisen kivun ja unettomuuden hoitoon. Niitä on käytetty myös ahdistuneisuuden hoitoon.

### 2.2.2 Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät

Serotoniiniselektiivisiä masennuslääkkeitä pidetään nykyisin usein ensisijaisina lääkkeinä ainakin avohoidossa. Niitä käytetään myös paniikkihäiriön, pakko-oireisen häiriön, vaikean sosiaalisen fobian, bulimian, traumaperäisen stressireaktion, vaikeaoireisen premens- truaalisen dysforian sekä yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa. Erityistilanteissa ne soveltuvat myös esim. persoonallisuushäiriöissä ja skitsofreniassa esiintyvän impulsiivisuuden ja aggressiivisuuden hoitoon sekä dementiaapotilaiden käytöshäiriöihin. Yksittäisiä positiivisia raportteja on lisäksi mm. uhkapelin ja muuhun hoitoon reagoimattoman vasovagaalisen pyörtymisherkkyuden hoidossa.

Suomessa on käytössä useita serotoniiniselektiivisiä masennuslääkkeitä: **fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini ja sitalopraami** sekä **essitalopraami**, joka on raseemisen sitalopraamin aktiivinen enantiomeeri. Vaikka näiden lääkkeiden farmakologinen päävaikutus on sama (selektiivinen serotoniinin takaisinoton esto presynaptisessa hermopäätteessä), ne ovat kemialliselta rakenteeltaan erilaisia. Trisyklisten masennuslääkkeiden haittavaikutuksia serotoniiniselektiivisillä masennuslääkkeillä ei juurikaan ole, ja yliannostustapauksissa ne ovat turvallisempia. Ne eivät yleensä myöskään väsytä. Ryhmän lääkkeiden teho masennuksen hoidossa perustuu serotoniinivaikutuksen lisääntymiseen postsynaptisessa hermosolussa. Meta-analyyseinä ryhmän lääkkeet eivät ole eronneet toisistaan antidepressiiviselta teholtaan, mutta yksittäisillä potilailla on kuvattu masennuksen paranemista vaihdettaessa serotoniinilääke toiseen ryhmän lääkkeeseen.

Serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet aiheuttavat etenkin hoidon alussa lisääntyneen serotoniinivaikutuksen takia osalle potilaista (10–30 %:lle) rauhattomuutta ja unettomuutta sekä pahoinvointia, vatsavaivoja, ripulia ja päänsärkyä. Harvinaisina haittavaikutuksina on kuvattu hyponatremiaa iäkkäillä sekä verenvuototaipumuksen lisääntymistä, mikä johtuu verihiiutaleiden aggregaation vähenemisestä. Toisaalta serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden on raportoitu estävän sydäninfarkteja, mikä voi perustua sekä antidepressiiviseen vaikutukseen että antikoagulanttivaikutukseen.

Meta-analyyseinä ei ole todettu selviä eroja eri serotoniinilääkkeiden aiheuttamien seksuaalisien haittojen ilmenemisessä. Lääkkeiden vaikutuksia libidoon tai orgasmiherkyyteen on vaikea arvioida, koska näitä oireita esiintyy yleisesti masennuksessa. Seksuaalisina haittoina voi ilmetä ejakulaatiolatenessin pitenemistä miehillä, joka tosin voi hävitä annosta pienennettäessä. Kyseistä haittavaikutusta on joskus käytetty hyväksi hoidettaessa enneaikaista siemensyöksyä.

Serotoniinilääkkeiden annostus aloitetaan – trisyklisistä masennuslääkkeistä poiketen – yleensä varsinaisella hoitoannoksella, jota voidaan jatkossa suurentaa tarpeen mukaan. Lapsilla ja nuorilla on usein syytä aloittaa

pienemmällä annoksella varsinkin, jos oireena on myös ahdistuneisuus. Vanhusten ja sensitiivisten potilaiden (mm. paniikkihäiriöpotilaat) alkuannos voi olla pienempi alkuhaittojen hallitsemiseksi ja hoitomyöntyvyyden varmistamiseksi. Lääke otetaan yleensä aamulla. Jatko- ja estohoidossa annokset ovat useimmiten samat kuin varsinaisessa hoitovaiheessa. Beetasalpaaja pindololi on myös 5-HT<sub>1A</sub>-antagonisti. Sen on joissakin, mutta ei kaikissa tutkimuksissa, osoitettu nopeuttavan serotoniinilääkkeiden antidepressiivistä vaikutusta.

Serotoniinin takaisinoton estäjien annokset vaihtelevat eri käyttöaiheissa samoin kuin aikaviiveet terapeutin vaikutuksen näkymisessä. Premenstruaalisessa dysforiassa serotoniinin takaisinoton estäjillä (mutta ei noradreliinilääkkeillä) näyttää olevan suotuisa vaikutus sekä jatkuvasti että jaksottain käytettynä (luteaalivaiheessa, ovulaation ja kuu-kautisvuodon välisenä aikana). Toistaiseksi julkaisemattomien tutkimusten mukaan myös annostus tarvittaessa subjektiivisten oireiden aikana saattaa olla tehokas hoito.

Serotoniinilääkkeiden käyttö tulisi yleensä lopettaa vähitellen, koska lääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on kuvattu mm. painajaisunia, parestesioita, huimausta sekä joskus kiihtyneisyyttä, hikoilua ja pahoinvointia.

Serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden suorissa vaikutuksissa postsynaptisiin serotoniinireseptoreihin on eroja, joiden merkitystä ei tiedetä. Farmakokineettisissä ominaisuuksissa on selviä eroja. Mm. puoliintumisaajat vaihtelevat suuresti, millä on merkitystä eri lääkeaineiden yhteisvaikutuksissa ja lääkityksen lopettamisessa. Erityisesti fluoksetiin ja sen päämetaboliitin norfluoksetiinin pitkä puoliintumisaika tulee huomioida hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Myös metaboliaritit maksassa vaihtelevat eri lääkkeillä, ja niiden maksan mikrosomaalisia P-450 (CYP) -entsyymejä estävässä vaikutuksessa on kliinisesti huomioitavia eroja, jotka heijastuvat yhteisvaikutusten todennäköisyyteen (ks. luku 3).



**Taulukko 7. Masennuslääkkeet (N06A) (Suomen Apteekkariliiton hinnasto 1.10.2003)**

ATC Lääkeaine	Lääkevalmisteet	Aikuisen keskimääräinen aloitusannos	Hinta/annos euroina*
<b>N06AA Epäselektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät</b>			
<b>(tertiaariset trisykliset lääkkeet)</b>			
04	Klomipramiini Anafranil (Novartis) 10 mg ja 25 mg tabl.	75 mg	0,51–0,77
	Anafranil retard (Novartis) 75 mg depottabl.	75 mg	0,46
06	Trimipramiini Surmontil (Aventis) 25 mg ja 50 mg tabl.	75 mg	0,25–0,33
09	Amitriptyliini Saroten (Lundbeck) 10 mg, 25 mg ja 50 mg tabl.	75 mg	0,18–0,38
	Saroten retard (Lundbeck) 25 mg ja 50 mg depotkaps.	75 mg	0,26–0,33
	Triptyl (Orion) 10 mg, 25 mg ja 50 mg tabl.	50 mg	0,12–0,49
10	Nortriptyliini Noritren (Lundbeck) 10 mg, 25 mg ja 50 mg tabl.	75 mg	0,20–0,40
12	Doksepiini Doxal (Orion) 10 mg, 25 mg ja 50 mg tabl.	25 mg	0,08–0,22
<b>N06AB Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät</b>			
03	Fluoksetiini Fluoxal (Alpharma) 20 mg kaps.	20 mg	0,27
	Fluoxetin (Biochemie) 20 mg kaps.	20 mg	0,30
	Fluoxetin (Generics) 20 mg kaps.	20 mg	0,41
	Fluoxetine (Ranbaxy) 20 mg kaps.	20 mg	0,26
	Fluoxetine (Stada) 20 mg kaps.	20 mg	0,64
	Fluxantin (Gea) 20 mg kaps.	20 mg	0,27
	Fontex (Lilly) 4 mg/ml oraaliliuos	20 mg	1,75
	Seromex (Ratiopharm) 10 mg ja 20 mg liukeneva tabl.	20 mg	0,67
	Seromex (Merckle) 20 mg kaps.	20 mg	0,42
	Seronil (Orion) 20 mg kaps.	20 mg	0,27
	Seronil (Orion) 10 mg ja 60 mg tabl.	20 mg	0,55–0,96
04	Sitalopraami Cipramil (Lundbeck) 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg tabl.	20 mg	1,12–1,28
	Cipramil (Lundbeck) 40 mg/ml tipat	20 mg	1,74
	Cipramil Unit Dose (Lundbeck) 10 mg, 20 mg, 30 mg ja 40 mg tabl.	20 mg	1,00–1,28
	Cipramil (Paranova) 20 mg tabl.	20 mg	1,11
	Citalopram (Biochemie) 10 mg, 20 mg ja 40 mg tabl.	20 mg	0,44–0,47
	Citalopram (Generics) 20 mg tabl.	20 mg	0,43
	Citalopram (Ratiopharm) 10 mg, 20 mg ja 40 mg tabl.	20 mg	0,44–0,49
	Emocal (Gea) 10 mg ja 20 mg tabl.	20 mg	0,44–0,48
	Sepram (Lundbeck) 10 mg, 20 mg ja 40 mg tabl.	20 mg	0,44–0,47
04	Essitalopraami Ciprallex (Lundbeck) 5 mg, 10 mg, 15 mg ja 20 mg tabl.	10 mg	1,06–1,24

ATC Lääkeaine	Lääkevalmisteet	Aikuisen keskimääräinen aloitusannos	Hinta/annos euroina
05 Paroksetiini	Optipar (Gea) 20 mg ja 40 mg tabl.	20 mg	1,02–1,09
	Paroxetin (Ratiopharma) 20 mg tabl.	20 mg	1,08
	Seroxat (GSK) 20 mg tabl.	20 mg	1,32
	Seroxat (GSK) 2 mg/ml oraalisusp.	20 mg	2,22
06 Sertraliini	Zoloft (Pfizer) 50 mg ja 100 mg tabl.	50 mg	1,00–1,22
	Zoloft 20 mg/ml oraaliliuos	50 mg	1,76
08 Fluvoksamiini	Fevarin (Solvay) 50 mg ja 100 mg tabl.	100 mg	0,92–1,05
	Fevarin (Paranova) 100 mg tabl.	100 mg	0,89

### N06AG Selektiiviset monoamiinioksidaasi-A:n estäjät

02 Moklobemidi	Aurorix (Roche) 150 mg ja 300 mg tabl.	300 mg	0,78–0,93
	Aurorix (Paranova) 150 mg tabl.	300 mg	0,90
	Moclobemid (Alternova) 150 mg ja 300 mg tabl.	300 mg	0,66–0,79
	Moclobemid (Ratiopharm) 150 mg ja 300 mg tabl.	300 mg	0,73–0,88

### N06AX Muut depressioläkkeet

03 Mianseriini	Miaxon (Orion) 30 mg tabl.	30 mg	0,40
	Tolvon (Organon) 10 mg, 30 mg ja 60 mg tabl.	30 mg	0,32–0,45
	Tolvon (Paranova ) 30 mg tabl.	30 mg	0,38–0,39
05 Tratsodoni	Azona (Medipolar) 50 mg ja 100 mg kaps.	200 mg	0,56–0,78
11 Mirtatsapiini	Remeron soltab (Organon) 15 mg, 30 mg ja 45 mg suussa hajoava tabl.	30 mg **	1,53–1,93
	16 Venlafaksiini	Efexor (Wyeth) 37,5 mg ja 75 mg tabl.	75 mg
Efexor depot (Wyeth) 75 mg ja 150 mg depotkaps.		75 mg	1,16–1,32
17 Milnasipraani	Ixel (Pierre Fabre) 25 mg ja 50 mg kaps.	100 mg **	1,28–2,08
18 Reboksetiini	Edronax (Pharmacia) 4 mg tabl.	8 mg	1,16–1,28

### N06CA Depressioläkkeiden ja muiden psykenlääkkeiden yhdistelmävalmisteet

Amitriptyliini ja klooridiatsepsoksiidi

Klotriptyl (Orion) 12,5 mg + 10 mg tabl.	5 ED	0,62
Klotriptyl mite (Orion) 12,5 mg + 5 mg tabl.	5 ED	0,57
Limbitrol (ICN) 12,5 mg + 5 mg kaps.	5 ED	0,56

Amitriptyliini ja perfenatsiini

Pertriptyl (Orion) 25 mg + 4 mg tabl.	3 ED	0,38
Pertriptyl (Orion) 25 mg + 2 mg tabl.	3 ED	0,36

\* aloitusannoksen hinta suurempien pakkauskokojen vähittäishintojen mukaan

\*\* vain pieniä pakkauskokoja saatavilla

### 2.2.3 Selektiiviset MAOn estäjät

Uudet MAOta estävät lääkkeet sitoutuvat vaikutuskohtaansa ohimenevästi ja estävät selektiivisesti MAO-A-entsyymiä.

Ryhmän lääkkeitä on markkinoilla moklobemidi. Se on kliinisissä tutkimuksissa ollut teholtaan samankaltainen kuin muut masennuslääkkeet. Haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin serotoniiniselektiivisten lääkkeiden: pahoinvointi, huimauksen tunne ja unihäiriöt ovat tavallisimpia. Pahoinvointi on yleensä lievää ja ohimenevää. Viimeaikaisen tutkimusten mukaan moklobemidia voidaan ottaa myös vain kerran vuorokaudessa tehon kärsimättä. Jopa 20 %:lla potilaista saattaa ilmetä huimauksen tunnetta. Tällöin on paras palata kahteen tai kolmeen annostuskertaan vuorokaudessa.

Ruokavaliorajoituksia ei käytännössä tarvita, joskin verenpainepotilaita on neuvottu välttämään suuria määriä tyramiinipitoisia ruokia. Moklobemidi ei huononna psykomotorista tai kognitiivista suorituskykyä eikä lisää alkoholin keskushermostovaikutuksia. Moklobemidin ja serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden tai klomipramiinin yhdistämistä keskenään ei suositella serotoniinireseptorin vaaran takia (taulukot 8a ja 8b). Myös muiden serotoniinivaikutusta lisäävien lääkkeiden kanssa moklobemidia tulee käyttää varoen, aluksi pieniä annoksia käyttäen ja lääkevastetta seuraten. Huumeet, kuten amfetamiini tai ekstaasi, voivat moklobemidin kanssa olla tappava yhdistelmä.

### 2.2.4 Muita masennuslääkkeitä

**Mianseriini** lisää solutasolla adrenergistä transmissiota salpaamalla presynaptisia alfa<sub>2</sub>-reseptoreja, ja sillä on hieman myös serotoniinivaikutusta. Antikolinergiset vaikutukset ovat vähäisiä. Haitallisia sydän- ja verenkiertoaikutuksia ei yleensä esiinny, joskin QT-ajan pitenemistä on kuvattu. Mianseriinin käytön yhteydessä on kuvattu agranulosytoositapauksia (noin 1:5 000 hoitajaksossa), jotka ovat useimmiten ilmenneet ensimmäisten 4–6 hoitoviikon aikana. Mianseriini on sedatiivinen, ja sitä on käytetty myös depression yhteydessä esiintyvän unettomuuden hoidossa.

#### **Taulukko 8a. Serotoniinireseptorin diagnostiset kriteerit; kohtien A, B ja C tulee kaikkien toteutua**

*A. Ajallinen yhteys serotonergisen lääkityksen aloituksen tai annoksen suurentamisen ja vähintään kolmen seuraavan oireen välillä:*

*Mielialan muutos  
Agitaatio  
Myoklonus  
Hyperrefleksia  
Hikoilu  
Vapina  
Ripuli  
Koordinaatiohäiriöt  
Lämmön nousu*

*B. Muiden mahdollisten syiden poissulkeminen (esim. infektio, endokrinologinen syy, lääkkeiden väärinkäyttö, vieroituisoireet)*

*C. Psykoosilääkehoitoa ei ole aloitettu tai sen annosta suurennettu ennen oireiden ilmaantumista*

#### **Taulukko 8b. Lääkkeitä, joiden yhteiskäyttöön liittyy serotoniinireseptorin vaara**

*MAOn estäjät  
Selegiliini  
Moklobemidi*

*Linetsolidi*

*Serotoniiniin vaikuttavat depressiolääkkeet*

*Opioidit  
Dekstrometorfaani  
Tramadoli  
Petidiini*

*Triptaanit  
Karbamatsepiini  
Buspironi  
Litium*

**Mirtatsapiini** on mianseriinin lähisukulainen ja rakenteeltaan sen pyridiinianalogi. Vaikutukset solutasolla ovat monimutkaisia, mutta nettotuloksena se lisää noradrenergistä ja serotonergistä neurotransmissiota. Mirtatsapiini salpaa lisäksi farmakologisissa testeissä postsynaptisia 5-HT<sub>2</sub>- ja 5-HT<sub>3</sub>-serotoniinireseptoreita. Serotoniinin takaisinoton estäjällä hoidon alkupäivinä tavattavia levotto-

muus- tai ahdistuneisuusoireita ja pahoinvointia ilmenee ilmeisesti tämän vuoksi vähemmän. Sama koskee seksuaalisia haittoja. Mirtatsapiini ei juuri sitoudu alfa-1-adrenergisiin eikä muskariinireseptoreihin. Se ei hoitoannoksilla yleensä vaikuta sydämen tai verenkierron toimintaan. Takykardia ja asentohypotensio ovat kuitenkin mahdollisia. Yliannostuksen yhteydessä on kuvattu lähinnä nopeaa pulssia.

Mirtatsapiini sitoutuu histamiinireseptoreihin, mikä selittää sen sedatiivisen vaikutuksen. Yleisiä haittoja ovat myös lisääntynyt ruokahalu ja painonnousu. Yksittäisinä haittavaikutuksina on kuvattu mm. hyperkinesiaa, levottomat jalat -oireyhtymää, hallusiinaatioita, huimausta, päänsärkyä ja valkosolukatoa. Mirtatsapiinin äkillisen lopettamisen yhteydessä on kuvattu vieroitusoireita, kuten huimausta, ahdistuneisuutta tai paresesioita. Mirtatsapiini otetaan sedatiivisen vaikutuksen vuoksi yleensä illalla.

**Tratsodoni** salpaa 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreja, estää heikosti serotoniinin takaisinottoa ja vähentää noradrenergisten reseptorien herkkyyttä. Hoitoa mahdollisesti vaikeuttavia haittavaikutuksia ovat asentohypotensio, huimaus, päänsärky ja pahoinvointi sekä liiallinen sedaatio. Antikolinergisia haittoja ei yleensä ole. Harvinaisina haittoina on kuvattu priapismia ja kammioärtyvyyden lisääntymistä sydämessä.

**Venlafaksiini** on bisyklinen masennuslääke, joka estää serotoniinin, noradrenaliinin ja hieman myös dopamiinin takaisinottoa synapseissa. Sen metaboliitilla O-metyylivenlafaksiinilla on myös antidepressiivistä vaikutusta. Venlafaksiini ei hoitoannoksilla sitoudu muskariini-, histamiini- tai adrenergisiin reseptoreihin, joten sillä on selvästi vähemmän antikolinergisiä, sedatiivisia, ruokahalua lisääviä ja verenkiertovaikutuksia kuin trisyklisillä masennuslääkkeillä. Venlafaksiinia käytettäessä serotoniinin takaisinoton estovaikutus on noin viisinkertainen noradrenaliinin takaisinoton estoon verrattuna. Annosta suurennettaessa noradrenergisten vaikutusten merkitys lisääntyy.

Tuoreiden meta-analyysien mukaan venlafaksiini on joitakin serotoniinin takaisinoton estäjiä hieman tehokkaampi masennusjakso-

jen hoidossa. Tämä voi johtua noradrenergisen vaikutuksen merkityksestä vaikean, melankoliatyyppisen depression hoidossa, koska trisyklisten masennuslääkkeiden on joissakin tutkimuksissa todettu olevan serotoniinin takaisinoton estäjiä tehokkaampia vaikeilla, sairaalahoitoa tarvitsevilla masennuspotilailla.

Venlafaksiinin serotonergisen vaikutuksen takia potilailla voi ilmetä pahoinvointia, hermostuneisuutta, unettomuutta ja lisääntynyttä hikoilua. Pahoinvointi häviää valtaosalla potilaista muutamassa viikossa, kuten serotoniiniselektiivisillä masennuslääkkeilläkin. Venlafaksiini saattaa aiheuttaa ruokahalun vähenemistä ja seksuaalisia haittoja kuten serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeetkin.

Suurilla annoksilla venlafaksiini voi nostaa verenpainetta. Kouristuskohtausten vaara näyttää olevan pieni ja samaa luokkaa kuin serotoniiniselektiivisillä takaisinoton estäjillä. Depotvalmiste imeytyy hitaasti, mikä lisää lääkkeen siedettävyyttä.

**Milnasipraani** on venlafaksiinia muistuttava selektiivinen serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Sillä on yksinkertainen metabolia ja ilmeisesti vähän lääkeaineinteraktioita. Päänsärkyä, suun kuivumista ja dysuriaa voi ilmetä enemmän ja pahoinvointia vähemmän kuin serotoniinin takaisinoton estäjillä. Tarvitaan lisää tutkimuksia, joissa milnasipraania verrataan venlafaksiiniin ja mirtatsapiiniin. Milnasipraani otetaan kaksi kertaa päivässä mieluiten aterioiden yhteydessä.

**Reboksetiini** on selektiivinen noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Masennuslääkkeenä se nostaa mielialaa. Sillä on esitetty olevan aktivoivaa vaikutusta, mikä saattaa vaikuttaa myönteisesti sosiaaliseen toimintakykyyn, vertailevia tutkimuksia muihin masennuslääkkeisiin on kuitenkin vähän. Etenkin hoidon alkuvaiheessa voi ilmetä unettomuutta, hikoilua, vapinaa ja takykardiaa. Joskus ilmenee suun kuivumista, ummetusta ja virtsaamisvaikeutta, vaikka reboksetiinilla ei olekaan suoraa vaikutusta muskariinireseptoreihin. Myös verenpaineen laskua on kuvattu. Seksuaalisia haittoja ei yleensä ole. Reboksetiini otetaan kahdesti vuorokaudessa lyhyen puoliintumisajan takia. Vanhuksilla reboksetiinia on tutkittu vähän, ja heillä tulee käyt-

**Taulukko 9. Masennuslääkkeiden haittavaikutuksia**

	Väsy- minen	Uni- vaikeus	Antikoli- nergistyy- pisiä haittoja	Pahoin- vointi	Hermostu- neisuus	Painon- nousu	Huimaus	Hikoilu	Seka- vuus	Seksu- aalisia häiriöitä
<i>Klomipramiini</i>	++	+	+++	+	+	++	+++	++	+	+++
<i>Fluoksetiini ja sitalopraami</i>	±	++	+	+++	+	+	+	++	±	++
<i>Moklobemidi</i>	-	++	±	++	+	-	+	-	±	-
<i>Venlafaksiini</i>	+	++	++	+++	+	-	++	++	+	++
<i>Mirtatsapiini</i>	++	+	++	-	-	+++	-	-	+	±
<i>Milnasipraani</i>	±	+?	++	++	+	-	+	++	?	?
<i>Reboksetiini</i>	-	++	++	-	+	-	+	+	?	+

+++ voimakas  
 ++ kohtalainen  
 + harvinainen tai heikko  
 ± ei todennäköinen  
 - ei raportoitu monoterapian yhteydessä

tää tavallista pienempiä annoksia. Masennuslääkkeiden haittoja on kuvattu taulukossa 9.

### 2.3 Psykoosiläkkeet ja yhdistelmävalmisteet masennuksen hoidossa

Pääsääntöisesti psykoosiläkkeitä ei tulisi käyttää masennuksen hoidossa. Joskus kuitenkin sulpiridi tai flupentiksoli voi olla pieninä annoksina käyttökelpoinen lievän ja keskivaikean masennuksen hoidossa. Depression hoidossa tavallinen sulpiridiannos on 100–200 mg x 1–2 ja flupentiksoliannos on yleensä 0,5 mg x 1–2. Annosta nostettaessa psykoosilääkkeiden tavanomaiset haittavaikutukset tulevat esille.

Psykoottisoreisissa masennuksessa masennuslääkkeen ja psykoosilääkkeen yhdistelmä on usein tarpeen. Näissä häiriöissä neuroleptia käytetään tavanomaisina antipsykoottisina annoksina. Tällöin sekä masennuslääkkeiden että neuroleptien pitoisuudet plasmassa voivat suurentua, koska monet masennuslääkkeet ja psykoosiläkkeet metaboloituvat maksassa saman entsyymijärjestelmän avulla (ks. luku 3 s. 30). Erityisen vaikeissa tilanteissa voidaan yhdistää vielä litium edellä mainittuihin lääkkeisiin. Sähköhoito on kuitenkin usein tehokkain hoitomuoto psykoottisoreisissa masennustilassa.

Markkinoilla on ollut kauan amitriptyliinivalmisteita, joissa on lisäksi bentsodiatsepiinijohdos (klooridiatsepoksididi) tai neurolepti (perfenatsiini). Ne soveltuvat huonosti depression hoitoon, koska tabletteja tulisi ottaa monta kappaletta päivässä tehokkaan amitriptyliiniannoksen saavuttamiseksi. Lisäksi bentsodiatsepiinejä suositellaan nykyään ensisijaisesti tilapäiseen käyttöön, ja psykoosilääkkeillä on neurologiset yms. tunnetut haittansa. Tietyissä ahdistuneisuus-, unettomuus-, kipu- ja psykoosioireissa näiden yhdistelmävalmisteiden käytölle voi edelleen löytyä perusteita.

### 2.4 Mielialan tasaajaläkkeet kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjakson hoidossa

Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä suuri osa kärsimyksestä ja sairauden aiheuttamasta haitasta johtuu masennusjaksoista. Masennusjakson aikana perussairauden hoidon tehostaminen litiumilla, valproaattilla tai karbamatsepiinilla tai niitä yhdistämällä voi tulla kyseeseen. Toisinaan riittävä hoito toteutuu vain mielialan tasaajalääkkeiden ja joskus niiden ohella psykoosilääkkeiden lisäksi annetulla masennuslääkkeellä.

## 2.5 Alpratsolaami ja buspironi

Alpratsolaami ja buspironi eivät ole varsinaisia masennuslääkkeitä. Alpratsolaami on bentsodiatsepiinijohdos. Tottumisvaaran vuoksi sitä on syytä käyttää harkiten ja yleensä vain muutaman viikon ajan tuskaisuuden värittämässä lievissä masennustiloissa. Buspironi on atsapironijohdos, jonka pääasiallinen vaikutus välittyy serotoniinireseptoreiden (5HT<sub>1A</sub>) kautta. Se ei aiheuta lääkeriippuvuutta. Buspironin käyttöalue on krooninen ahdistuneisuus. Sen todettu yhdessä tutkimuksessa lisänneen fluoksetiinin ja sitalopraamin antidepressiivistä tehoa lumelääkettä paremmin vaikeassa masennuksessa, mutta näyttö on riittämätön.

## 2.6 Rohdosvalmisteet: Mäkikuisma

Rohdoksista etenkin mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) markkinoidaan lievän masennuksen hoitoon. Valmisteita saa apteekista ilman lääkemääräystä. Myyntiluvan saamiseksi rohdosvalmisteiden tehoa ei tarvitse osoittaa kliinisin tutkimuksin. Mäkikuismauute sisältää useita farmakologisesti aktiivisia aineita, mutta siitä ei ole onnistuttu eristämään yksittäistä aineosaa, johon mahdollinen antidepressiivinen vaikutus perustuisi. Mahdollisen antidepressiivisen vaikutuksen mekanismi on epäselvä, mutta kliinisen vaikutuksen taustalla voi olla *in vitro* -tutkimuksissa todettu noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton esto synapseissa.

Kliinistä tehoa on arvioitu meta-analyysissä, jossa oli mukana 23 tutkimusta ja kaikkiaan runsaat 1 700 lievää tai keskivaikeaa masennusta sairastavaa avohoidon potilasta. Kirjoittajat pitivät mäkikuismaa vertailuaineiden veroisena, mutta tutkimukset olivat metodologisesti hyvin puutteellisia luotettavien johtopäätösten tekemiseksi. Yhdessä julkaistussa

tutkimuksessa mäkikuisma oli lumelääkkeen kaltainen, kun taas sertraliini vaikutti masennusta lieventävästi. Mäkikuismaa käyttäneillä potilailla ilmeni anorgasmia, polyuriaa ja turvotuksia, ja sertraliinin haitat olivat serotoniinilääkkeille tyypillisiä. Hiljattain julkaisutussa lievää tai keskivaikeaa masennusta sairastavilla tehdyssä tutkimuksessa mäkikuisma oli lumelääkettä tehokkaampi, eikä haittavaikutuksissa todettu eroja. Sen sijaan vaikeaan masennukseen mäkikuisma ei tehoa.

Vaste on ilmeisesti varsin yksilöllinen. Vaarana on mm. se, että potilaat hoitavat yksin pahenevaa masennustilaa, johon tarvittaisiin lääketieteellinen arvio ja sen perusteella tapahtuva seuranta ja sopiva masennuslääke.

Mäkikuisman mahdollisia haittoja pitkäaikaiskäytössä ei tunneta, mutta sen sisältämän hyperisiinin tiedetään herkistävän valolle suurina annoksina. Haitallisia farmakokiineettisiä yhteisvaikutuksia on monien lääkkeiden (mm. siklosporiini, varfariini, digoksiini, ehkäisytabletit, teofylliini, eräät HIV-lääkkeet) kanssa. Tämä johtunee sytokromi P450 -entsyymien induktiosta maksasoluissa, jolloin lääkkeiden pitoisuudet plasmassa pienenevät ja kliininen teho heikkenee. Yhdysvalloissa mäkikuisman käyttö on suositeltu lopetettavaksi kaksi viikkoa ennen suunniteltua leikkausta. Lääkityksen äkillinen lopettaminen voi johtaa joidenkin lääkkeiden pitoisuuden suurenemiseen toksiselle tasolle. Masennuslääkkeitä käyttävillä potilailla on yksittäistapauksissa todettu kliinisen serotoniinireseptorin oireita (pahoinvointia, päänsärkyä, ahdistuneisuutta, levottomuutta, ärtyneisyyttä) muutama päivä sen jälkeen, kun myös mäkikuismavalmistetta on ryhdytty käyttämään. Tutkimuksia ja tietoa mäkikuismasta tarvitaan lisää, ja epäillyistä haitta- ja yhteisvaikutuksista tulisi tehdä ilmoitus Lääkelaitokselle samalla lailla kuin lääkkeistäkin.



### 3 MASENNUSLÄÄKKEIDEN METABOLIA, INTERAKTIOT JA PITOISUUSMÄÄRITYKSET

Kaikki masennuslääkkeet ovat lipofiilisiä aineita, joiden jakautumistila elimistössä on suuri. Ne imeytyvät mahasuolikanavasta yleensä hyvin, mutta hitaasti. Biologinen hyötyosuus voi vaihdella huomattavasti, mikä selittää osaksi masennuslääkkeiden suuret pitoisuusvaihtelut eri yksilöillä (taulukko 10). Moklobemidin ja paroksetiinin hyötyosuudet kasvavat suurilla annoksilla. Useimpien lääkkeiden puoliintumisaika plasmassa on runsas vuorokausi. Selkeitä poikkeuksia ovat moklo-

bemidi (1–3 tuntia) ja fluoksetiini (1–10 vrk; norfluoksetiini 3–20 vrk).

Kuten muukin lääkehoito, masennuslääkitys tulisi aloittaa vanhuksilla pienillä annoksilla. Ikääntyneillä henkilöillä ainakin amitriptyliinin, klomipramiinin, paroksetiinin, sertraliinin ja sitalopraamin eliminaatio voi olla hidasta. Etenkin vanhuksilla ja lapsilla masennuslääkkeiden pitoisuusmäärittämisä tulisi tehdä nykyistä useammin, varsinkin jos haittavaikutukset ovat poikkeuksellisia tai jos vaste on heikko.

Suurin syy pitoisuusvaihteluihin on yksilöiden erilainen kyky metaboloida masennuslääkkeitä. Eniten on tutkittu sytokromi P450

**Taulukko 10. Masennuslääkkeiden farmakokineettisiä suureita**

	Biologinen hyötyosuus (%)*	Jakaantumis- tilavuus (l/kg)	Proteiineihin sitoutuminen (%)	Keskimääräi- nen puoliin- tumisaika (h)	Aktiiveja metaboliitteja
<i>Amitriptyliini</i>	43 a	22	95	24 b	<i>Nortriptyliini</i>
<i>Nortriptyliini</i>	61 a	11	> 90	28 b	<i>Hydroksinortriptyliini</i>
<i>Klomipramiini</i>	< 40 a	> 12	> 95	21 b	<i>Desmetyyliklomipramiini</i>
<i>Trimipramiini</i>	17–63	31	95	24	<i>Desmetyylitrimipramiini</i>
<i>Mianseriini</i>	20	16	> 95	30	<i>Desmetyylimianseriini</i> <i>Hydroksimianseriini</i>
<i>Moklobemidi</i>	40–60 c	1,2	50	1–3 c	d
<i>Tratsodoni</i>	70–90	1,2	95	5–8	<i>Kloorifenyylipiperatsiini</i>
<i>Fluoksetiini</i>	n. 70	25	94	84 e	<i>Norfluoksetiini</i>
<i>Fluwoksamiini</i>	n. 60	> 5	77	15	f
<i>Paroksetiini</i>	n. 50 c	13	95	21 b	f
<i>Sertraliini</i>	n. 50	25	> 97	26	f
<i>Sitalopraami</i>	> 90	15	70	33	f
<i>Essitalopraami</i>	> 90	15	70	21	f
<i>Mirtatsapiini</i>	50	5	85	20	f
<i>Venlafaksiini</i>	10 a	7	30	4 b	<i>0-desmetyylivenlafaksiini</i>
<i>Milnasipraani</i>	60–90	6	13	9	f
<i>Reboksetiini</i>	8	33	97	13	d

\* Arvio perustuu osalla valmisteista eläinkokeisiin.

a Korkeampi CYP2D6 – hitailla metaboloijilla.

b Pitempi CYP2D6 – hitailla metaboloijilla.

c Annoksesta riippuvainen suure.

d Useita metaboliitteja, joiden kliininen merkitys epäselvä.

e Norfluoksetiinin  $T_{1/2}$  on 146 (77–235) tuntia.

f Ei ilmeisesti käytännön merkitystä.

-entsyymijärjestelmää. Maksassa on 5–10 merkittävää isoentsyymiä. Eri entsyymeillä on oma, osittain päällekkäinen substraattispesifisyytensä, ja niille on ominaista suuri aktiivisuusvaihtelu yksilöittäin. Asiaa ei vielä hyvin tunneta eikä liian pitkälle meneviä kliinisiä johtopäätöksiä saisi tehdä ennen kuin kliinis-farmakologisia tutkimuksia on tehty riittävästi.

Masennuslääkkeiden metaboliassa eniten kliinistä merkitystä lienee isoentsyymeillä CYP1A2 ja -2D6. CYP2D6:n aktiivisuus on sikäli erikoinen, että se on polymorfisesti jakautunut, eli väestö voidaan jakaa geneettisten ominaisuuksien perusteella alaryhmiin. Eurooppalaisesta väestöstä 2–3 %:lta puuttuu CYP2C19-entsyymi (ns. mefenytoinihydroksylaasi) ja noin 7 %:lta puuttuu 2D6-entsyymi (ns. debrisoikiinihydroksylaasi). Kyse on autosomaalisesti resessiivisesti periytyvästä ominaisuudesta, ja poikkeavia yksilöitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Heillä lääkepitoisuudet plasmassa suurenevat helposti tavanomaisillakin annoksilla, mikäli masennuslääke metaboloituu puutteellisesti toimivan isoentsyymijärjestelmän kautta. Toisaalta on huomattava, että entsyymiaktiivisuus voi vaihdella väestössä muutenkin huomattavasti geneettisten ja ympäristötekijöiden sekä lääkkeiden yhteisvaikutusten takia.

Isoentsyymi CYP1A2 muodostaa 10–15 % sytokromi P-450:stä. Sillä on toksikologista merkitystä, koska se konvertoi esim. keiteyssä lihassa olevia prokarsinogeneeneja varsinaisiksi karsinogeneiksi. Tupakanpolto ja mm. omepratsoli indusoivat tätä entsyymiä, ja masennuslääkkeistä fluvoksamiinin tiedetään olevan sen estäjä. Mm. imipramiinin, klomipramiinin, klotsapiinin ja propranololin sekä ksantiinijohdosten, kuten kofeiinin, eliminaatio voi huomattavasti hidastua fluvoksamiinin käytön yhteydessä. Isoentsyymi CYP2C19 ei ole indusoitavissa. Sen puutteesta näyttää seuraavan suhteellisen pieniä vaikutuksia tätä entsyymiä käyttävien lääkkeiden (moklobemidi, sitalopraami) pitoisuuksiin plasmassa.

CYP2D6-isoentsyymien puutoksella ja lääkkeiden estovaikutuksella tähän entsyymiin on selvä kliininen merkitys. Isoentsyymi CYP2D6 muodostaa vain 2–5 % maksan sytokromi P-450:stä, mutta se on keskeinen

monien masennuslääkkeiden, samoin kuin neuroleptien, opioidien sekä eräiden rytmihäiriölääkkeiden metaboliassa. Lääkevaikutusten seuranta ja tarvittaessa myös pitoisuusmääritykset ovat tärkeitä tällaisia lääkkeitä käytettäessä. *In vitro* -tutkimukset antavat melko hyvän kuvan yksittäisten lääkeaineiden eri isoentsyymejä estävästä vaikutuksesta, mutta tuloksia pitää täydentää *in vivo* -tutkimuksilla. Hiljattain on mm. osoitettu moklobemidin estävän CYP2D6-entsyymiä ihmistutkimuksissa, vaikka sillä ei ole merkittävää estovaikutusta eristetyissä maksasoluissa *in vitro*.

Edellä oleva osoittaa kliinis-farmakologisten interaktiotutkimusten tarpeellisuuden. Koska riittävä tutkimustieto puuttuu useista uusista ja vanhoistakin lääkevalmisteista, tulisi yksipuolisten johtopäätösten tekoa välttää. On huomattava, että esimerkiksi CYP3A4-entsyymiä, jonka aktiivisuus vaihtelee eri yksilöillä paljon, on tutkittu vain vähän masennuslääkityksen yhteydessä. Tämän entsyymien tunnettuja estäjiä ovat mm. konatsolisienilääkkeet ja erytromysiini sekä greippimehu ja substraatteja mm. midatsolaami ja triatsolaami, joiden eliminaation tiedetään hidastuvan ja pitoisuuksien suurenevan ratkaisevasti edellä mainittujen lääkkeiden kanssa käytettyinä.

### 3.1 Trisykliset masennuslääkkeet

Koska trisyklisillä masennuslääkkeillä on kapea terapeutinen leveys, niitä käytettäessä on erityisen tärkeää tuntea tilanteet, joissa esiintyy selviä eroja plasmapitoisuuksissa. **Vakioannoksella kymmenkertaiset erot eivät ole harvinaisia.** Maksan toimintahäiriöissä trisyklisiä masennuslääkkeitä on syytä varoa, varsinkin kun on käytettävissä masennuslääkkeitä, joilla on laajempi terapeutinen leveys. Karbamatsepiinia, fenytoiinia, fenobarbitaalia ja muita tunnettuja entsyymi-induktoreita käytettäessä trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä.

Isoentsyymi CYP2D6 metaboloii sekä tertiärisiä että sekundaarisia trisyklisiä amiineja. Hitaat metaboloijat saavat suhteellisen pienistä annoksista trisyklisiä lääkkeitä runsaasti haittavaikutuksia ja jopa yliannostuksen oireita. Toisaalta noin prosentilla eurooppalaisista esiintyvä, geneettisesti supernopea



CYP2D6-metabolialla voi johtaa tilanteeseen, jossa 300 milligrammankaan vuorokausianokset eivät välttämättä riitä terapeuttisten pitoisuuksien saavuttamiseen. Hidasta tai nopeaa metaboliaa epäiltäessä on syytä tarkistaa plasman lääkeainepitoisuudet. Kinidiinin, fluoksetiinin ja paroksetiinin hoitoannokset estävät niin tehokkaasti sekä tertiaaristen että sekundaaristen trisyklisten amiinien metaboliaa, että periaatteessa potilaat tulevat 2D6-entsyymin hitaiksi metaboloijiksi. Myös monet tavanomaiset psykoosilääkkeet, kuten perfenatsiini, tioridatsiini, flufenatsiini, levomepromatsiini, klooripromatsiini ja haloperidoli, saattavat selvästi suurentaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.

Koska fluvoksamiini ei estä CYP2D6-entsyymiä, on teoreettisin perustein esitetty, ettei sillä olisi yhteisvaikutuksia trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa. Kuitenkin se on nostanut tertiaaristen trisyklisten lääkkeiden, imipramiinin, klomipramiinin ja amitriptyliinin pitoisuuksia plasmassa (15–800 %), ja osalla potilaista on esiintynyt toksisia oireita, kuten kouristuskohtauksia ja sekavuutta. Meillä on raportoitu potilastapaus, jossa fluvoksamiinin ja tertiaarisen trimipramiinin yhteiskäytössä esiintyi mm. lihasjäykkyyttä ja plasman trimipramiinipitoisuus oli selvästi suurentunut. Fluvoksamiini estää mm. CYP1A2-entsyymiä. Toisaalta tupakanpolto ja omepratsoli saattavat indusoida CYP1A2-entsyymiä, jolloin tertiaaristen trisyklisten amiinien pitoisuudet plasmassa voivat selvästi pienetä.

### 3.2 Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät

Selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä fluoksetiini ja paroksetiini hidastavat selvästi CYP2D6-entsyymien toimintaa. Tämän takia trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuudet plasmassa suurenevat samanaikaisesti käytettäessä selvästi jopa toksiselle tasolle. CYP2D6-entsyymiä estämällä fluoksetiini ja paroksetiini suurentavat eräiden tavanomaisten psykoosilääkkeiden (perfenatsiinin, tioridatsiinin, haloperidolin ja tsuklopentiksolin), beetasalpaajien (metoprololin ja propranololin), rytmihäiriölääkkeiden (propafenonin, meksiletiinin ja flekainidin) ja opioidien (kodeiinin, etyylimorfiinin ja dekstrometorfaanin) pitoisuuksia plasmassa. Fluoksetiini estää myös alpratsolaamin ja diatsepaamin metaboliaa, mikä viittaa muiden sytokromi P-450-alatyyppeiden estoon (CYP2C19/CYP3A4).

Sertraliini lisää trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa tavallisesti vain vähän. Sertraliinin CYP2D6:n estovaikutuksen ja lääkeinteraktioiden merkitys lisääntyy käytettäessä yli 50 mg:n päiväannoksia. Sitalopraami, essitalopraami tai fluvoksamiini ei käytännössä estä CYP2D6-entsyymiä. Sen sijaan fluvoksamiini estää eräitä muita P-450:n alatyyppejä, mm. voimakkaasti CYP1A2-entsyymiä. Tämän seurauksena tertiaaristen trisyklisten lääkkeiden (amitriptyliinin, doksepiinin, imipramiinin, klomipramiinin ja trimipramiinin) sekä niiden kemiallisen lähisukulaisen karbamatsepiinin pitoisuudet plasmassa suurenevat, ja osalle potilaista yhdistelmähoito aiheuttaa toksisia oireita. Myös maprotiiliinin, propranololin, teofylliinin, kofeiinin, klotsapiinin ja parasetamolin pitoisuudet plasmassa saattavat suurentaa. Fluvoksamiini suurentaa myös alpratsolaamin pitoisuuksia plasmassa, mutta tämän interaktion mekanismia ei tunneta tarkkaan.

Edellä esitettyjen farmakokineettisten interaktioiden lisäksi tulee huomioida farmakodynaamiset yhteisvaikutukset. Serotonergisten masennuslääkkeiden yhteiskäyttö etenkin MAOn estäjien ja tramadolien kanssa voi johtaa serotoniinioireyhtymään, jonka oireita ovat kuume, kiihtyneisyys, sekavuus, vapina, takykardia, lihasjäykkyyks ja kooma (taulukko 8a, sivu 26). Serotoniinivaikutuksen lisääntyminen elimistössä voi johtaa verenvuototai-pumuksen suurenemiseen, jos potilas käyttää jatkuvasti tulehduskipulääkkeitä.

Siirryttäessä selektiivisestä serotoniinin takaisinoton estäjästä muun masennuslääkkeen käyttöön tulee huolehtia, että lääkeaine ehtii poistua riittävästi verestä ennen kuin aloitetaan etenkin mahdollisia farmakodynaamisia interaktiota aiheuttava muu lääkitys. Ongelmallinen on fluoksetiini, etenkin sen aktiivisen metaboliitin, norfluoksetiinin, pitkän puoliintumisajan takia. Sytokromi-P450:n vaikutuksia on esitetty taulukossa 11.

### 3.3 Selektiiviset MAOn estäjät

Suomessa ainoa käytössä oleva selektiivinen MAOn estäjä, moklobemidi, on uudentyyp-  
pinen reversiibeli MAO-A:n estäjä. Vaikutus-  
mekanisminsa takia sen tehoa, haittavaiku-  
tuksia ja interaktioita ei voi rinnastaa vanhoi-  
hin epäselektiivisiin MAOn estäjiin. Ainoa  
ruokavaliorajoitus on, että verenpainetauti-  
potilaan tulee varoa suuria määriä (yli 100 g)  
pitkään kypsyeitä, voimakkaan makuisia  
juustoja (esim. mustaleimainen Emmental ja  
Aura). Kuitenkin yhdistettäessä moklobemidi  
selegiliiniin (MAO-B:n estäjä) juustoreaktion  
riski suurenee käytettäessä muitakin tyrami-  
nia sisältäviä ruoka-aineita ja juomia. Farma-  
kokeettisia yhteisvaikutuksia on raportoitu  
vähän, mutta moklobemidilla on jonkun ver-  
ran CYP2D6-entsyymin estovaikutusta *in vi-  
vo*.

Moklobemidia ei saa käyttää yhdessä sero-  
toniinin takaisinottoa estävien lääkkeiden  
kanssa. Sama koskee muita aivojen serotone-  
rgistä toimintaa lisääviä masennuslääkkeitä ja  
myös eräitä muita lääkkeitä, kuten selegiliini,  
triptaanit, tramadoli ja usein myös litium.  
Mikäli yhteiskäyttöön kuitenkin joudutaan,  
tarvitaan perehtyneisyyttä käytettävien lää-  
kkeiden farmakologisiin ominaisuuksiin ja hy-  
vää, yleensä sairaalolosuhteissa tapahtuvaa  
seurantaa. Serotoniiniaktiivisuutta lisäävien  
lääkkeiden yhteiskäyttöä varsinkin MAOn  
estäjien kanssa syytä välttää.

### 3.4 Muut masennuslääkkeet

Mianseriinilla tai mirtatsapiinilla on osoitettu  
vain vähän farmakokeettisia yhteisvaiku-  
tuksia. Mirtatsapiini metaboloituu isoentsyy-  
mien CYP2D6, -3A4 ja -1A2 avulla, ja sillä  
lienee korkeintaan vähäistä näitä estävää vai-

**Taulukko 11. Sytokromi-P450:n vaikutuksia**

**Pääasiallinen metaboliareitti**

**CYP1A2**

klotsapiini  
olantsapiini  
teofylliini  
klomipramiini  
trimipramiini  
amitriptyliini

**CYP2D6**

trisykliset depressiolääkkeet  
venlafaksiini  
SSRI-lääkkeet\*  
neuroleptit  
risperidoni  
kodeiini  
tramadoli

**CYP3A**

venlafaksiini  
alpratsolaami  
buspironi  
midatsolaami  
triatsolaami  
etinyyliestradioli  
eräät sydänlääkkeet

**Entsyymien estäjiä**

fluvoksamiini

fluoksetiini  
paroksetiini  
trisykliset depressiolääkkeet  
useat neuroleptit

erytromysiini  
verapamiili  
fluoksetiini  
eräät sienilääkkeet  
greippimehu

**Entsyymien indusioijia**

karbamatsapiini

-

karbamatsapiini

\* sertraliini, sitalopraami ja essitalopraami: ei ilmeisesti kliinistä merkitystä

kutusta. Fluoksetiinin ja paroksetiinin on kuvattu hieman suurentavan ja karbamatsepiinin pienentävän plasman mirtatsapiinipitoisuuksia. Muiden sedatiivisten lääkkeiden ja alkoholin vaikutusta mirtatsapiini saattaa voimistaa.

Venlafaksiini metaboloituu CYP2D6- ja päämetaboliitti CYP3A4-isoentsyymien avulla, joten se on altis interakzioille näitä entsyymejä metaboloivien lääkkeiden kanssa. Venlafaksiini itse on heikko CYP2D6:n estäjä. Venlafaksiinin farmakodynaamiset interaktiot muistuttavat serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden yhteisvaikutuksia.

Milnasipraani metaboloituu pääasiassa glukuronidikonjugaatiolla, joten kineettisiä yhteisvaikutuksia lienee vähän.

Reboksetiinin metabolia tunnetaan huonosti, mutta sitä tulee käyttää varoen erityisesti niiden lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen leveys ja joiden metaboliaan CYP2D6 ja CYP3A4 osallistuvat.

### 3.5 Masennuslääkkeiden pitoisuusmääritykset

Yleisimmin käytettyjen psykenlääkkeiden terapeuttinen leveys – litiumia ja trisyklisiä masennuslääkkeitä lukuun ottamatta – on aika laaja, eikä se anna aihetta rutiinimaisiin lääkepitoisuusmäärityksiin.

Useimmat pitoisuusmäärityksiä puoltavat tekijät (taulukko 12) sopivat trisyklisiin masennuslääkkeisiin, ja niitä käytettäessä yksi hyvä hoidon edellytys onkin pitoisuusmääritysten riittävä hyödyntäminen.

Muiden kuin trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuusmääritykset ovat aiheellisia depressiopotilailla vain erityistilanteissa, koska näiden lääkkeiden pitoisuus–vastesuhdetta ei ole yleensä tutkittu riittävästi. Pitoisuus-

#### **Taulukko 12. Pitoisuusmäärityksiä puoltavia kliinis-farmakologisia tekijöitä**

- *lääkeaineen terapeuttinen leveys on kapea*
- *lääkkeen kinetiikka riippuu annoksesta*
- *lääkevaste tai haittavaikutukset korreloivat lääkeainepitoisuuteen plasmassa*
- *terapeuttiset tai toksiset rajat tunnetaan*
- *toksiset oireet voidaan helposti sekoittaa hoidettavaan sairauteen*
- *lääkkeen kliininen käyttö on luonteeltaan profylaktista*
- *mitataan aktiivisia lääkeainemolekyylejä*
- *epäillään potilaalla poikkeavaa kinetiikkaa geneettisistä tai ympäristötekijöistä johtuvaksi (esim. lääkkeiden yhteisvaikutukset).*

määritystä tulee harkita, jos potilas ei hyödy tavanomaisesta lääkityksestä odotetusti, tavanomaisesta hoitoannoksesta aiheutuu haittoja, potilaan sitoutumista hoitoon epäillään tai hoitotaso halutaan saavuttaa nopeasti. Myös riskiryhmiin kuuluvien potilaiden (sydän- tai maksasairaudet, epilepsiapotilaat, vanhukset, monilääkityspotilaat) hoidon turvallisuutta voidaan lisätä lääkepitoisuusmääritysten avulla. Kuitenkin masennuslääkkeellä hoidettaessa riittää useimmiten huolellinen kliininen seuranta ja keskustelu potilaan kanssa. Tiedot aikaisemmin hyödyllisiksi osoittautuneista lääkkeitä ja niiden annoksista voivat varmistaa lääkehoidon onnistumisen.

## 4 MASENNUSLÄÄKKEIDEN KÄYTÖN YLEISIÄ PERIAATTEITA

### 4.1 Psykiatrisen potilaan kokonaisvaltainen hoito

Masennuslääkkeitä käytetään psykiatristen sairauksien hoitoon. Niiden käyttöön liittyy monenlaisia vääriä käsityksiä. Tutkittaessa henkilöitä, joilla ei ole psykiatrista diagnoosia, eivät serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet ole saaneet aikaan ylimääräistä onnellisuutta, joskin ne saattavat lisätä sosiaaliin kontakteihin hakeutumista. Ujosta ei kuitenkaan tule röyhkeää eikä introvertti saa myyntimiehen taitoja. Tutkimusten mukaan ne eivät lisää itsemurhavaaraa. Yleisesti ottaen serotoniinia synapseissa lisäävät lääkkeet ovat pidemmän päälle vaikutuksiltaan rauhoittavia, kun taas noradrenaliinia synapseissa lisäävät lääkkeet ovat vaikutuksiltaan tarmoa antavia. Valtaosassa tutkimuksia tehokas, asianmukainen masennuslääkehoito on vähentänyt itsemurhia. Masennuslääkkeillä pelottelu sen sijaan saattaa lisätä itsemurhakuolleisuutta.

Lääkehoitoja toteutettaessa lääkärin on pyrittävä potilastapaamisten aikana ymmärtämään potilaan häiriön taustoja. On tärkeää, että potilas tuntee, ettei hän jää yksin psykososiaalisten ongelmiansa kanssa ja että lääkäri keskittyy siihen, mitä potilas sanoo. Potilasta ei myöskään saa jättää yksin murehtimaan oireitaan tai huolehtimaan siitä, miten ne vaikuttavat hänen elämäänsä. Mahdollisuus tavoittaa hoitohenkilö joustavasti tai lyhytkin keskustelu puhelimesta voi antaa potilaan hoidolla tärkeän jatkuvuuden tunteen. On hyvä tuoda selkeästi esille, mitkä oireet on tarkoitus saada hoidettua masennuslääkkeillä. Lääkkeiden aiheuttamista haittavaikutuksista tulee kysyä rutiininomaisesti. Myös seksuaalisista haitoista on syytä keskustella aktiivisesti, koska potilaat eivät useinkaan spontaanisti valita niitä. Yllättävän monet potilaat voivat jättää lääkkeensä ottamatta haittavaikutusten pelon ja masennukselle tyypillisen pessimismin takia, ellei lääkehoidon periaatteista keskustella riittävästi.

Potilaan psykiatriset oireet saattavat liittyä kiinteästi ihmissuhdeongelmiin, esimerkiksi

parisuhteeseen. Erityisesti pitkittyneisiin masennustiloihin voi liittyä parisuhteen häiriöitä ja seksuaalisia ongelmia. Tällöin perhekeskeinen lähestyminen ja pariterapia saattavat olla paikallaan. Joskus harvoin psykiatrisen häiriön taustoja selvitellessä ilmenee, että potilaalle on tiedostamatonta (sekundaarihyöty) tai tiedostettua hyötyä sairaan roolistaan, esimerkiksi hoivatuksi tulemisen ja etuuksien saamisen muodossa. Tuolloin paraneminen voi olla uhka potilaalle, ja hoito voi vaikeutua monin tavoin, esimerkiksi masennuslääkkeistä voi tulla mitä moninaisimpia haittavaiikutuksia ja niiden teho on huono. Psykiatrisen potilaan hoito vaatiikin hyvin laaja-alaista otetta ja ymmärrystä.

Potilaskäynnin aikana tulisi olla aikaa selvittää potilaan oireet, lääkkeet sekä psykososiaalinen tilanne. Hoitoa voi olla toteuttamassa yhteistyössä lääkärin ohella psykoterapeutti. Varsinkin epävakaa persoonallisuutta hoidettaessa voi tulla tilanteita, joissa psykoterapian onnistumisen kannalta on selvää etua siitä, että joku muu kuin terapeutti hoitaa lääkityksen ja mahdolliset sairauslomat. Käsitys, että masennuslääkkeet haittaisivat psykoterapiahoitoa, on virheellinen. **Tutkimukset viittaavat selvästi siihen, etteivät psykoterapia ja masennuslääkkeiden käyttö haittaa toisiaan, vaan ne päinvastoin tukevat toisiaan, jopa psykoanalyysin aikana.** Eräässä tutkimuksessa yli 80 % psykoanalytikoista arvioi, että masennuslääkitys edisti analyttistä prosessia. Tämän Kapselin kirjoittajat eivät ole nähneet tutkimusta, jossa asianmukaisesta masennuslääkityksestä olisi ollut haittaa psykoterapialle.

### 4.2 Masennussairauksien hoito

Lievää masennustiloja voi hoitaa joko psykoterapialla tai masennuslääkkeillä. Keskeiväikeitä ja vaikeita masennustiloja hoidettaessa parhaan tuloksen antaa masennuslääkityksen ja psykoterapian yhdistäminen. Intensiivinen kognitiivinen terapia on lyhyellä aikavälillä usein melko tehokas varsinkin masennustilassa, johon liittyy somaattinen oireyhtymä. Masennuslääkkeiden käyttöön tulee aina liittää psykoterapeuttinen ja tukea antava asenne sekä potilaan huomioon ottaminen.

Yleislääkärit hoitavat suuren osan masennussairauksista. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä ja muitakin vaikeahoitoisia masennustiloja sairastavat potilaat on syytä lähettää erikoislääkärin arvioitavaksi. Masennussairauksien hoito edellyttää säännöllisiä tapaamisia, akuuteissa tilanteissa jopa viikoittain, kunnes pahimmat oireet on lääkehoidolla saatu hallintaan. Lyhytkin vastaanotto tai puhelinkeskustelu on alkuvaiheessa tärkeä lääkehoidon vaikutusten arvioimiseksi ja hoidon jatkuvuuden varmistamiseksi (taulukko 13).

Säännöllisten tapaamisten aikana potilaan negatiivisiin ajatuskulkuihin on syytä tarttua eikä vain kuunnella niitä. Itsemurha-ajatuksista on syytä tiedustella mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Masentuneena ihminen kokee itsensä huonommaksi ja tulevaisuutensa synkemmäksi verrattuna siihen, kuinka kokisi itsensä ja tulevaisuutensa samassa tilanteessa ilman masennusta. Mielikuvien välillä olevaa eroa kutsutaan depressiiviseksi fantasiaksi. Depressiiviset ajatusmallit olisi hyvä ottaa hoidossa esille. Keskusteluissa pyritään selvittämään, mitkä potilaan ennakkoodotukset altistavat masennukselle. Potilasta autetaan myös hahmottamaan tällaisten ajatuskuvioiden subjektiivisuus.

### 4.3 Ahdistuneisuushäiriöiden hoito

Terveillä ihmisillä ahdistuksen tunteet ovat normaaleja signaaleja uhkaavissa tilanteissa ja ne motivoivat ongelmien ratkaisuun. Ahdistuneisuushäiriöissä ne ilmentävät synnynnäistä herkkyyttä ja/tai torjuttuja ristiriitoja, joilta pyritään suojautumaan. Lievän ja tilapäisen ahdistuksen hoidossa riittää usein tukeva asenne tai lyhyt psykoterapia. Lääkemääräyksen kirjoittamisesta ei saisi tulla lääkärille rituaalia. Ahdistuneisuus voi välittyä potilaasta lääkäriin siten, että lääkärille tulee hoitaa tilanne nopeasti määräämällä potilaalle rauhoittavaa lääkettä. Pidemmällä aikavälillä potilaalle on yleensä enemmän apua siitä, että tilanne kartoitetaan huolellisesti ennen kun aloitetaan lääkehoito. Psykoterapeuttiset hoidot ovat ensisijaisia monentyyppisissä fobioissa. Kuitenkin, jos ahdistus on sietämätöntä, on väärin olla antamatta siihen apua rauhoittavalla lääkkeellä. Usein bentsodiatsepiiniriippuvuus kehittyy vasta 2–4 viikon

#### **Taulukko 13. Masennustilan hoidossa huomioon otettavia seikkoja**

##### **Alkuvaiheen toiminta**

*Valppaus oikeaan diagnoosiin pääsemiseksi (masennus on yleinen sairaus)*

*Potilaan sukuanamneesi (esim. kaksisuuntaisen mielialahäiriö tai alkoholismi)*

*Potilaan psykososiaalisen tilanteen arviointi*

*Lääkehoidon tarpeen arviointi*

*Lääketieteellinen neuvonta hoitolinjoista, lääkevaikutuksista jne.*

##### **Lääkehoitoon päädyttyessä**

*Hoito riittävällä depressiolääkeannoksella 4–(6) viikkoa, ja onnistunutta lääkettä jatketaan puoli vuotta, toistuvissa masennuksissa jopa vuosia*

*Ellei lääkevastetta, vaihto toisentyypiseen depressiolääkkeeseen*

##### **Muuta huomioon otettavaa**

*Psykoterapeuttinen ja tukeva asenne välttämätön*

*Potilaalla oltava mahdollisuus tavoittaa lääkäri joustavasti*

*Erikoislääkärin konsultaatio vaikeissa tai pitkittyvissä tiloissa*

käytön jälkeen. Toisaalta jatkuvalla ja pitkäaikaiselle bentsodiatsepiinilääkitykselle tulee olla selkeät perusteet. Alkoholiongelmalla voi paheta alkoholin ja bentsodiatsepiinien sekkäytöksi. Hoidosta tulee saada näkyvä hyöty esimerkiksi sosiaalisten suhteiden tai työssä selviytymisen paranemisena. Monia ahdistuneisuushäiriöitä voidaan hoitaa yhdistämällä masennuslääkitys ja psykologinen tuki tai psykoterapia.



## 5 MASENNUSSAIRAUKSIEN LÄÄKEHOITO

### 5.1 Masennustilat

Depression hoidon vaiheita esitetään kaavamaisesti kuvassa 2. Masennustilan oireet alkavat lievittyä usein 2–4 viikossa, erityisesti jos hoito voidaan aloittaa ajoissa. Tautitilan uudelleen pahenemisen (relapsi) vaaraa voidaan vähentää riittävän pitkällä jatkohoidolla akuutin lääkehoitovaiheen jälkeen. Masennustila voi puhjeta myöhemmin uudelleen, ja 2–3 vaikean masennusjakson jälkeen pitkäaikainen lääkehoito eli ylläpitohoito on usein tarpeen estämään masennustilan uusiutumista (rekurrenssi).

#### 5.1.1 Masennusjakson lääkehoito

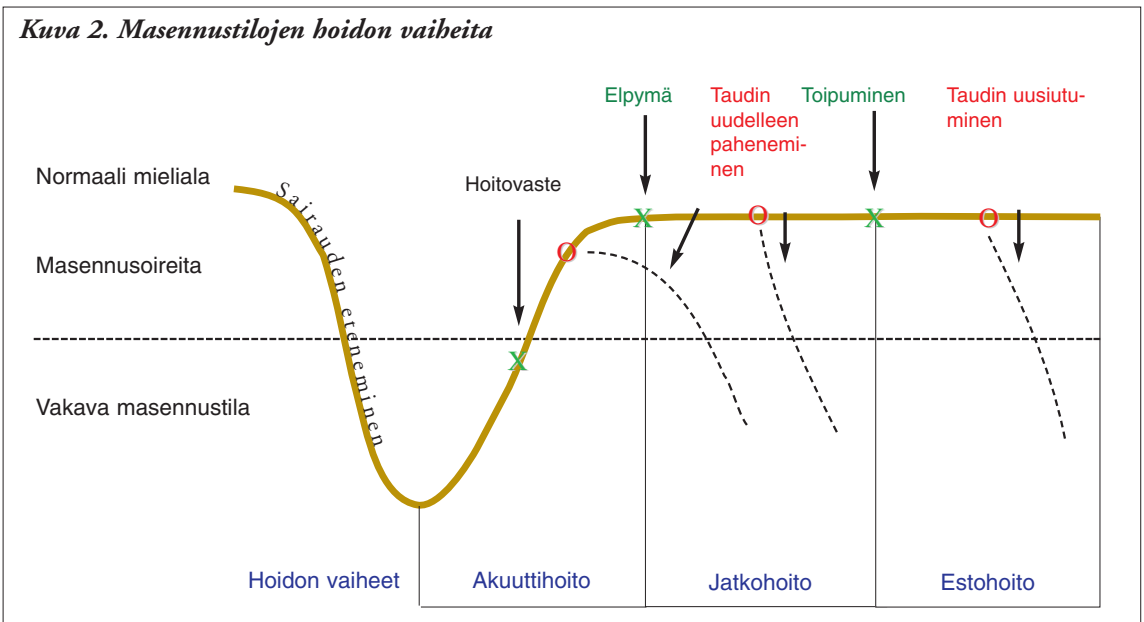
Masennustila saattaa alkaa nopeasti tai sitä saattavat edeltää kuukausia kestäneet ahdistuneisuus- tai masennusoireet. Masennusoireita esiintyy jopa puolella potilaista ennen masennustilan puhkeamista. Naisilla univaikeudet, miehillä uupuneisuus ja kummallakin sukupuolella alemmuuden- tai syyllisyydentunteet, keskittymisvaikeudet ja anhedonia lisäävät keskivaikean ja vaikean masennustilan riskiä vuoden aikana moninkertaiseksi.

Lyhytkin psykoterapeuttinen tuki riittää usein hoidoksi, kun masennusoireita on vä-

hän, tai lievässä masennustilassa, johon kuuluu 4–5 masennusoiretta, joista mikään ei ole vaikea-asteinen. Keskivaikean ja vaikean masennustilan hoidon osana masennuslääke on aina paikallaan. Ilman tehokasta hoitoa masennusoireet kestävät keskimäärin 1/2–1 vuotta. Lääkehoito ja psykoterapia lyhentävät oireiden kestoja ratkaisevasti, ja ilman niitä on suurempi vaara sairauden kroonistumiseen sellaisenaan tai oireiltaan lievempänä. Syvästi masentuneilla (sairaala)potilailla psykoterapia ei tahdo onnistua ilman lääkehoitoa. Masennustilan lääkehoidon tulisi jatkua vähintään 4–6 kuukautta, vaikka potilas olisi suurimman osan hoitoajasta oireeton. Tästä olisi hyvä kertoa jo lääkitystä aloitettaessa.

Mikään varsinaisista masennuslääkkeistä ei ole selkeästi toista tehokkaampi. Keskimäärin 2/3 potilaista reagoi masennuslääkkeeseen, kunhan lääkeannos on ollut riittävä ja hoitoa on jatkunut noin kuuden viikon ajan. Potilaan masennusoireet on hyvä käydä yksitellen läpi parin viikon välein. Mikäli masennuslääke ei ole lainkaan tehonnut hoitoannoksella kolmessa viikossa, on vakavasti harkittava annoksen suurentamista, elleivät haittavaikutukset estä sitä. Hoidon alussa lääkitys voi lisätä ahdistuneisuutta ja univaikeuksia. Käytettäessä masennuslääkettä, jolla on tavallista lyhyempi puoliintumisaika, kuten moklobemidia, voi annoksen suurentamista harkita jo kahdenkin viikon kuluttua

Kuva 2. Masennustilojen hoidon vaiheita



hoidon alusta. Vaikka masennuslääke on hoitoannoksella tehonnut osittain ja oireet ovat paranemaan päin, voidaan vielä odottaa 4–6 viikkoa ennen hoitoa harkitaan muutettavaksi.

Jollei masennuslääkkeellä saavuteta hyvää vastetta tai mieluiten oireiden täydellistä paranemista, on syytä vaihtaa lääke vaikutusmekanismiltaan toisentyypiseen. Oireiden jatkuminen lievempinäkin voi muuten kestää kuukausia, jopa vuosia, mikä aiheuttaa potilaalle kärsimystä ja haittoja. Siirryttäessä masennuslääkkeestä toiseen on otettava huomioon mahdolliset yhteisvaikutukset ja tarvittaessa pidettävä lääkkeetön tauko lääkitysten välissä. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ilmenee erityisesti serotoniiniselektiivisten ja muiden masennuslääkkeiden välillä (ks. luku 3).

Vaikeaa psykoottista masennustilaa sairastavat potilaat on syytä siirtää aina erikoislääkärin hoitoon tai psykiatriseen sairaalahoitoon. Heitä hoidetaan joko sähköhoidolla tai psykoosilääkkeen ja trisyklisen masennuslääkkeen yhdistelmähoidolla. Myös uudemmilla masennuslääkkeillä on saatu suotuisia tuloksia yhdistettynä psykoosilääkehoitoon. Yhdistelmähoidon antidepressiivistä ja anti-psykoottista tehoa voidaan voimistaa lisää-

mällä läikehoitoon litium, mutta tämä yhdistelmä edellyttää hyvää perehtyneisyyttä käytettäviin lääkkeisiin. Noin puolella potilaista psykoottinen masennustila uusiutuu yhtä vaikeana, ja kun silloin itsemurhavaaran on lisääntynyt, on ylläpitohoitoa harkittava vakavasti. Sähköhoidon jälkeen masennuksen uusiutuminen on melko tavallista, joten läikehoito on paikallaan sähköhoidon jälkeen. Myös lasten ja nuorten itsemurhayritystilanteet on syytä jättää erikoislääkärin hoitoon tai psykiatriseen sairaalahoitoon.

### 5.1.2 Masennuslääkkeen valintaan liittyviä näkökohtia

#### Väsyttävä vai ei-väsyttävä masennuslääke?

Varsinkin kun potilas jatkaa masennussairautensa aikana työntekoaan tai joutuu ajamaan autoa, ei-sedatiivisen masennuslääkkeen valinta on perusteltu. Serotoniiniselektiiviset takaisinoton estäjät sekä milnasipraani ja venlafaksiini aiheuttavat harvoin väsymystä. Reboksetiini ja hoitoannoksin käytetty moklobemidi eivät myöskään väsytä. Ei-sedatiiviset masennuslääkkeet ovat tuskaisessa ahdistuksessa yhtä käyttökelpoisia kuin sedatiiviset trisykliset masennuslääkkeet, mianseriini, tratsodoni tai mirtatsapiini. Ei-sedatiivinen masennuslääke on käyttökelpoinen myös psykomotorisesti agitoituneelle potilaalle. Kuitenkin voi olla järkevää liittää siihen jokin rauhoittava lääke hoidon alussa ennen vaikutuksen alkamista. Masennuslääkkeiden sedatiivisesta vaikutuksesta voi olla hyötyä potilaan unettomuuden ja levottomuuden hoidossa. Toisaalta masennuslääkkeet, myös sedatiiviset, saattavat aiheuttaa ohimenevää ahdistuksen pahenemista, erityisesti silloin kun masennukseen liittyy paniikkihäiriö. Tällöin on syytä ensin pienentää annosta ja suurentaa sitä sitten myöhemmin hitaasti.

#### **Sähköhoito on tehokas ja hyvin siedetty hoito masennukseen**

*Sähköhoidon käyttöaiheita on vakava masennustila tai mania, erityisesti jos potilaalla on psykoottisia oireita, jos potilas ei reagoi muihin hoitoihin, jos itsemurhariski on suurentunut tai jos potilas on raskaana. Se tehoaa hyvin myös skitsofrenian katoniseen muotoon ja saattaa selvästi vähentää myös Parkinsonin taudin oireita.*

*Absoluuttisia vasta-aiheita ei ole. Kohonnut aivopaine, hiljattain sairastettu aivo- tai sydäninfarkti yms. lisää hoidon komplikaatioiden vaaraa.*

*Sähköhoitoa annetaan yleensä 2–3 kertaa viikossa yhteensä 6–10 kertaa, joskus pitempikin jakso. Sähköhoito annetaan kevyen yleisanestesian aikana. Tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat heti hoidon jälkeen ilmenevä lyhytkestoinen sekavuus, päänsärky ja lähimuistiin liittyvät muistikatkokset. Sähköhoidon jälkeen hoitoa jatketaan masennuslääkkeellä. Sähköhoidon vaikutusmekanismia ei tiedetä.*

#### Painonmuutokset

Masennuslääkehoito onnistuessaan palauttaa masennuksen aiheuttamat painonmuutokset ennalleen masennusoireiden vähetessä. Joillakin masennuslääkkeillä, kuten amitriptyliinillä ja mirtatsapiinilla, ilmenee haittana mm. ruokahalun lisääntymisestä johtuvaa painon-

nousua. Tätä ominaisuutta voi käyttää hyväksi silloin, kun depression aiheuttama painonmenetys ei ole ollut toivottu, mutta liialliseen painonnousuun tulisi puuttua mm. metabolisen oireyhtymän vaaran takia. Depression aiheuttama painonnousu on epätyypillisen masennuksen oire, jota voi hoitaa serotoniiniselektiivisillä takaisinoton estäjillä tai moklobemidilla.

### Itsemurhavaara

Itsemurhavaaran arvioiminen edellyttää useimmiten asian kysymistä suoraan potilaalta. Lievä suisdalaisuus voi ilmetä epä määräisenä, passiivisena kuolemantoiveena. Vaikeassa muodossaan se voi ilmetä pakonomaisena kuoleman, itsensä tappamisen ja itsemurhatapojen ajattelemisena ja äärimuodossaan vakavana itsemurhayrityksenä. Päinvastaisista luuloista huolimatta asian puheeksi ottaminen on potilaalle helpotus, sillä hän on hau-tonut pelottavia ajatuksiaan itseksensä.

Kun potilaan masennus on vaikea tai itsemurhavaara arvioidaan erityisen suureksi, sähköhoito on usein paikallaan heti alkuvaiheessa. Näissä tilanteissa lääkehoidon tulisi olla erityisen hallittua. Maassamme 1987–88 itsemurhan tehneistä, masennustilaa pote-neista henkilöistä 2/3:lla ei ollut lainkaan varsinaista masennuslääkettä, ja varsinaista masennuslääkettä saaneista vain joka kym-mennellä oli asianmukainen hoitoannos. Vas-taavia tuloksia on saatu hiljattain Ruotsissa, jossa trisyklisen masennuslääkkeiden annok-set olivat itsemurhan tehneillä selvästi pie-nempiä kuin yleensä suositellaan.

Asianmukainen masennuslääkkeiden käyt-tö masennussairauksissa estää itsemurhia. Masennuslääkehoidossa tulee kuitenkin varoa kirjoittamasta suuria lääkemääriä yhdellä ker-taa. Jos hoidon alkupäivinä ilmenee ahdistu-neisuutta ja agitaatiota, tulee potilasta seurata huolellisesti ja määrätä tarvittaessa lyhyt kuuri bentsodiatsepiinilääkettä.

Yliannostustilanteissa turvallisimpia ovat mianseriini, mirtatsapiini, serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet ja moklobemidi. Myös milnasipraani näyttää lupaavalta, jos-kin lisää tutkimuksia ja käyttökokemusta tar-vitaan.

### Eturauhasvaivoista, glaukoomasta, kuivasta suusta tai ummetuksesta kärsivät potilaat

Trisykliset masennuslääkkeet aiheuttavat usein hampaiden reikiintymistä syljeneritystä vähentävän vaikutuksen vuoksi. Prostatavai-voista, ahdaskulmaglaukoomasta tai umme-tuksesta kärsivälle potilaalle on perusteltua valita masennuslääke, jolla ei ole merkittävää antikolinergista vaikutusta. Näitä ovat mm. serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet sekä moklobemidi. Tosin paroksetiinilla on lieväh-köä antikolinergista vaikutusta.

Vaikka tratsodonilla ja reboksetiinilla ei ole suoria antikolinergisia vaikutuksia, ne saattavat aiheuttaa suun kuivumista, umme-tusta tai virtsaamisvaikeuksia sentraalisen noradrenergisen mekanismin välityksellä. Mianseriinilla, mirtatsapiinilla, venlafaksiinil-la ja milnasipraanilla on vähemmän antikoli-nergisia haittoja kuin trisyklisillä masennus-lääkkeillä. Antikolinergisia haittoja voi joskus lieventää kolinergisilla lääkkeillä, kuten kar-bakoliinilla tai pienillä annoksilla betaneko-liinia. Suun kuivumiseen saattavat auttaa syl-jeneritystä lisäävät hammasystävälliset pastil-lit ja ilmankostutin. Trisykliset masennus-lääkkeet ovat ahdaskulmaglaukoomapotilaille aina vasta-aiheisia.

### Diabetes

Masennus näyttää korreloivan sokeritasapai-non ylläpitoon tai laiminlyöntiin. Vaikka tri-sykliset masennuslääkkeet voivat alentaa akuutisti verensokeria, ne nostavat, klomipra-miini mukaan lukien, kauemmin käytettäessä selvästi verensokeria, lisäävät hiilihydraattien ja makeisten käyttöä ja siten ylipainoa. Niitä ei voi pitää diabetespotilaan masennuksen hoidossa ensisijaisina. Selektiiviset serotonii-nin takaisinoton estäjät sen sijaan pikemmin-kin alentavat verensokeria ja helpottavat ruo-kavaliassa pitäytymistä, joskin nämä vaiku-tukset saattavat masennuksen ylläpito-hoidos-sa (puolen vuoden hoidon jälkeen) kadota. Moklobemidi ei näytä vaikuttavan sokeri-tasapainoon.



## Sydänsairaudet

Masennus lisää sydäninfarktin riskiä ja päinvastoin. Tutkimusten mukaan sydäninfarktin jälkeen masennus on lisännyt kuolleisuutta viisinkertaiseksi puolen vuoden seurannassa. Akuutin vaiheen jälkeinen masennuksen tehokas hoito, kuten sähköhoito tai masennuslääke, pienentää sydäninfarkti-kuolleisuutta moninkertaisesti. Tosin sydäninfarktin jälkeinen masennus jää kovin usein ilman hoitoa.

Vastoin aiempaa käsitystä trisyklisiä masennuslääkkeitä voi yleensä käyttää myös sydänsairauksia poteville. Kinidiininkaltaisen vaikutuksen vuoksi niitä käytettäessä on syytä olla varovainen, jos potilaalla on antiarytminen lääkitys. Trisykliset masennuslääkkeet voivat pahentaa sydämen johtumishäiriöitä (I asteen AV-blokki tai haarakatkos), ja näille potilaille ne ovat vasta-aiheisia, ellei potilaalla ole sydämentahdistinta. Vasemman kammion vajaatoiminnassa ja varsinkin aorttastenoosis- trisyklisiä masennuslääkkeitä tai tratsodonia käytettäessä on tavallista suurempi asen-tohypotension vaara kaatumisineen. Näissä tilanteissa, samoin kuin yleensäkin asen-tohypotensioon taipuvaisille potilaille on parempi käyttää muita masennuslääkkeitä.

Venlafaksiinia käytettäessä voi verenpaine nousta, varsinkin käytettäessä yli 200 mg:n vuorokausiannoksia. Serotoniiniselektiiviset lääkkeet saattavat aiheuttaa lievää bradykardiaa ja reboksetiini takykardiaa. Moklobemidia käytettäessä on raportoitu potilastapauksia, joissa on esiintynyt verenpaineen nousua, mutta tällaiset tilanteet ovat kovin harvinaisia. Yleisesti ottaen turvallisimpia sydänsairauspotilaille ovat serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet, mirtatsapiini, moklobemidi ja ehkä milnasipraani.

## Kouristusalttius

Amitriptyliini, klomipramiini ja nortriptyliini alentavat kouristuskynnystä. Doksepiiniin ja trimipramiinin kouristuskynnystä alentava vaikutus on vähäisempi kuin muiden trisyklisten masennuslääkkeiden. Myös mianseriini alentaa jonkin verran kouristuskynnystä. Venlafaksiini alentaa vain vähän kouristus-kynnystä eli kouristuskohtauksen riski on

pieni (0,26 %), samoin serotoniiniselektiivisiä lääkkeitä käytettäessä (0,20 %). Turvallisimpia ovat serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet, moklobemidi ja reboksetiini, mutta kouristusherkkyyden lisääntymistä voi näitäkin käytettäessä ilmetä.

## Vaikea-asteinen masennustila ja masennustila, johon liittyy somaattinen oireyhtymä

Trisykliset masennuslääkkeet, venlafaksiini, reboksetiini, mirtatsapiini ja milnasipraani ovat tutkimusten mukaan vaikea-asteisessa masennuksessa vähintään yhtä tehokkaita ja eräissä tutkimuksissa jopa tehokkaampia kuin serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet. Vaikea-asteisessa masennuksessa toimintakyky romahtaa. Serotoniiniselektiivisellä masennuslääkkeellä hoidettaessa potilaan sosiaalinen toimintakyky saattaa jäädä heikoksi, vaikka muut masennuksen oireet häviäisivät. Noradrenaliiniin vaikuttavalla masennuslääkkeellä sosiaalinen toimintakyky saattaa palautua nopeammin kuin serotoniiniselektiivisellä masennuslääkkeellä.

## Epätyypillinen masennus

Epätyypillistä masennusta poteva henkilö voi saada trisyklisistä masennuslääkkeistä tavallista enemmän haittavaikutuksia. Epätyypillisen masennuksen oireita voi hoitaa moklobemidilla ja selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä. Mikäli oireet liittyvät selvästi kaamosaikaan, voi kirkasvalohoidosta olla myös apua.

### 5.1.3 Tavanomaiselle lääkehoidolle hoitoresistentti masennus

Kun kahta erityyppistä masennuslääkettä on kokeiltu riittävän suurilla annoksilla, kumpaakin 4–6 viikon ajan ilman riittäviä vasteita, on kyseessä tavanomaiselle lääkehoidolle hoitoresistentti masennus. Muitakin määritelmiä käytetään. Pitkäaikaisessa masennustilassa lääkkeen vaikutus voi näkyä vasta kuuden viikon jälkeen, varsinkin jos potilaalla on samanaikainen ahdistuneisuushäiriö.

Tutkimusten mukaan osa hoitoresistentistä potilaista on sellaisia, joita ei olekaan hoidettu riittävän kauan ja riittäväällä annoksella. Epättydyttävän tai viivästyneen paraneamisen taustalla voi olla myös potilaan heikko hoitomotivaatio. Lääkkeiden käytön laiminlyönti voi liittyä potilaan yleiseen pessimismiin, ja aika usein masennuspotilas jättää lääkärin tietämättä ainakin osan lääkkeistään ottamatta. Tutkimuksissa on toisaalta yleensä hoitovaste arvioitu riittäväksi, kun suuri osa oireista on lievittänyt. Näin hoitoresistentin määritelmän ulkopuolelle on jäänyt potilaita, joiden oireisto saattaa lievempänä kroonistua aiheuttaen kärsimystä ja selviä haittoja. Tällainen vaara on varsinkin silloin, kun masennuspotilaalla on myös jokin muu somaattinen tai psykiatrinen sairaus. **Hoidon tulee olla aktiivista. Kun hoitotulos on puutteellinen, psykiatrian erikoislääkärin konsultatio tai hoito on paikallaan.**

Hoitoresistentissä masennuksessa on mietittävä, mistä perimmältään on kyse (taulukko 14). On tärkeä varmistaa erityisen tarkasti, etteivät masennusoireet liity diagnosoidusta jääneeseen somaattiseen sairauteen tai ettei masennus ole lääkkeiden aiheuttamaa. Erotusdiagnooseja on käsitelty tarkemmin luvussa 1.1.5 sivuilla 16 ja 17.

Erikoislääkäreillä on käytettävissään hoitoresistentin masennuksen hoidossa joitakin tehokkaiksi osoitettuja hoitoja, kuten sähköhoito tai litiumin lisäys. Litium lisätään tavallisesti trisykliseen masennuslääkitykseen, joskin kliinisen kokemuksen mukaan se on turvallinen myös yhdistettäessä MAOn estäjään, moklobemidiin. Suuria litiumannoksia on vältettävä yhdistettäessä litium serotoniniselektiiviseen lääkkeeseen. Noin puolet potilaista on reagoanut suotuisasti litiumin lisäykseen tutkimuksissa, joissa on saavutettu  $\geq 0,5$  mmol/l:n litiumpitoisuus plasmassa, mikä on hieman pienempi pitoisuus kuin yleensä kaksisuuntaista mielialahäiriötä hoidettaessa. Usein on mahdollista lopettaa litiumin käyttö parin kuukauden jälkeen, mutta joskus sitä on jatkettava kauemmin.

Eutyreoottisilla depressiopotilailla tehokas annos tyroksiinia on suurempi kuin 0,2 mg vuorokaudessa. Depressiopotilaat tarvitsevat suurempia tyroksiiniannoksia kuin muut sa-

#### **Taulukko 14. Hoitoresistentin masennuksen erotusdiagnoosi**

- Onko kyseessä muu psykiatrinen sairaus joltai sekundaarinen depressio, joka ei parane, koska perussairaus, kuten persoonallisuushäiriö, skitsofrenia tai harhaluuloisuushäiriö, on hoitamatta?
- Onko paraneminen uhka, jonka hoitamiseen tarvitaan psykoterapiaa tai perheterapiaa?
- Onko kyseessä psykoottinen masennus, joka vaatii masennuslääkkeen lisäksi psykoosilääkkeen?
- Onko kyseessä kaksisuuntainen mielialahäiriö, joka vaatii toisenlaista lääkettä?
- Liittyvätkö masennusoireet diagnosoimatta jääneeseen somaattiseen sairauteen?
- Onko masennus lääkkeiden aiheuttamaa?

mansuuruisen tyroksiinipitoisuuden saavuttamiseksi. Yhdessä ainoassa tutkimuksessa todettiin trijodotyroniinisän olevan tyroksiinilisää tehokkaampi, mutta siinä oli käytetty tyroksiinia 0,150 mg vuorokaudessa. Subkliinissä hypotyreoosissa (plasman tyroksiinipitoisuus on normaalialueella ja tyreotropiinipitoisuus on koholla, myös masennustilan väistyttyä) riittää tavanomainen, korvaushoidossa käytetty annos tyroksiinia.

Muitakin yhdistelmähoitoja on käytössä. Esimerkiksi aamulla otettavaan serotoniinilääkkeeseen tai moklobemidiin voi illaksi liittää pienehkön annoksen sedatiivista masennuslääkettä (esim. amitriptyliini, doksepiini, mianseriini tai mirtatsapiini) lievittämään uni- tai ahdistuneisuusoireita. Serotoniinin takaisinoton estäjään yhdistetty reboksetiini on alustavien tutkimusten mukaan hyvä potilaille, jotka reagoivat vain osittain serotoniinilääkkeeseen. Kahden varsinaisen masennuslääkkeen yhdistäminen edellyttää hyvää perheyneisyttä ja tarvittaessa erikoislääkärin konsultaatiota. Erityisesti on varottava liiallista serotoniinivaikutusta, sedaatiota tai antikolinergisia vaikutuksia.

#### **5.1.4 Masennustilan lääkityksen ylläpito**

Ensimmäisenkin masennusjakson jälkeen voidaan harkita vuoden parin ylläpitohoitoa

(estohoitoa) lääkkeillä silloin, kun masennustilaan on liittynyt psykoottisuutta, vakava itsemurhayritys tai kun hoito on ollut erityisen hankalaa. Muu sairaus, depression esiintymisen lähisukulaisilla ja mahdollisesti myös yli 50 vuoden ikä ensimmäisen masennustilan puhjetessa lisäävät uudelleen sairastumisen vaaraa. Yleensä ylläpitohoito kohdistuu kuitenkin toistuvaan masennukseen.

### 5.1.5 Muut kuin varsinaiset masennuslääkkeet

Muita kuin varsinaisia masennuslääkkeitä ei tulisi käyttää vaikean masennustilan hoidossa muutoin kuin erityistilanteissa, joiden arvioiminen on yleensä syytä jättää erikoislääkärille. Sulpiridi, flupentiksoli, alpratsolaami ja buspironi voivat kaikki lievittää ahdistuneisuusoireita depressiossa, mutta niiden antidepressiivinen teho ei ole yhtä hyvä kuin varsinaisten masennuslääkkeiden. Vaikeissa masennustiloissa ne saattavat poistaa osan masennusoireista vaikuttamatta riittävästi mieliala- ja toivottomuusoireisiin. Niiden käytön varsinaisten masennuslääkkeiden sijasta on epäilty jopa lisänneen itsemurhakuolemia. Lisäksi niillä on omat tyypilliset haittansa. Esimerkiksi alpratsolaamilla on pitkäaikaisessa käytössä bentsodiatsepiineille tyypillinen lääkeriippuvuuden riski, vieroitusoireet annosta pienennettäessä, sedaatiovaikutus sekä riski impulssikontrollin häiriöihin.

## 5.2 Toistuva masennus

### 5.2.1 Toistuvan masennusjakson hoito

Toistuvaa masennusjaksoa hoidetaan samoin periaattein kuin masennustilan masennusjaksoa. Yleensä potilas reagoi masennuslääkkeeseen samaan tapaan kuin aiempaa masennusjaksoa hoidettaessa.

### 5.2.2 Ylläpito eli estohoito

Kun potilaan masennus on toistunut useammin kuin kerran, taudin uudelleen puhkeamisen vaara suurenee, eikä potilasta saa tuudittaa epärealistisiin odotuksiin. Masennuksen uusiutumisen riski on viiden vuoden seu-

rannassa noin 50 % ensimmäisen masennusjakson jälkeen. Toisen ja kolmannen masennusjakson jälkeen luvut ovat vastaavasti noin 70 % ja noin 90 %. Tiheästi tulevat masennusjaksot ennustavat uuden tuloa jälleen melko pian. Tilannetta voi verrata muihin hoitoa vaativiin kroonisiin sairauksiin. Psykoterapeuttiset hoidot antavat vain suhteellisen suojan, ja pidempi lääkehoito on niidenkin toteutuessa yleensä paikallaan.

Parannuttuaan tehokkaasti hoidetusta masennuksestaan potilas on tavallisesti kuukausia oireeton, eikä häntä aina ole helppo motiivoida jopa vuosia kestävään ylläpitohoitoon. Lääkärin on hyvä kertoa potilaalle, että muista psyykenlääkkeistä poiketen masennuslääkkeistä ei ole odotettavissa uusia haittavaikutuksia, päinvastoin vuosien hoidossa monet haitat vähenevät. On myös hyvä korostaa, etteivät masennuslääkkeet aiheuta lääkeriippuvuutta. Potilaalle sopivan masennuslääkkeen löytämiseen kannattaa keskittyä, koska lääkehoito kestää kauan.

Ylläpito-hoidossa eli estohoidossa käytetään samoja masennuslääkeannoksia kuin masennusjakson hoidossa. Usein on paikallaan keskustella myös hoidon kustannuksista ja verrata niitä tarvittaessa esimerkiksi tupakoinnista koituvien kustannuksiin. Riski lääkähoidon keskeyttämiseen haittojen takia näyttää suuremmalta käytettäessä imipramiinia ja ilmeisesti myös muita trisyklisiä masennuslääkkeitä. Masennuslääkkeet aiheuttavat seksuaalisen halun vähenemistä, impotenssia tai anorgasmia. Moklobemidilla ja mirtatsapiinilla näitä haittoja on vähemmän. Hoitoina näihin ongelmiin on käytetty lääkkeen vaihtamista, annoksen pienentämistä (jolloin uudelleen sairastumisen riski kasvaa), lääkkeettömiä päiviä (esimerkiksi pari päivää viikonloppuisin). Serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden tai venlafaksiinin aiheuttamissa seksuaaliongelmassa mm. silde-nafiili, tadalafiili tai vardenafiili voi auttaa, ja joskus myös buspironi (vähintään 20 mg/vrk, vaikutus tulee ensimmäisen hoitoviikon aikana).

Vaikka masennuslääkehoidon lopettamisen yhteydessä ei yleensä ilmene varsinaisia vieroitusoireita, saattaa varsinkin trisyklisen lääkkeen tai serotoniiniselektiivisen masennuslääkkeen lopettamiseen liittyä oireita: pa-

hoinvointia tai muita mahasuolikanavan oireita, heikotusta ja unettomuutta sekä erityisesti serotoniiniselektiivisen masennuslääkkeen lopettamiseen myös huimausta ja aistihäiriöitä. Oireet voivat kestää päivästä noin kolmeen viikkoon. Niitä ilmenee pitkän puoliintumisajan takia fluoksetiinilla vähemmän kuin muilla serotoniiniselektiivisillä masennuslääkkeillä. Kaikki pitkäaikainen lääkehoito tulee purkaa asteittain, esimerkiksi pienentämällä annosta 1/4:llä joka kolmas kuukausi. Paniikkihäiriöitä ja pakko-oireista häiriöitä sairastavat potilaat ovat erityisen herkkiä lääkityksen muutoksille.

### 5.3 Pitkäaikainen masennus

Pitkäaikainen masennus alkaa yleensä vähitellen myöhäislapsuudessa tai nuoruusiässä. Vaarana on, että potilaan sairautta pidetään pelkästään persoonallisuushäiriönä, eikä varsinaisen masennuslääkkeen tarjoamaa apua edes tulla ajatelleeksi. Viime aikoina tehdyt kaksoissokkotutkimukset osoittavat, että varsinaiset masennuslääkkeet tehoavat selvästi lumehoitoa paremmin pitkäaikaiseen masennukseen. Potilas tulee tavallisesti hoitoon vasta vuosia sairastettuaan, usein sairastuessaan akuuttiin vaikeaan masennustilaan (*double depression*) tai toistuvaan pitkäaikaiseen masennukseen. Usein tarvitaan melko suuria lääkeannoksia, ja hoitovaste voi tulla tavallista hitaammin. DSM-IV-kenttätutkimusten yhteydessä noin 22 % kaikista depressiopotilaista kärsi "kaksoismasennuksesta". Osa potilaista ei reagoi riittävästi lääkehoitoon, ellei sitä jatketa riittävän kauan eli vähintään 4–5 kuukauden ajan. Ylläpitohoitoa on syytä harkita aina vakavasti. Yleensä potilaalla esiintyy pitkäaikaisen sairauden aiheuttamia ongelmia, joihin hän tarvitsee tukea. Tarvittaessa potilas lähetetään psykiatrian erikoislääkärin konsultaatioon tai psykoterapeuttiseen hoitoon.

### 5.4 Toistuvat lyhyet masennusjaksot

Toistuvien lyhyiden masennusjaksojen patofysiologiaa ja lääkevasteita tunnetaan puutteellisesti. Masennusjaksot toistuvat yleensä vähintään kuukausittain ja kestävät muista

masennussairauksista poiketen tyypillisesti 2–3 päivää. Koska toistuvassa lyhytkestoisessa masennustilassa esiintyy usein itsemurhayrityksiä, sitä on yritetty hoitaa sellaisilla masennuslääkkeillä, jotka olisivat mahdollisimman turvallisia yliannostustilanteissa. Kuitenkaan profylaktisesti annettu pieniannoksinen mianseriini- tai fluoksetiinihoito ei ole ollut tutkimuksissa riittävä. Myöskään moklobemidin tehosta ei ole näyttöä. Joskus pienistä psykoosilääkeannoksista (esim. flupentiksoli 1–3 mg päivässä) on ollut hyötyä itsemurha-ajatusten vähentäjänä. Psykoterapiahoito voi vähentää pitkäaikaisen psykoosilääkehoidon tarvetta.

Toisaalta on potilaita, joiden oireet ovat hävinneet psykoterapiahoidon aikana. Osalla potilaista on selviä rajatilatyypin persoonallisuushäiriön oireita. Eri hoitomuotojen tuloksellisuudesta etenkin tässä masennuksen muodossa kaivataan lisätutkimuksia, eikä vakiintunutta hoitokäytäntöä toistaiseksi ole.

### 5.5 Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjakson hoito kuuluu erikoislääkärille. Potilaan masentuuessa tilannearvio on paikallaan. Kun potilaan peruslääkkeenä on litium, on syytä miettiä, onko kyseessä litiumin aiheuttama kilpirauhasen vajaatoiminta. Tarvittaessa litiumhoitoa tehostetaan. Osa potilaista reagoi litiumia paremmin natriumvalproaattiin, varsinkin jos mania- ja masennusjaksoja on yhteensä enemmän kuin neljä vuodessa tai jos sairauden kulkuun kuuluu sekamuotoisia sairastamisjaksoja. Toiset potilaat saattavat kuitenkin reagoida parhaiten karbamatsepiinihoitoon tai litiumin ja karbamatsepiinin yhdistelmähoitoon.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksossa on syytä tiivistää hoitokontaktia ja harkita perheen ottamista entistä tiiviimmin mukaan hoitoon. Potilas saattaa masentua, vaikka mielialaa tasaava lääkitys olisi optimaalinen. Tuolloin joudutaan harkitsemaan varsinaisen masennuslääkkeen aloittamista tai sähköhoitoa. Varsinkin jos potilaalla on persoonallisuushäiriö, on syytä harkita myös psykoterapiahoitoa.

## 6 MASENNUSLÄÄKKEET AHDISTUNEISUUSHÄIRIÖSSÄ

### 6.1 Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Bentsodiatsepiineja käytettäessä vähintään puolella ahdistuneisuuspotilaista on oireita 4–9 vuoden hoidon jälkeen, ja lisäksi ahdistusta lievittävä vaikutus saattaa hävitä pitkäaikaisoidossa. Bentsodiatsepiinit saattavat pitkäaikaisessa hoidossa pienilläkin annoksilla aiheuttaa tottumusta ja vieroitusoireita. Vaihtoehtoina ovat buspironin ohella varsinaiset masennuslääkkeet. Aineistossa, jossa verrattiin imipramiinia, diatsepaamia ja tratsodonia, lääkkeiden sedatiivinen haittavaikutus korreloi erittäin merkittävästi heikompaan anksiolyyttiseen tehoon.

Yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön eli yleistyneeseen tuskaisuuteen liittyy hyvin usein muu ahdistuneisuushäiriö. Tämä on syytä ottaa huomioon hoitoa suunniteltaessa. Kun yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön liittyy useita masennusoireita, varsinaiset masennuslääkkeet tehoavat myös niihin. Käyttökelpoisimpia masennuslääkkeitä ovat serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet ja venlafaksiini. Lääkehoidon tulisi kestää vähintään puoli vuotta. Tutkimusten mukaan kognitiivinen lyhytterapia (16–20 terapiakäyntiä) näyttää tehokkaalta. Pitkäkestoisen analyttisen terapian aloitus vaatii huolellista harkintaa.

### 6.2 Sosiaalisten tilanteiden pelko

Sosiaalisten tilanteiden pelkoon liittyy usein muita fobioita tai masennusta. Sitä ei pidä sekoittaa masennukseen liittyvään sosiaaliseen eristäytymiseen, jonka yhteydessä ilmenee myös tavallista useammin paniikkihäiriötä, pakko-oireista häiriötä, alkoholismia tai bulimiam. Samanaikaiset sairaudet on hyvä kartoittaa ja ottaa huomioon hoitoa suunniteltaessa. Jos sosiaalisten tilanteiden pelko on vaikea-asteinen, siihen liittyy usein estynyt persoonallisuus, potilas on ujo, vaikka hän onkin kiinnostunut muiden ihmisten seurasta. Hoitoon kuuluu aina potilaan tukeminen ja rohkaiseminen voittamaan pelkojaan asteittain. Muuten on vaarana, että sosiaalisten tilanteiden välttämisen takia pelot vain li-

sääntyvät, ja välttämiskäyttäytyminen tulee entistä laaja-alaisemmaksi. Käyttäytymisterapia tai kognitiivinen terapia saattaa olla paikallaan. Psykodynaamisesti orientoituneessa hoidossa paneudutaan selvittämään, mikä psyykkinen tekijä aiheuttaa oireita.

Toisinaan sosiaalisten tilanteiden pelkoa esiintyy vain harvoin ja määrätilanteissa. Tällöin potilas voi tarvita käyttäytymisterapiatyypin tuen lisäksi beetasalpaajaa tai bentsodiatsepiinia tarvittaessa. Yleistyneessä sosiaalisten tilanteiden pelossa masennuslääkkeen käyttö on paikallaan. Parhaat tulokset on saavutettu serotoniiniselektiivisillä masennuslääkkeillä, moklobemidi näyttää hieman vähemmän tehokkaalta. Hoitoannokset ovat olleet vähintään samoja kuin masennusta hoidettaessa. Masennuslääkkeiden teho alkaa melko hitaasti, suurin osa tehosta saavutetaan vasta kahden kuukauden hoidon jälkeen. Paraneminen ei liity antidepressiiviseen vaikutukseen, vaan myös potilaat, joilla ei ole masennusta, reagoivat suotuisasti.

### 6.3 Paniikkihäiriö

Paniikkihäiriöön liittyy usein mielialahäiriö, fobioita tai persoonallisuushäiriöitä. Joskus paniikkihäiriön ilmetessä yhdessä masennuksen kanssa siihen liittyy usein sosiaalisten tilanteiden pelko tai yleinen ahdistuneisuushäiriö. Paniikkihäiriöön liittyvä mielialahäiriö on usein kaksisuuntainen. Samanaikaiset muut psykiatriset sairaudet on syytä ottaa huomioon hoitoa suunniteltaessa. Ensiaputilanteessa on hyvin tärkeää antaa potilaalle tietoja sairauden luonteesta ja ohjata hänet varsinaiseen hoitoon. Potilaan psyykkinen tukeminen on paikallaan. Paniikkihäiriön kognitiivisessa hoidossa panostetaan potilaan oireiden virhetulkintaan. Potilasta varoitetaan runsaasta kahvinjuonnista, tupakoinnista sekä alkoholin vieroitusoireista.

Klomipramiinin ja serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden teho on pitkällä aikavälillä imipramiinia ja bentsodiatsepiineja (kuten alpratsolaamia) parempi. Lisäksi alpratsolaamin on kuvattu provosoivan paniikkikohtausta, kun lääkepitoisuus on pienentynyt nopeasti. Masennuslääkkeet näyttävät olevan alpratsolaamia tehokkaampia, erityisesti kun oireistoon kuuluu useampi hengi-



tyselinoire. Pindololitehostus (2,5 mg x 3) saattaa lisätä serotoniiniselektiivisen masennuslääkkeen tehoa paniikkihäiriössä. Uudemmissa masennuslääkkeillä näyttää olevan tehoa paniikkihäiriön hoidossa. Sen hoidossa aloitusannokset ovat pienempiä kuin masennuksen hoidossa.

Klomipramiinia käytettäessä on syytä aloittaa 5–10 mg:n annoksella. Tuolloinkin osalla potilaista olo huononee 1–2 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta keskimäärin viideksi vuorokaudeksi. Myös selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai moklobemidia käytettäessä hoito on syytä aloittaa pienellä annoksella. Lääkkeen myönteinen vaikutus alkaa tämän takia viiveellä, usein vasta parin viikon jälkeen. Tämän vuoksi alkuvaiheessa voi olla tarpeen antaa lisäksi bentsodiatsepiinia.

#### **6.4 Julkisten paikkojen pelko (agorafobia)**

Vaikka tutkimusten mukaan paniikkikohtaukset yleensä edeltävät agorafobiaa, luetaan ICD-10:n mukaan yleistynyt paniikkihäiriö agorafobiaksi. Agorafobiaan, johon liittyy paniikkihäiriö, soveltuvat lääkehoidossa samat

ohjeet kuin hoidettaessa paniikkihäiriötä. Serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden on katsottu vaikuttavan lähinnä paniikki-oireisiin. Eräässä tutkimuksessa sitalopraami oli lumelääkitystä tehokkaampi myös agorafobian oireissa. Kognitiiviseen hoitoon on syytä yhdistää käyttäytymisterapia. Kognitiivis-behavioraalista terapiasta on hyötyä, kun potilasta vieroitetaan bentsodiatsepiinista, mikä tehostaa myös masennuslääkkeillä toteutettua hoitoa. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan saattaa olla hyödyksi myös psykodynaamisesti orientoitunut hoito, jossa huomio kiinnitetään potilaan ongelmiin ja paineisiin ilman suoria neuvoja.

#### **6.5 Sekamuotoinen ahdistus- ja masennustila**

Yleensäkin psykososiaalisten paineiden kasvaessa henkilöllä on suuri vaara sairastua sekamuotoiseen ahdistuneisuus- ja masennushäiriöön, jolloin hän on erityisen tuen ja seurannan tarpeessa. Jos ahdistus- ja masennusoireet menevät nopeasti ohi, ei ole tarpeen käyttää masennuslääkettä. Tutkimusten puuttuessa parhaan masennuslääkkeen valinta on tehdään hallitsevan oirekuvan mukaan.

## 7 MASENNUSLÄÄKKEET MUISSA HÄIRIÖISSÄ

### 7.1 Pakko-oireinen häiriö

Pakko-oireiseen häiriöön liittyy usein masennustila tai jokin ahdistuneisuushäiriö, mikä on syytä ottaa huomioon hoitoa suunniteltaessa. Serotonerginen masennuslääkitys lievittää pakko-oireisen häiriön oireita. Vaikka jokin serotonerginen lääke ei auta potilasta, saattaa toisesta ryhmän lääkkeestä olla hyötyä. Tutkimukset viittaavat siihen, että klomipramiini saattaa olla serotoniiniselektiivisiä masennuslääkkeitä tehokkaampi, mutta sen yleiset haittavaikutukset voivat estää tehokkaan hoidon. **Hoitovaikutus voi näkyä vasta muutaman kuukauden kuluttua, ja lääkehoitoa on yleensä syytä jatkaa ainakin vuoden ajan, minkä jälkeen annoksia pienennetään hyvin hitaasti.** Lumekontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa on pindololin (7,5 mg/vrk), risperidonin (2 mg/vrk) ja olantsapiinin (5–10 mg/vrk) todettu lisäävän serotoniiniselektiivisen masennuslääkkeen tehoa. Lääkehoidon lisäksi käyttäytymisterapia on todettu tutkimuksissa tehokkaaksi, ja näyttää siltä, että lääkehoidon ja käyttäytymisterapian yhdistelmä on tehokkaampi kuin kumpikaan yksinään.

### 7.2 Traumaperäinen stressireaktio

Trisykliset masennuslääkkeet, epäselektiiviset MAOn estäjät, serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet ja lamotrigiini näyttävät tehoavan jonkin verran traumaperäisen stressireaktion oireisiin, kuten mieleen tunkeutuihin muistoihin, painajaisiin ja keskittymisvaikeuksiin. Kun masennusoireita ilmenee ja lääkehoito katsotaan tarpeelliseksi, hoitoa on syytä jatkaa viikkoja, jopa kuukausia. Serotonergisten lääkkeiden tehosta tässä käyttötarkoituksessa on paras dokumentaatio. Hoidossa voidaan tarvita melko suuria annoksia. Koska lääkehoidon teho on rajallinen, on syytä erityisesti keskittyä potilaan tukemiseen. Kognitiivinen terapia, käyttäytymisterapia ja psykodynaamisesti orientoitunut terapia on yksittäistapauksissa arvioitu tehokkaiksi.

### 7.3 Syömishäiriöt

Laihuushäiriössä (anorexia nervosa) parhaat hoitotulokset saavutetaan perhe- ja/tai yksilöterapialla, jota antaa siihen erikoistunut hoitolaitos tai siihen perehtynyt psykoterapeutti. Masennuslääkkeellä paino ei nouse, mutta painon normalistuttua fluoksetiini saattaa ehkäistä taudin uusiutumista ja vähentää potilaan pakkomielleisyyttä. Ahmimishäiriössä trisykliset masennuslääkkeet, varsinkin epäselektiiviset MAOn estäjät, mianseriini ja tratsodoni masennustiloissa käytetyin annoksien sekä suuriannoksen fluoksetiinihoito saattavat vähentävät osalla potilaista bulimiaoireita sekä samanaikaisia masennus- ja ahdistusoireita, mutta eivät vähennä esimerkiksi aikuistumisen tai itsenäistymisen pelkoa. Tämän takia ahmimishäiriön hoidossa psykoterapia on usein paikallaan.

### 7.4 Alkoholi-riippuvuus sekä käytös- ja hillitsemishäiriöt

Serotoniiniselektiivisistä lääkkeistä alkoholi-riippuvuuden hoidossa löytyy avoimia ja osittain ristiriitaisia hoitotuloksia. Raitistumisen mahdollisuus voi lisääntyä lääkkeen avulla. Sitalopraamin on osoitettu vähentävän alkoholin kulutusta etenkin henkilöillä, joiden kulutus on 60–100 g etanolia vuorokaudessa. Toisissa tutkimuksissa sitalopraamin tai fluoksetiinin raportoitiin olevan lumelääkettä tehokkaampi myös vaikean alkoholismin hoidossa. Seurannat ovat kuitenkin olleet tutkimuksissa lyhytaikaisia, eikä alkoholi-riippuvuuden hoitoa pitäisi rakentaa vain lääkehoidon varaan. **Bentsodiatsepiineja on yleensä syytä välttää muutoin kun akuuteissa vieroitusoireissa.** Käytännössä tehokkaimpia hoitomuotoja ovat kognitiivinen terapia, jossa keskitytään keinoihin välttää alkoholin houkutus, sekä AA, koska se kykenee tarjoamaan potilaalle hänen tarvitsemaansa jatkuvaa tukea.

Pelihimon ja toistuvien raivokohtausten hoidossa olisi pyrittävä löytämään ratkaisuja ongelmiin yhteistyössä potilaan kanssa. On realistista varautua siihen, että potilas on pitkäaikaisen tuen tai psykoterapian tarpeessa. Klomipramiini ja serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet saattavat vähentää impulsiivista ja aggressiivista käyttäytymistä.



## 7.5 Premenstruaalinen oireyhtymä

Arviolta 20–50 %:lla fertiili-ikäisistä naisista on kohtalaisia tai vaikeita premenstruaalisen oireyhtymän oireita. Eri tutkimusten mukaan vaikeita oireita potee noin 1–9 % fertiileistä naisista. Serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet lievittävät usein oireita, jopa luteaalivaiheessa lyhyinä kuureina. Venlafaksiinihoidosta saattaa myös olla hyötyä. Jotkut naiset hyötyvät estrogeenihoidosta, mutta masennuksen mahdollisuutta ei saa unohtaa. Voimakkaat rintojen turvotusoireet ja joskus myös masentuneisuus saattavat vähetä luteaalivaiheessa bromokriptiinillä.

## 7.6 Kiputilat

### 7.6.1 Ruumiillisissa sairauksissa esiintyvä kipu

Varsinkin trisykliset masennuslääkkeet lievittävät kipuja riippumatta siitä, onko potilas masentunut. Analgeettinen teho ei perustu antidepressiiviseen vaikutukseen, vaan kivun aistimista jarruttavan hermoradan toiminnan tehostumiseen. Sekä serotoniinin että noradrenaliinin takaisinotolla on merkitystä analgeettisessa vaikutuksessa. Eniten on tutkittu amitriptyliiniä, imipramiinia ja klomipramiinia. Analgeettinen vaikutus tulee nopeammin ja pienemmällä annoksilla kuin masennusta lievittävä vaikutus, joten usein annokseksi riittää jopa selvästi alle 150 mg/vrk. Serotoniiniselektiivisistä lääkkeistä kroonisen kivun hoidossa on saatu ristiriitaisia tuloksia, ja jos hoitovaste on puutteellinen, kannattanee siirtyä trisyklisiin valmisteisiin. Noradrenaliiniselektiiviset masennuslääkkeet saattavat olla serotoniiniselektiivisiä lääkkeitä tehokkaampia ärtyneeseen paksusuoleen liittyvässä kivussa. Myös mianseriinistä ja mirtatsapiinista on ollut apua kroonisen kivun hoidossa.

Kipuja hoidettaessa on syytä ottaa huomioon annostuksen yksilöllisyys (ks. luku 3).

### 7.6.2 Pitkäaikainen kipuoireyhtymä

Pitkäaikainen kipu aiheuttaa masennusta ja ahdistusta. Pitkäkestoisen kivun hallinta vaatii potilaalta huomattavia psyykkisiä voimavaroja. Näin ollen ei ole yllättävää, että kroonisilla kipupotilailla on keskimääräistä enemmän masennusta, ahdistusta ja persoonallisuushäiriöitä.

Potilas kaipaa oireelleen nimeä ja sen tunnistamista ja vasta sitten hoitoa. Lääkäri ei saa kyseenalaistaa oireen olemassaoloa tai sen voimakkuutta, joskin liiallisen huomion kiinnittäminen kipuihin saattaa lisätä niitä.

Potilaan elämäntilannetta voidaan lähestyä parhaiten oireen kautta kyselemällä esim. kivun ilmenemistä. Potilaan on helpompi ymmärtää, että kipu voi vaikuttaa mielentilaan kuin päinvastoin.

On tärkeää kohdella psykosomaattisia oireita ja kroonista kipua vakavasti. Lääkekokeilujen tulee olla harkittuja. Kipuoireyhtymäpotilas voi tulla riippuvaiseksi opioidista tai bentsodiatsepiinistä.

Hoitosuhteen on oltava selkeästi tukea ja turvaa antava. Säännöllinen ja pitkäaikainen hoitosuhde "somaattiseen" lääkäriin antaa psykosomaattisille pitkäaikaispotilaille parhaan mahdollisen tuen, parantaa heidän toimintakykyään ja säästää kustannuksia.

Kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta on osoitettu olevan hyötyä, samoin perheterapiasta, jos oire tuntuu olevan selvästi osa perheen sisäisiä ongelmia. Kuntouttaville toimille on paremmat edellytykset, jos potilas ei koe niiden uhkaavan hänen turvallista suhdettaan omaan lääkäriinsä eikä koe niitä vain lääkärin keinona päästä eroon hankalasta potilaasta. Kipu voi johtaa passiivisuuteen tai eristäytymiseen, mikä puolestaan voi johtaa kivun pahenemiseen ja suistaa varsinkin luonteeltaan toimivan potilaan masennukseen.

## 8 MASENNUSLÄÄKKEET ERITYISRYHMIEN HOIDOSSA

### 8.1 Raskaus ja sen jälkitila sekä imetys

Vaikka raskaus on huomattava rasitus naiselle eivätkä psyykkiset oireet ole epätavallisia, voi masennuspotilaan vointi myös raskauden aikana parantua niin, ettei masennuslääkettä tarvita. Hyvä potilas-lääkärisuhde, jossa voi keskustella mahdollisista raskauteen liittyvistä ristiriitaisista tunteista, voi vähentää psyykkisiä oireita.

Ongelmallisimpia ovat kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat potilaat. Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikaisella litiumin käytöllä on yhteyttä synnynnäisiin sydänvikoihin, mm. Ebsteinin sydänvikaan, joskin uusimmissa tutkimuksissa riski on ollut luultua pienempi. Mikäli äiti on jatkanut litiumlääkitystä raskauden aikana, tulisi sikiön sydämen rakenne-ultraäänitutkimus tehdä 18.–20. raskausviikolla. Ennen synnytystä litiumannos tulisi puolittaa. Synnytyksen jälkeen on täysitehoinen ylläpitohoito tärkeää, mutta litiumin käyttö imetyksen aikana on ongelmallista.

Valproaatin tai karbamatsepiinin käyttöä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa raskauden aikana tulisi välttää. Jos näitä lääkkeitä joudutaan käyttämään, foolihappokorvaushoito (0,4 mg) jo raskauden suunnitteluvaiheesta lähtien läpi ensimmäisen raskauskolmanneksen on tärkeä. Sekä natriumvalproaatin että karbamatsepiinin käyttö lisäävät kumpikin selkeästi riskiä monentyypisille epämuodostumille. Keskushermostoputken sulkeutumishäiriön riski on alkuraskauden altistuksen jälkeen 1–2 %. Ainakin valproaatin suhteen on näyttöä myös kehitysviivästyksen riskistä. Lääkeannos tulisi jakaa useampaan päiväannokseen ja pyrkimyksenä tulisi olla monoterapia. Sikiön tarkka rakenne-ultraäänitutkimus ja seerumin tai lapsiveden alfafetoproteiiniääritys tulisi tehdä 16.–18. raskausviikolla.

Sähköhoito on turvallinen raskauden aikaisen manian ja masennustilan hoidossa. Selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien ja trisyklisten masennuslääkkeiden yhteydestä epämuodostumiin ei ole näyttöä, vaikka

käyttökokemusta näistä on laajalti. Loppuraskaudessa käytettynä molempien ryhmien lääkkeet voivat aiheuttaa vaikeitakin toksisia oireita vastasyntyneelle, joten lääkeannosta tulisi mahdollisuuksien mukaan pienentää.

Essitalopraamista, milnasipraanista, mokolobemidistä ja mirtatsapiinista on vähän tai ei lainkaan raskauden aikaista kokemusta, eikä niiden käyttöä suositella. Venlafaksiinin käytöstä on kokemusta jonkin verran, eikä selkeää viitettä sikiöriskin lisääntymisestä ole tullut esiin.

### Masennuksen hoito synnytyksen jälkeen

Noin viikon aikana synnytyksen jälkeen esiintyy puolella naisista uupumusta, itkuisuutta tai alakuloisuutta, joka menee yleensä ohii parissa viikossa. Toisinaan nämä oireet voivat kuitenkin pitkittyä ja pahentua **synnytyksen jälkeiseksi masennukseksi** (F53.0), joka voi myös alkaa viikkojakin kestäneen normaalin mielialan jälkeen. Potilas tyypillisesti kuvittelee olevansa huono äiti, ja hän täyttää masennustilan diagnostiset kriteerit. Hän tarvitsee tukea ja myös ohjeita vauvan hoitamiseen. Myös masennuslääke on yleensä tarpeen. Puerperaalipsykoosit ovat harvinaisia, mutta lääkityksen lisäksi tulee muistaa koko perheen kytkeminen hoitoon.

Synnytyksen jälkeisen masennuksen hoitoon ensisijaisena lääkevalintana tulee kyseen serotoniinin takaisinoton estäjistä paroksetiini, fluvoksamiini, sertraliini tai sitalopraami. Fluoksetiinin käyttöä tulisi pyrkiä välttämään synnytyksen jälkeen. Sen aktiivisen metaboliitin, norfluoksetiinin puoliintumisaika on useita vuorokausia, joten vastasyntyneen lapsen kohdalla on vaarana, että lääke kertyy elimistöön. Yksittäisissä tapauksissa lasten oireiden (koliikki, itkuisuus, levottomuus) on epäilty liittyvän äidin lääkitykseen. Myös painonkehityksen hidastumista on todettu.

Trisyklinen masennuslääke on toissijainen valinta. Amitriptyliini, klomipramiini ja nortriptyliini (amitriptyliinin aktiivinen metaboliitti) kulkeutuvat maitoon vähäisessä määrin. Doksepiini on vasta-aiheinen. Uudemmissa masennuslääkkeistä on vähemmän tietoa ja kokemusta. Venlafaksiini kertyy maitoon, ja

lapsen maidon mukana saama lääkemäärä voi olla merkityksellinen. Ainoa käytössä oleva selektiivinen MAOn estäjä moklobemidi kulkeutuu vähäisessä määrin maitoon, eikä sen käytölle ole selkeää estettä. Litium kertyy maitoon, ja lääkepitoisuus imeväisen seerumissa voi nousta lähelle terapeuttista tasoa. Jos litiumannos on pieni, ei imetys ole ehdottoman vasta-aiheista, mutta lapsen lääkepitoisuuksien seuranta on tärkeä.

Lapsen tarkka seuranta (uni-valverytmi, painon nousu) on tärkeää, jos äiti käyttää masennuslääkkeitä. Lasten pitkäaikaisseurantoja on vielä vähän, eikä vaikutuksia kehittyvään keskushermostoon tunneta. Lääkkeiden käyttöön täytyy olla selkeä aihe. Toisaalta äidin oireiden hoito on tärkeää kehittyvän äitilapsisuhteen kannalta, eikä äidille tärkeää lääkitystä tai imetystä näissä tilanteissa pidä kieltää.

Valitsemalla lääke, josta on imetyksenaikeista kokemusta ja jonka erittymisestä maitoon on tietoa, voidaan imetystä jatkaa melko turvallisesti. On pyrittävä pitämään lääkeannos pienimpänä, joka riittää äidin oireiden hoitoon, ja välttämään useamman eri tavoin keskushermostoon vaikuttavan lääkkeen samanaikaista käyttöä. Lääkitystä aloitettaessa on suositeltu aloittamaan annoksella, joka on puolet pienimmästä suositellusta hoitannoksesta, ja tarvittaessa suurentamaan annosta hoitovasteen mukaan.

## 8.2 Lapset ja nuoret

Lasten ja nuorten masennustilat luokitellaan samoin kuin aikuisillakin kohdassa **Mielialahäiriöt** F30–F39. Lisäksi osion alla **Tavallisesti lapsuus- ja nuoruusiässä alkavat käytös- ja tunnehäiriöt** (F90–F98) on tämänikäisille tyypillinen komorbidi tilanne saanut oman nimensä: **Masennusoireinen käytöshäiriö** (F92.0). Se on lapsuusiän käytöshäiriön ja jatkuvan, merkittävän mielialan laskun yhdistelmä. Mielialan laskun oireina ovat tuskaisuus, mielenkiinnon ja mielihyvän menetys, itesyytökset, toivottomuus, unihäiriöt sekä ruokahalun muutokset. Näillä sosiaalisesti oirehtivilla, useinkin karuissa olosuhteissa kasvaneilla lapsilla ja nuorilla voi masennus jäädä huomaamatta.

Lasten ja nuorten hoidossa on syytä käyttää useita informaatiolähteitä: lapsen ja nuoren itsensä lisäksi ainakin vanhempia, joskus opettajaakin. Diagnoosin apuna voi käyttää lapsen täyttämää *Children's Depression Inventory* (CDI)-lomaketta, jota käytetään myös seurannassa. Myös lapsen/nuoren ympärillä oleville aikuisille on kehitetty lasta koskevia arviointilomakkeita, joista tavallisimpia lienevät vanhempien täytettäväksi tarkoitettu *Children's Behaviour Checklist* (CBCL) ja opettajille *Teacher Report Form* (TRF). Diagnostisista haastatteluista tavallisin on sekä laajasti kansainvälisesti että myös Suomessa käytetty *Kiddie-SADS*, sekin sekä vanhemmille että lapsille itselleen.

Kokonaisvaltainen hoito sisältää tavallisesti lapselle/nuorelle yksilöterapiata, minkä lisäksi perheen ja laajemman sosiaalisen verkoston hoito/huomiointi on oleellista. Myös koulumenestyksen seuranta on tärkeä, koska masennus on useinkin johtanut alisuoriutumiseen. Lääkehoito tulee mukaan yhä useammin, aina parempien masennuslääkkeiden kehittymisen myötä. Lääkehoito on syytä jättää lastenpsykiatrien ja nuorisopsykiatrien toteutettavaksi, koska masennuslääkkeitä ei vielä virallisesti suositella lapsille.

Ennen lääkehoidon aloittamista tehdään huolellinen somaattinen ja psykiatrinen status. Somaattisista tutkimuksista kirjataan kaikkien niiden oireiden esiintyminen, joita voisi myöhemmin tulla lääkkeen haittavaikutuksina. Verenpaine, pulssi, paino ja ekstrapyramidaalioireet tutkitaan. Laboratoriokoikeista suositellaan täydellisen veren kuvan, maksastatuksen ja EKG:n tutkimista sekä nuorille naisille usein raskaustestiä. Jos laboratoriotutkimukset ovat normaalit eikä lääkityksen aikana ilmene haittavaikutuksia, ei niitä tarvitse uusida. Jos somaattisessa statuksessa ilmenee merkittäviä neurovegetatiivisia oireita, on syytä tutkia kilpirauhasstatus, kortisoli ja seerumin elektrolyytit. Jos ne ovat normaalit eikä myöhemmin haittavaikutuksia ilmene, ei niitä tarvitse toistaa.

Hoidon aikana kannattaa seurata esimerkiksi kuukauden välein ainakin CDI sekä kyseiseen lääkehoitoon kuuluvaa haittavaikutuslistaa, ja jatkossakin kannattaa oireita kysyä sekä lapsilta että vanhemmilta. Yksittäiset

seikat, joita olisi syytä seurata esimerkiksi parin viikon välein, riippuvat luonnollisesti lapsen tai nuoren masennuksen laadusta (taulukko 15). Näistä voidaan myös rakentaa visuaalinen oire seuranta, VAS (kuva 3). Oire seurantaa kannattaa lapsen ja vanhempien tehdä erikseen, koska he voivat useinkin nähdä tilanteen eri tavoin.

Mahdollisten haittavaikutusten minimoimiseksi lasten ja nuorten lääkehoito aloitetaan usein pienellä annoksella, jota suurennaa asteittain.

Tavallisimmin käytetään serotoniinin takaisinoton estäjiä, ja hoitoa jatketaan kuukausia, yleensä kuusi kuukautta masennuksen korjaantumisen jälkeen. Nuorten masennuksen hoidossa masennuslääkkeillä on yleisesti saatu parempia tuloksia kuin lasten lääkityksessä, ja heilläkin käytetään tavallisimmin serotoniinin takaisinoton estäjiä. Serotoniiniaineenvaihduntaan vaikuttavien lääkkeiden

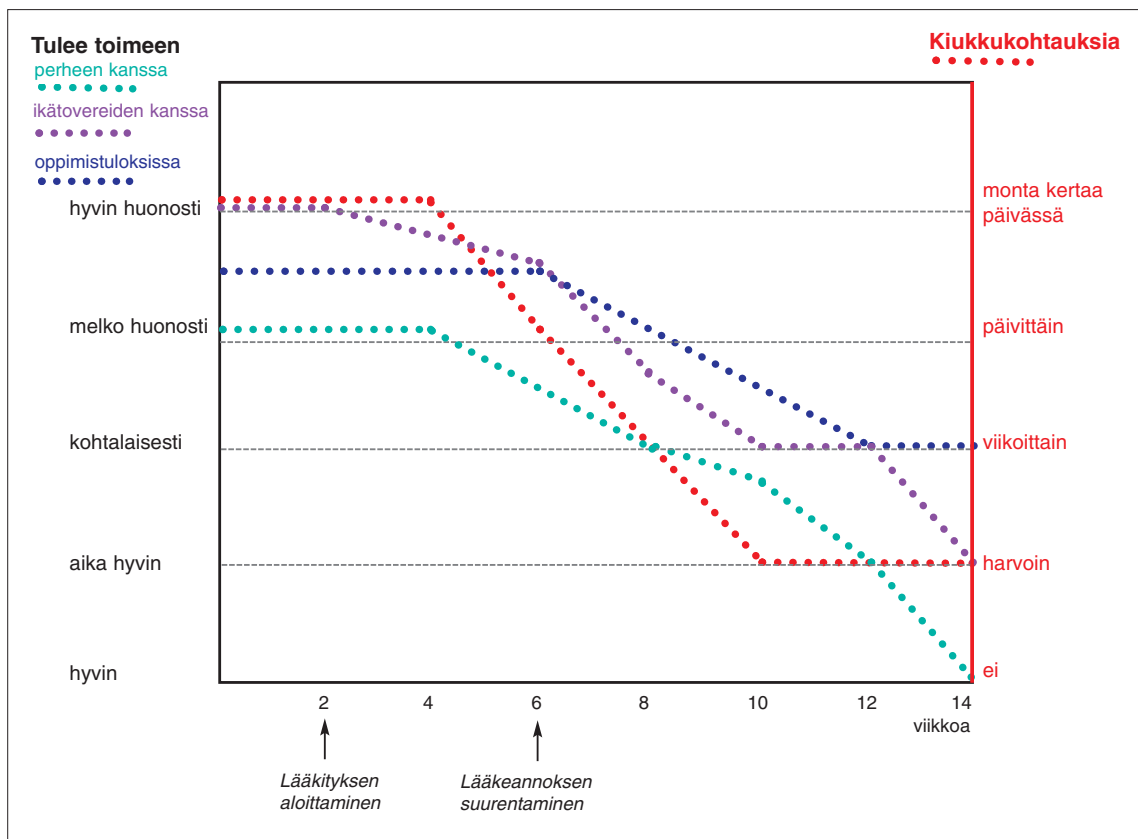
#### Taulukko 15. Masentuneen lapsen hoidossa tulee seurata

- Miten tulee toimeen perheen kanssa?
- Miten tulee toimeen ikätovereitten kanssa?
- Oppimistulokset koulussa?
- Kuinka usein saa kiukkukohtauksia?

alkuvaikutuksena on myös nuorilla kuvattu levottomuutta ja agitaatiota, joten hyvä lääkevästien seuranta on paikallaan.

Lasten masennuksen lääkehoidon tulokset eivät ole olleet yhtä hyviä kuin nuorten tai aikuisten. Tämä saattaa osittain johtua edellä mainitusta erilaisesta lääkeainemetaboliasta, jonka vuoksi he saattavat tarvita painoonsa nähden suhteellisen suuria lääkeannoksia. Pitoisuusmääritykset plasmasta ovat lapsilla erityisen tarpeellisia.

**Kuva 3. Malli lapsen oireiden seurannasta. Toimeen tuleminen perheen, ikätovereitten kanssa ja koulussa oppimistuloksissa arvioidaan vasemmanpuoleisen mitta-asteikon mukaisesti. Kiukkukohtausten frekvenssi arvioidaan oikeanpuoleisen mitta-asteikon mukaan.**



**Lapsuusiän eroahdistushäiriön (F93) ja koulufobian** hoidossa saattaa masennuslääkkeestä olla apua muun hoidon ohella. Psykoterapiaan liitettyä saattaa fluoksetiinista olla hyötyä lapsuuden ahdistuneisuushäiriöitä poteville, kunhan annokset ovat riittävät ja hoitoa jatketaan ainakin pari kuukautta.

**Nuorten paniikkihäiriöissä** on klomipramiinista ja yksittäistapauksissa myös selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ollut selvää hyötyä. Sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa moklobemidista on ollut apua yksittäistapauksissa, kun hoitoa on jatkettu kuukausia.

**Lasten ja nuorten pakko-oireisessa häiriössä** serotonergiset lääkkeet ovat olleet melko tehokkaita, kunhan annokset ovat riittäviä ja nuorta hoidetaan riittävän pitkään. Pakko-oireisessa häiriössä on myös kokeiltu moklobemidia.

**Käytöshäiriöisten lasten ja nuorten** oireiden taustalla on usein masennustila, jolloin muun hoidon ohella masennuslääkehoito on psykoosilääkehoitoa parempi.

Vaikka lääketutkimuksia ei ole tehty pelkästään **nuorilla bulimiapotilailla**, ahmimishäiriön yleiset hoito-ohjeet lienevät sovellettavissa myös nuoriin.

### 8.3 Vanhukset

Vanhusten masennustilat ovat usein reaktiivisia. Vaarana on, että niitä pidetään ymmärrettävinä tai normaaleina reaktioina eikä sen takia hoideta sairautena. Vanhusten lääkehoidossa hoitovaste voi viipyä jonkin verran, ja joskus suotuisat vaikutukset näkyvät vasta 4–8 viikon kuluttua lääkityksen aloittamisesta.

Vanhukset ovat alttiita trisyklisten masennuslääkkeiden haitoille, mm. asentohypotensio voi aiheuttaa kaatumisia ja lonkkamurtumia, tai sydämen vajaatoiminta voi vaikeutua. Trisyklisten lääkkeiden lisäksi muutkin masennuslääkkeet lisäävät asentohypotension

vaaraa, mikäli niitä yhdistellään keskenään tai käytetään samanaikaisesti psykoosilääkkeen kanssa.

Amitriptyliinillä, imipramiinilla ja klomipramiinilla voi olla enemmän kardiovaskulaarisia haittoja kuin nortriptyliinillä. Erityisesti amitriptyliinin käyttöä tulisi välttää sen voimakkaiden antikolinergisten vaikutusten takia, jotka altistavat sekä sekavuusreaktioille että perifeerisille antikolinergisille haitoille (suun kuivuminen, ummetus, virtsaamisvaikeudet, silmän akkommodaatiohäiriöt). Näiden haittavaikutusten takia on useimmiten syytä valita iäkkään potilaan masennusta hoidettaessa muu varsinainen masennuslääke. Sedatiivisista masennuslääkkeistä tulee kyseeseen mianseriini, mirtatsapiini tai tratsodoni. Tratsodonia käytettäessä on vanhuksellekin kerrottava priapismien mahdollisuudesta. Mianseriinia käytettäessä on kerrottava leukopeniariskistä ja sen oireista, ja tarpeen mukaan on seurattava verenkuvaakin parin ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Ei-sedatiivisilla serotoniiniselektiivisillä masennuslääkkeillä, moklobemidilla, venlafaksiinilla ja milnasipraanilla on vähemmän haittavaikutuksia kuin trisyklistillä masennuslääkkeillä, ja ne sopivat vanhusten masennusten ensisijaislääkkeiksi. Tapausselostuksia on sekä trisyklisten että serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden provosoimista hyponatiemiareaktioista, ja vanhuksilla tämän haitan todennäköisyys lisääntyy. Tutkimukset viittaavat siihen, että serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet eivät ole kovin tehokkaita vanhuksilla, joiden masennustilaan liittyy somaattinen oireyhtymä.

Vanhusten masennustilojen hoidossa käytetään jonkin verran pienempiä annoksia ainakin hoidon alkuvaiheessa kuin nuoremmilla, joskin myös heillä yksilölliset erot annoksissa ovat suuria. Vanhusten masennuksen hoidossa ei tulisi yleensä turvautua psykoosilääkehoitoon ilman erityistä syytä.



## 9 YHTEENVETO

Viime vuosina on trisyklisten masennuslääkkeiden käytöstä siirrytty seroniiniselektiivisten ja muiden uudempien masennuslääkkeiden käyttöön. Näiden biokemialliset ja kliiniset vaikutukset poikkeavat trisyklisistä lääkkeistä. Sopivan lääkkeen valinta edellyttääkin perehtymistä eri ryhmien lääkkeiden kliinisiin erityisominaisuuksiin. Vuosien mittaan masennuslääkkeiden käyttöaiheet ovat uuden tiedon myötä laajentuneet etenkin ahdistuneisuushäiriöiden hoitoon.

Useat uusista masennuslääkkeistä ovat yli kolme kertaa trisyklisiä lääkkeitä kalliimpia keskimääräisen päiväannoksen mukaan laskettuina. Kaikki uuden polven lääkkeet näyttävät tämänhetkisen tiedon valossa teholtaan trisyklisten masennuslääkkeiden kaltaisilta, mutta haittavaikutukset ovat erityyppisiä ja yleensä vähäisempiä. Hoito niillä voidaan usein aikuisella aloittaa heti ylläpitoannoksella.

Trisykliset masennuslääkkeet ovat käytännössä usein hankalia valmisteita ja yliannoksina aina vaarallisia. Hoitomyoöntyyvyys on usein huono. Trisykliset lääkkeet ovat ensisijaisia kuitenkin mm. potilailla, jotka aikaisempien sairausjaksojen aikana ovat hyötäneet niistä selvästi.

Perusterveydenhuollon lääkärillä on keskeinen asema aikuisväestön tavanomaisten masennustilojen diagnoosin määrittelyssä ja hoidossa sekä lasten ja nuorten masennusoireiden tunnistamisessa. Myös eri erikoisalojen lääkärin tulisi tunnistaa potilaan masennus ja ohjata hänet tarvittaessa jatkohoitoon. Hoitava lääkäri voi alkuvaiheessa kertoa potilaalle sairauden laadusta ja siihen käytettävissä olevista hoitomuodoista, lääkkeistä ja erityyppisistä psykoterapioista. On muistettava korostaa tilan yleensä hyvää ennustetta, koska masennukseen liittyy usein epärealistisiakin pelkoja. Monet potilaat pelkäävät sairastavansa dementiaa tai muuta pahenevaa tautitilaa.

Masennukseen liittyy pessimismisiä, toivotomuutta ja itsetunnon heikkenemistä, minkä vuoksi potilas voi olla haluton lääkehoitoon, tai hän voi yleisesti pelätä psyykenlääkkeitä ja uskoa kaikkien tällaisten lääkkeiden

aiheuttavan esimerkiksi lääkeriippuvuutta. Tämän vuoksi on tärkeää kertoa potilaalle masennuslääkkeiden ominaisuuksista. Kun lääkehoitoon päädytään, potilaalle tulee kertoa, että toivottu hoitovaikutus ilmenee yleensä vasta 1–3 viikon viiveellä ja että kyseiseen lääkehoitoon liittyy haittavaikutuksia, jotka ovat yleensä hankalimpia hoidon alkupäivinä ja voivat johtaa tarpeettomasti hoidon keskeyttämiseen.

Masennuslääkkeen valinta perustuu kliiniseen harkintaan, jolloin pyritään löytämään kullekin yksilölle mahdollisimman hyvin sopiva lääke ottaen huomioon muut toivotut vaikutukset, haittavaikutukset, toksisuus, muut sairaudet ja lääkitys.

Taulukossa 16 on esitetty masennuslääkkeen valinnan suuntalinjoja. Ne potilaat, jotka eivät hyödy masennuslääkityksestä adekvaateilla annoksilla, ohjataan erikoislääkärin konsultaatioon. Näissä tiloissa voi käyttää masennuslääkeyhdistelmiä. Masennuslääkitykseen voidaan lisätä myös litium tai tyrokysiini. Joskus myös epilepsialääkkeestä (karbamatepiini tai natriumvalproaatti) voi olla hyötyä lisälääkkeenä. Sähköhoito on myös varteenotettava mahdollisuus.

Masennuksen oireita tehokkaasti lieventävä lääkehoito tulisi löytää riittävän ajoissa ja pyrkiä yhdistämään se muihin käytettävissä oleviin hoitoihin ennen kuin potilaan tilanne kroonistuu ja vaikeutuu. On tärkeää, että depressiopotilasta hoitavalla lääkärillä olisi joustava mahdollisuus keskustella, tilanteen niin vaatiessa, erikoislääkärin kanssa lääkityksen mahdollisesta suurentamistarpeesta, toisentyypiseen masennuslääkkeeseen siirtymisestä, mahdollisista lääkeyhdistelmistä, mahdollisista haitallisista lääkkeiden yhteisvaikutuksista ja muista käytännön ongelmista.

Hyvä hoito edellyttää aina taudin tunnistamista, diagnoosia ja eri hoitomuotojen etujen ja haittojen arviointeja. Sekä masennussairauksia että ahdistuneisuushäiriöitä tunnistetaan tutkimusten mukaan edelleen puutteellisesti, minkä vuoksi tätä asiaa on korostettu. Vaikka tässä Kapselissa keskitytään masennuslääkkeiden käytön periaatteisiin, psyykkisten häiriöiden hoito on aina laaja-alaista, ja lääkehoito on vain yksi osa hoitoa.

**Taulukko 16. Esimerkki depressiolääkkeiden valinnasta**

*A. Ei haluta sedatiivista vaikutusta*

*Yleislääkäri*

*Esimerkiksi serotoniiniselektiivinen lääke tai moklobemidi*

*Jos ei vastetta 4–8 viikossa → vaihtoehto B tai C*

*B. Halutaan sedatiivinen vaikutus*

*Yleislääkäri*

*Esimerkiksi trisyklinen lääke tai mirtatsapiini*

*Jos ei vastetta 4–8 viikossa → vaihtoehto A tai C*

*C. Depressiolääkeyhdistelmä*

*Erikoislääkäri  
tai erikoislääkärin  
konsultaation perusteella*

*Esimerkiksi serotoniiniselektiivinen lääke + mirtatsapiini  
tai sertraliini, sitalopraami tai essitalopraami + reboksetiini  
tai moklobemidi + mianseriini*

*Litiumin tai kilpirauhashormonin lisäys,  
mahdollisesti epilepsialääke*

*Jos ei vastetta 4–8 viikossa → vaihtoehto D*

*D. Sähköhoito*

*Erikoislääkäri*

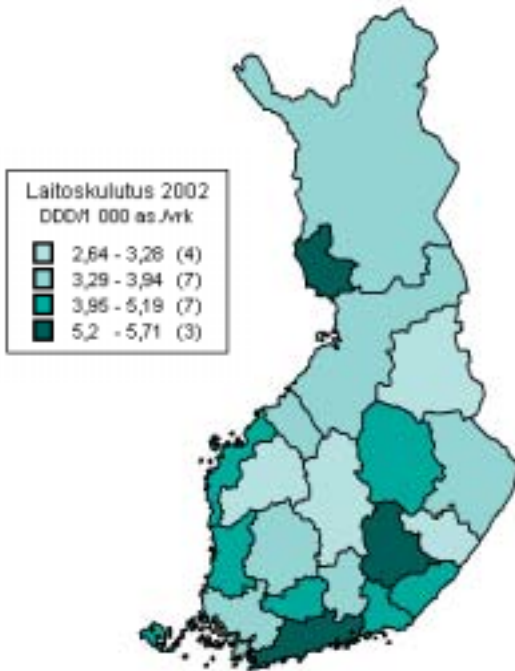
*Ensisijainen hoito etenkin vaikeissa psykoottisissa  
jaltai suisidaalisissa masennustiloissa*

Potilaan riittävä informointi tautitilasta ja käytetyistä lääkkeistä ja yleinen tukeva, potilas–lääkärisuhde ja hoidon jatkuvuutta ko-

rostaava psykoterapeuttinen asenne parantavat olennaisesti hoitomyöntyvyyttä ja toipumista vaikeistakin oireista.







**Kuva 6.** Depressiolääkkeiden kulutus laitoshoidossa sairaanhoitopiireittäin 2002. Koko maan keskiarvo 4,28 DDD/1 000 as./vrk. Lähde: Lääkelaitoksen lääkemyyntirekisteri.

## 10.2 Käyttö ja kustannukset Kelan korvaustietojen perusteella

Vuonna 2002 masennuslääkkeistä sai korvauksia noin 288 300 henkilöä. Lääkkeiden kustannukset ennen sairausvakuutuskorvauksen vähentämistä olivat yhteensä 80 miljoonaa euroa, mistä summasta Kela maksoi korvausta 45 miljoonaa euroa.

Potilasta kohti lasketut lääkehoidon kustannukset ovat viime vuosina hieman nousseet uusien lääkkeiden käyttöönoton myötä (kuva 7). Vuonna 1995 vuotuiset potilaskohittaiset kustannukset ennen sairausvakuutuskorvauksen vähentämistä olivat keskimäärin 200 euroa ja vuonna 2002 summa oli noussut 277 euroon. Laskelmassa ei ole huomioitu rahanarvon muutosta. Vuonna 1998 lääkkeiden vähittäismyyntihinnat laskivat mm. lääkkeiden arvonveron alenemisen, hintatarkistusten ja apteekkien katteiden tarkistuksen vuoksi.

Vuonna 2002 sitalopraami oli käytetyin masennuslääke, ja siitä sai korvauksia noin 101 700 henkilöä. Seuraavaksi eniten käytettiin fluoksetiinia (48 200 korvauksen saajaa), mirtatsapiinia (44 600 korvauksen saajaa), paroksetiinia (26 800 korvauksen saajaa) ja sertraliinia (25 900 korvauksen saajaa).

Naiset käyttivät masennuslääkkeitä sekä lukumääräisesti että suhteellisesti enemmän

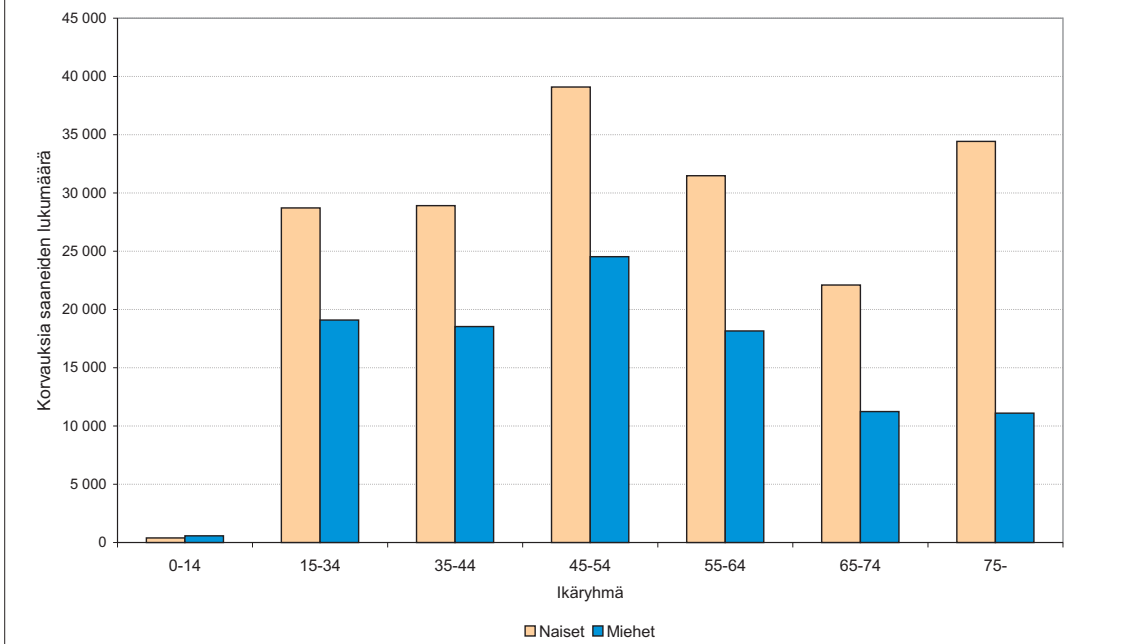
**Kuva 7.** Depressiolääkkeiden kustannukset ennen sairausvakuutuskorvauksen vähentämistä korvauksia saanutta kohti vuosina 1995–2002



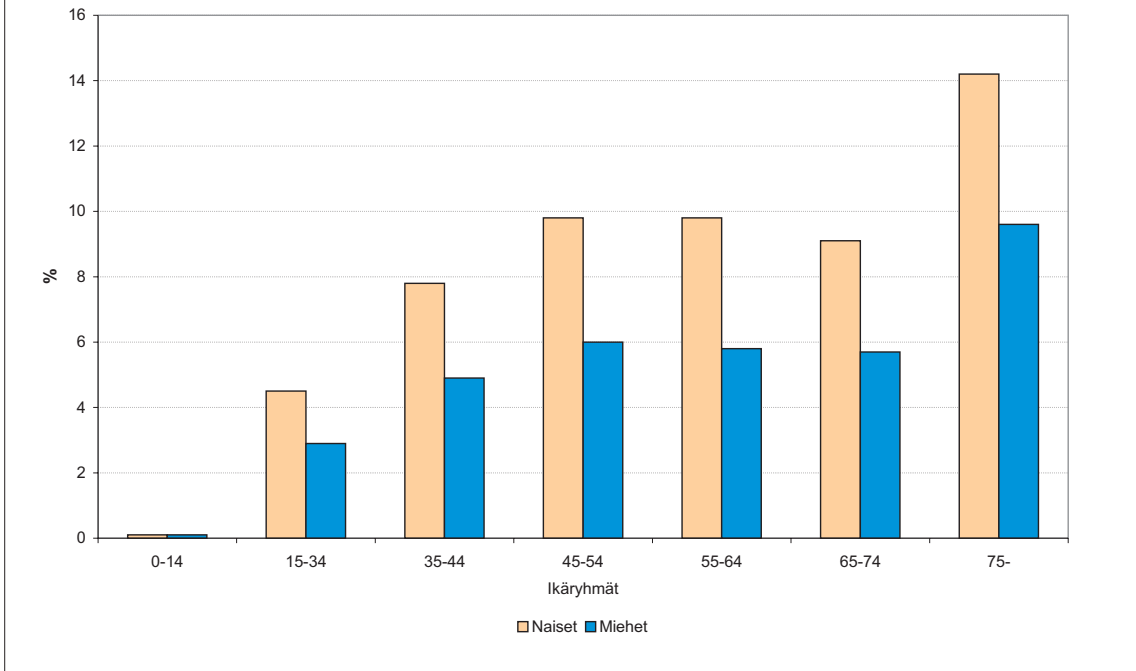
kuin miehet (kuvat 8 ja 9). Vuonna 2002 korvauksia saaneista 64 % oli naisia ja 36 % miehiä. Vuoden aikana 6,9 % naisista ja miehistä 4,1 % oli saanut korvauksia masennuslääkkeistä.

Molemmilla sukupuolilla masennuslääkkeiden käyttäjiä on määrällisesti eniten 45–54-vuotiaiden ikäryhmässä. Selvästi yleisintä käyttö on kuitenkin 75-vuotta täytäneen väestön keskuudessa. Tämän ikäisistä

**Kuva 8. Masennuslääkkeistä korvauksia saaneet henkilöt iän ja sukupuolen mukaan 2002**



**Kuva 9. Masennuslääkkeistä korvauksia saaneiden osuus (%) eri ikäryhmissä vuonna 2002**



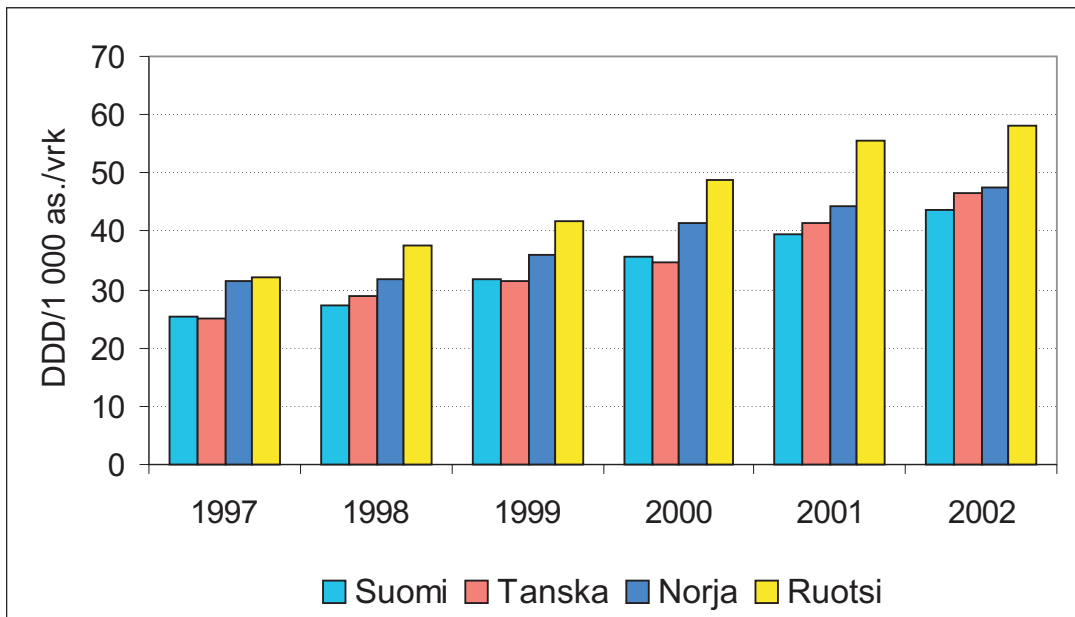
naisista 14,2 % ja miehistä 9,6 % oli vuoden aikana saanut korvauksia masennuslääkkeistä.

### 10.3 Kulutus Pohjoismaissa

Kaikissa Pohjoismaissa masennuslääkkeiden kulutus on noussut kuuden viime vuoden aikana (kuva 10). Serotoniinin takaisinoton es-

täjien osuus kaikissa Pohjoismaissa oli vuonna 2001 noin 70 % kokonaiskulutuksesta. Myös muissa Pohjoismaissa käytettiin eniten sitalopraamia (yli 30 % kulutuksesta). Vaikka masennuslääkkeiden kulutus Suomessa on noussut, käytettiin meillä vuonna 2002 vähemmän näitä lääkkeitä kuin muissa Pohjoismaissa.

*Kuva 10. Masennuslääkkeiden kulutus Pohjoismaissa 1997–2002*



## KIRJALLISUUTTA

de Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1106-9.

Abbey SE, Garfinkel PE. Neurasthenia and chronic fatigue syndrome: the role of culture in making of a diagnosis. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1638-1646.

Albert U, Bergesio C, Pessina E ym. Management of treatment resistant obsessive-compulsive disorder. Algorithms for pharmacotherapy. *Panminerva Med* 2002; 44: 83-91.

Allen D, Horvath R, Nutt D. Antidepressants and mania: To stop or not to stop? *Human Psychopharmacol* 1993; 8: 357-360.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Work group on panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155(suppl): 1-34.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157(suppl): 1-45.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159(Suppl): 1-50.

Amsterdam JD. Selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in severe and melancholic depression. *J Psychopharmacol* 1998; 12(3supplB): 99-111.

Anstey K, Brodaty H. Antidepressants and the elderly: double-blind trials 1987-1992. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10: 265-279.

Anttila S ja Leinonen E. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. 2001; *CNS Drug Reviews*; 7 (3) 249-64.

Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the Odin study. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 308-316.

Bacaltchuk J, Hay P. Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD003391.

Bashir A, Swartz C. Alprazolam-induced panic disorder. *J Am Board Fam Pract*. 2002; 15(1): 69-72.

Bauer M, Bauer H, Berghofer A ym. Effects of supraphysiological thyroxine administration in healthy controls and patients with depressive disorders. *J Affect Disord* 2002; 68: 285-294.

Bazire S. Psychotropic drug directory 2000. Mark Allen Publishing Ltd, UK.

Benazzi F, Rihmer Z. Sensitivity and specificity of DSM-IV atypical features for bipolar II disorder diagnosis. *Psychiatry Res* 2000; 93: 257-262.

Bhatia Sc, Bhatia SK. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1239-1248.

- Birmes P, Coppin D, Schmitt L ym. Serotonin syndrome: a brief review. *JAMC* 2003; 168 (1): 1439-1442.
- Blanco C, Antia SX, Liebowitz MR. Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 109-120.
- Blumer D, Heilbronn M. Chronic pain as a variant of depressive disease. The pain-prone disorder. *J Nervous Mental Disorders* 1982; 170: 381-406.
- Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 45-49.
- Briggs AC, Stretch DD, Brandon S. Subtyping of panic disorder by symptom profile. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 201-209.
- Buist A, Norman TR, Dennerstein L. Mianserin in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36:133-4
- Burke WJ. Escitalopram. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1477-1486
- Campbell M, Cuevo JC. Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: a review of the past seven years. I-II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1123-1132, 1262-1272.
- Casper RC, Redmond E, Katz MM ym. Somatic symptoms in primary affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1098-1104.
- Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG ym. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics* 1999; 104: 61
- Coryell W, Winokur G, Shea T ym. The long-term stability of depressive subtypes. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 199-204.
- Deakin B, Dursum S. Optimizing antidepressant treatment: efficacy and tolerability. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(suppl1): 13-14.
- Depressio – tunnistaminen ja hoito. Konsensuskokous 18.–30.11.1994. Helsinki: Suomen Akatemian julkaisu 1, 1995 sekä Duodecim 1994; 110: 2262-2270.
- Diekstra RFW. Suicide and the attempted suicide: An international perspective. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (Suppl 354): 1-24.
- Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000 Sep 30; 356(9236): 1131-6
- Donovan SJ, Roose SP, Michels R. Medication use during psychoanalysis. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 177-179.
- Drugdex, Reprotox-tietokannat, Micromedex 2/2003
- Dryman A, Eaton WW. Affective symptoms with the onset of major depression in the community: findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 1-5.

- Dubini A, Bosc M, Polin V. Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. *J Psychopharmacol* 1997; 11(suppl): 17-23.
- Ebert D, Albert R, May A ym. Combined SSRI-RIMA treatment in refractory depression: safety and efficacy. *Psychopharmacology* 1995; 119: 342-344.
- Einarson A, Fatoye B, Sarkar M ym. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1728-30
- Enkovaara A-L, Palva E. Mäkikuismalla saattaa olla yhteisvaikutuksia useiden tavanomaisten lääkkeiden kanssa. *Suom Lääkäril* 2000; 10 (55): 1121-22.
- Epperson N, Czarkowski KA, Ward-O'Brien D ym. Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1631-1637
- Eriksson E, Andersch B, Ho HP ym. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl7): 16-23.
- Filteau MJ, Baruch P, Lapierre YD ym. SSRIs in anxious-agitated depression. A post-hoc analysis of 279 patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 51-54.
- Geflin Y, Gorfine M, Lerer B. Effects of clinical doses of fluoxetine on psychological variables in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 290-292.
- Goodnick PJ, Henry JH, Buki VMV. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 128-136.
- Goodnick PJ. Pharmacokinetic optimisation of therapy with newer antidepressants. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 307-330.
- Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums*, 2002; 7(suppl 1): 40-44.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak A ym. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 53-60.
- Haddad P, Coupland NJ, Michelson D, Rosenbaum JF. Discontinuation of antidepressant therapy: emerging complications and their relevance. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 541-548.
- Hageman I, Andersen HS, Jorgensen MB. Post-traumatic stress disorder: a review of psychobiology and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 411-422.
- Hale T. Medications and Mother's Milk. A manual of lactational pharmacology, Pharmasoft Publishing 2000.
- Heikkinen T, Ekblad U, Kero P ym. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 184-191.
- Heikman P. Sähköhoito on käypä hoito. *Duodecim* 1995; 111(10): 931.
- Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL ym. Fluoxetine and norfluoxetine concentrations in nursing infants and breast milk. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 775-82
- Hollander E, Frenkel M, Decaria C ym. Treatment of pathological gambling with clomipramine. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 710-711.



- Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of *Hypericum perforatum* (St. Johns' wort) in major depressive disorder. *JAMA* 2002; 287: 1807-14.
- Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP ym. Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 17-22.
- Ilett KF, Hackett LP, Dusci LJ ym. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 459-62.
- Isacsson G, Holmgren P, Wasserman D, Bergman U. Use of antidepressants among people committing suicide in Sweden. *BMJ*. 1994; 308(6927): 506-9.
- Isometsä ET, Henriksson MH, Aro HA ym. Suicide in major depression. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 530-536.
- Katon W, von Korff M, Lin E ym. Collaborative management to achieve treatment guidelines: Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995; 273: 1026-1031.
- Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 734-741.
- Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW ym. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 373-379.
- Kovacs M ym. Depressive disorders in childhood. A longitudinal prospective study of characteristics and recovery. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 229-237.
- Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Gen* 2001; 98: 168-175.
- Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R ym. The amount of fluvoxamine in milk is unlikely to be a cause of adverse effects in breastfed infants. *J Hum Lact* 2002; 18: 139-143.
- Kumar R, Robinson KM. A prospective study of emotional disorders in childbearing women. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 35-37.
- Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl): 28-34.
- Laine K. Myrkytyksiin liittyvät toksiset oireyhtymät. *Duodecim* 2000; 116: 1620-7.
- Lapierre YD. Pharmacological therapy of dysthymia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 (Suppl 383): 42-48.
- Laukkala T, Isometsä E, Hämääläinen J ym. Antidepressant treatment of depression in the Finnish general population. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2077-2079.
- Lehtinen V, Joukamaa M. Epidemiology of depression: Prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 (Suppl 377): 7-10.
- Leinonen E. Masennuslääkkeiden vieroitusoireet. *Duodecim* 2002; 118: 21-4.
- Leinonen E. Mitä psyykenlääkkeitä voi käyttää raskauden ja imetyksen aikana. *Suom Lääkäril* 2002; 57: 4213-4217.

- Lindeman S, Hämäläinen J, Isometsä E ym. The 12-month prevalence and risk factors for major depressive episode in Finland: representative sample of 5993 adults. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 178-184.
- Lönnqvist J, Sintonen H, Syvälahti E ym. Antidepressant efficacy and quality of life in depression: A double-blind study with moclobemide and fluoxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 363-369.
- Luutonen S, Holm H, Salminen JK ym. Inadequate treatment of depression after myocardial infarction. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 434-439.
- Matheson I, Pande H, Altersen AR: Respiratory depression caused by N-desmethyldoxepin in breast milk. *Lancet* 1985; 2: 1124
- Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 95-100.
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90: 288-291.
- Nurminen ML ja Sommarberg L. Havaintoja haittavaikutusrekisteristä vuodelta 2001. *TABU* 2.2002: 11-12.
- Parker G, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D. Atypical depression: a reappraisal. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1470-1479.
- Parker G. Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by age effect on the phenotypic expression of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 168-170.
- Pearlstein T. Selective serotonin reuptake inhibitors pro premenstrual dysphoric disorder. The emerging gold standard? *Drugs* 2002; 62 (13): 1869-1885.
- Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gyn* 2002; 187: 245-249.
- Piontec CM, Wisner KL, Perel JM, Peindl KS: Serum fluvoxamine levels in breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 111-3.
- Pirkola S, Lönnqvist J. Terveys 2000 -tutkimuksen perustulokset. *KTL* 2002.
- Pons G, Schoerlin MP, Tam YK ym. Moclobemide excretion in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 27-31.
- Poutanen O, Salokangas RKR. Depression tunnistamisen ongelma perusterveydenhuollossa. *Duodecim* 1995; 111: 419-426.
- Puura K ym. Lasten psyykkiset häiriöt Tampereen yliopistollisen sairaalan vastuualueella. Helsinki: Psykiatrian tutkimussäätiö, Rep. 110, 1995.
- Räsänen E, Moilanen I, Tamminen T, Almqvist F. Lasten- ja nuorisopsykiatria. Helsinki: Duodecim, 1996.

- Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 884-895.
- Rimpelä M, Luopa P, Siivola M. Kouluterveys 1995 -tutkimus: humalaa ja huumeita Helsingissä. Joulukuu 1995. Perusraportti. Helsingin sosiaalivirasto/päihdeasiaintoimisto. Maaliskuu 1996.
- Sauer WH ym. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 1894-1898.
- Schaefer C. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Elsevier 2002.
- Shear MK, Pilkonis PA, Cloitre M, Loeon AC. Cognitive behavioral treatment compared with nonprescriptive treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 395-401.
- Solomon SD, Garrity ET, Muff AM. Efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *JAMA* 1992; 268: 633-638.
- Spaner D, Bland RC, Newman. Major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; (suppl) 376: 7-15.
- Spiller R. Pharmacotherapy: non-serotonergic mechanisms. *Gut* 2002; 51(suppl1): 187-190.
- Spoov J, Suominen JY, Lahdelma R-L ym. Do reversed depressive symptoms occur together as a syndrome? *J Affect Disord* 1993; 27: 131-134.
- Spoov J. Depressiolääkkeiden uudet indikaatiot. *Suomen Lääkäril* 1997; 52: 1687-2691.
- Spoov J. Thyroxine in unipolar depression. *International Psychiatry Today* 1999; 9: 9-11.
- Sramek JJ, Zarotsky V, Cutler NR. Generalized anxiety disorder: treatment options. *Drugs* 2002; 62: 1635-1648.
- Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705-713.
- Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 185-9.
- Suokas J, Muhonen M, Viljanen R. Syömishäiriöisen tunnistaminen ja hoidon pääperiaatteet. *Suom Lääkäril* 2000; 36: 3557-3564.
- Syvälähti E, Saarijärvi S. Mielialahäiriöiden lääkehoito ja muut biologiset hoitomuodot. *Duodecim* 1994; 110: 295-304.
- Syvälähti E. Lääkeainepitoisuudet ja psykiatrinen lääkehoito. *Duodecim* 1995; 111(8): 675-6, 679-80.
- Syvälähti E. Erityyppisten lääkkeiden aiheuttamat psyykkiset oireet ja häiriöt. Kirjassa: Huttunen M, Iivanainen M, Partinen M, Taipale I (toim.). *Neuropsykiatria*. Helsinki: Duodecim, 1993: 301-306.
- Syvälähti E. Monoamiinioksidaasin estäjien uusi tuleminen psykiatriassa. *Suom Lääkäril* 1991; 46: 3128-3131.

Tautiluokitus ICD-10. Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimus- ja kehittämiskeskus, Stakes, 1995.

Thase ME, Dube S, Bowler K ym. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 886-891.

Thase ME, Greenhouse JB, Frank E ym. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1009-1015.

Thase ME, Salloum IM, Cornelius JD. Comorbid alcoholism and depression: treatment issues. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl20): 32-41.

Tingling DC, Klein RF. Psychogenic pain and aggression: The syndrome of the solitary hunter. *Psychosom Med* 1966; 28: 738-747.

Trott G-E, Wirth S, Badura F. The use of antidepressants in children. Focus on depression and anxiety 1995; 6: 52-57.

Vandel S, Bertschy G, Baumann P ym. Fluvoxamine and fluoxetine: Interaction studies with amitriptyline, clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients. *Pharmacol Research* 1995; 31: 347-353.

Versiani M, Cassano G, Perugi G ym. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 31-37.

Whooley MA, Simon GE. Managing depression in medical outpatients. *N Engl J Med* 2000; 343: 1942-1950.

Wikander I, Sundblad C, Andersch B, Dagnell I, Zylberstein D, Bengtsson F, Eriksson E. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol* 1998 Oct; 18(5): 390-8.

Wisner K, Parry BL, Piontec C. Postpartum depression. *New Engl J Med* 2002; 347: 194-199.

Wolk SI, Weissman MM. Women and depression. An update. *Julkaisussa: Oldham JM, Riba MB (eds.). American Psychiatric Press Review of Psychiatry, Vol 14. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995: 227-259.*

Ylöstalo P. Cyclical or continuous treatment of the premenstrual syndrome (PMS) with bromocriptine. *Europ J Gynecol Biol* 1984; 17: 337-343.

Yoshida K, Smith B, Kumar R. Psychotropic drugs in mother's milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding. *J Clin Psychopharm* 1999; 13: 64-80.

Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl3): 35-43.