

Viacheslav Terevnikov, Jan-Henry Stenberg ja Grigori Joffe

## Kannattaako skitsofreniapotilaan masennuslääkitys?

Psykoosilääkitys on keskeinen skitsofrenian lääkehoito ja suurimmalla osalla potilaista tehokas yksilääkehoitona. Optimaalisen hoitovasteen saavuttaminen on keskeinen osa skitsofrenian lääkehoitoa. Hoitotuloksia voidaan mahdollisesti parantaa yhdistämällä masennuslääke psykoosilääkitykseen. Näyttö tällaisten yhdistelmien käytöstä on kuitenkin niukkaa ja ristiriitaista. Eniten myönteistä näyttöä lienee saatu pääasiassa suoraan monoamiinireseptoreihin vaikuttavien masennuslääkkeiden tehosta skitsofrenian negatiivisiin oireisiin. Nämä reseptoreihin vaikuttavat lääkkeet saattavat myös parantaa skitsofreniapotilaiden kognitiota. Masennuslääkkeet eivät nykytiedon valossa näytä voimistavan skitsofreniapotilaiden psykoosioireita. Masennuslääkkeiden tehosta skitsofreniaan liittyvän masennuksen hoidossa ei kuitenkaan ole vakuuttavaa näyttöä. Siksi skitsofreniaan liittyvää masennusta suositellaan hoidettavaksi ensisijaisesti psykoosilääkkeellä yksilääkehoitona. Jos kuitenkin joudutaan käyttämään masennuslääkkeitä psykoosilääkkeiden rinnalla, on muistettava farmakodynaamisten ja farmakokineettisten yhteisvaikutusten riski.

**P**sykoosilääkkeet ovat skitsofrenian lääkehoidon kulmakivi. Optimaalisen hoitovasteen, jolla tarkoitetaan yleensä vähintään 20 pisteen vähentymää PANSS-oiremitausasteikolla (Positive and Negative Syndrome Scale), saavuttaa kuitenkin vain 10–20 % potilaista, kun taas 15–20 % ei saavuta lainkaan vastetta (1). Lääkeresistentin skitsofrenian hoidon kultaisena standardina pidetään yksilääkehoitoa klotsapiinilla, jolla ei kuitenkaan aina saada riittävää hoitovastetta (2). Klotsapiini voi myös joskus aiheuttaa jopa hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Siksi uusien, vaihtoehtoisten lääkehoidon strategioiden etsiminen on tärkeää. Yksi tapa pyrkiä parantamaan hoitovastetta on masennuslääkkeiden yhdistäminen psykoosilääkitykseen.

### Miksi masennuslääkkeitä?

Skitsofreniaa sairastavien potilaiden masennusoireiden elinaikainen esiintyvyys vaihtelee eri arvioiden mukaan 5 %:sta 83 %:iin ja on keski-

määrin noin 50 %. Suuri vaihtelu selittynee sillä, että tutkimukset on tehty skitsofrenian eri vaiheissa. Akuuttivaiheessa masennusoireita esiintyy tyypillisesti enemmän kuin vakaassa vaiheessa tai sairauden kroonistuttua (3). Skitsofreniapotilaiden masennusoireet ovat siis yleisiä ja ne ennustavat psykoosin uusiutumista sekä heikentävät merkittävästi potilaiden subjektiivista elämänlaatua (4,5).

Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko skitsofrenian masennusoireiden ja tavallisen masennuksen biologiset taustamekanismit samoja. Koska tilat muistuttavat toisiaan, ovat kliinikot tutkitun tiedon puuttuessa määränneet skitsofreniaa sairastavien masennusoireisiin masennuslääkkeitä.

Alun perin masennuslääkkeiden käyttö varsinaisesti skitsofreniaoireisiin perustui havaintoihin unipolaarisen masennuksen ja skitsofrenian negatiivisten oireiden (muun muassa anhedonia ja anergia) osittaiseen päällekkäisyyteen sekä olettamukseen masennuslääkkeiden suorasta ”stimuloivasta” vaikutuksesta



(6). Sittemmin 1990-luvulla tutkijoiden kiinnostuksen kohteeksi nousi teoria serotoniinin aineenvaihduntahäiriön mahdollisesta roolista skitsofreniassa, etenkin negatiivisten ja kognitiivisten oireiden sekä skitsofreniapotilaiden aggression patofysiologiassa. Serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) alettiinkin loogisesti tutkia skitsofrenian negatiivisten oireiden ja aggression lääkehoitona (7). Vuosittain vaihteessa huomion kohteeksi nousivat masennuslääkkeet, joiden vaikutusmekanismi perustuu erilaisten monoamiinireseptoreiden salpaukseen, ei siis monoamiinien takaisinoton estoon, kuten trisyklisten masennuslääkkeiden tai SSRI-lääkkeiden vaikutus. Kaikki nämä reseptoreihin vaikuttavat lääkkeet salpaavat muun muassa postsynaptisia SHT2-serotoniinireseptoreita, mitä pidetään myös uudemman polven psykoosilääkkeiden keskeisenä vaikutusmekanismina.

Reseptoreihin vaikuttavat masennuslääkkeet mianseriini ja mirtatsapiini salpaavat myös postsynaptisia SHT3-serotoniini- ja presynaptisia alfa-2-noradrenaliinireseptoreita sekä stimuloivat epäsuorasti SHT1A-serotoniinireseptoreita. Alustavan tutkimusnäytön perusteella SHT1A-reseptoreiden stimulointi parantaa skitsofreniapotilaiden kognitiivisia toimintoja (8). Niin ikään SHT3-reseptorien salpaus vähentää kognitiivisia ja negatiivisia oireita, ja presynaptisten alfa-2-reseptoreiden salpaus voi vähentää positiivisia ja negatiivisia oireita (9,10). Eri reseptorivaikutusten merkitys skitsofrenian hoidossa on kuitenkin edelleen osin epäselvä.

Neurodegeneraation osuus skitsofrenian patofysiologiassa näyttää viimeaikaisten tutkimusten valossa tärkeältä (11). Masennuslääkkeet saattavat jopa elvyttää hermoston muovautuvuutta ja siten myötävaikuttaa paremman hoitovasteen saavuttamiseen skitsofreniassa (12).

**Käytäntö.** Kansainvälisten hoitosuosistusten ja masennuslääkkeiden todellisen käytön välillä on ristiriita. Esimerkiksi Yhdysvaltojen psykiatriyhdistyksen skitsofrenian hyvän hoidon suositus kehottaa noudattamaan varovaisuutta masennuslääkkeiden määräämisessä skitsofreniapotilaille, sillä masennuslääkkeiden on arveltu voivan pahentaa psykoosioireita (13). Tästä huolimatta Yhdysvalloissa joka kolmas

skitsofreniaa sairastava potilas saa jossain sairautensa vaiheessa masennuslääkkeitä, kun taas Suomessa masennuslääkitystä saa jopa yli puolet (14,15). Skitsofrenian Käypä hoito -suositus onkin masennuslääkkeiden käytön osalta väljempi: masennuslääkehoidon kohteena voivat olla masennusoireiden lisäksi myös negatiiviset oireet (16).

## Masennuslääkkeiden teho skitsofrenian hoidossa

Positiivisella tutkimustuloksella tarkoitamme masennuslääkkeen osoittautumista lumelääkettä tehokkaammaksi. Jos masennuslääke ei ollut lumelääkettä parempi, käsittelemme tutkimustulosta negatiivisena.

**Negatiiviset oireet** ovat edelleen vaikeita hoitaa. Nämä oireet vastaavat positiivisia oireita huomoinnissa psykoosilääkitykseen, etenkin ensimmäisen polven psykoosilääkkeisiin (17).

Trisyklisten masennuslääkkeiden käyttöä skitsofrenian hoidossa tutkittiin kontrolloidussa asetelmassa pääosin 1980- ja 1990-luvuilla, useimmiten positiivisin tuloksin (18). Näiden tutkimusten tulosten luotettavuutta heikentävät kuitenkin monenlaiset menetelmälliset heikkoudet.

Monoamiinien takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet, serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät sekä noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjät) tutkittiin vilkkaasti 1990- ja 2000-luvuilla. Tutkimustulokset SSRI-lääkkeistä ovat ristiriitaisia: negatiivisten ja positiivisten tulosten lukumäärä on suunnilleen sama. SSRI-lääkkeissä näyttää kuitenkin olevan eroja. Vain fluoksetiini ja fluvoksamiini nousivat meta-analyyseissa negatiivisia oireita parantaviksi (19,20). Noradrenaliinin takaisinoton estäjä reboksetiini sekä noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä bupropionin vaikutus negatiivisiin oireisiin oli suunnilleen sama kuin lumelääkkeen (21,22).

Kontrolloiduissa tutkimuksissa reseptoreihin vaikuttavat masennuslääkkeet ovat toistuvasti osoittautuneet vaikuttaviksi skitsofrenian negatiivisten oireiden hoidossa (**TAULUKKO 1**). Valtaosassa tutkimuksista mirtatsapiini ja tratsodoni vähensivät negatiivisia oireita. Meta-analyysien

**TAULUKKO 1.** Masennuslääkkeiden teho skitsofrenian hoidossa (yhteenveto julkaistuista kontrolloiduista tutkimuksista).

Lääkeryhmä	Tulos	Negatiiviset oireet	Positiiviset oireet	Masennusoireet	Kognitiiviset oireet
TCA	+	2 (n = 101)	n/a	1 (n = 14)	n/a
	0	1 (n = 20)	n/a	n/a	n/a
SSRI	+	5 (n = 187)	n/a	2 (n = 60)	n/a
	0	9 (n = 335)	13 (n = 489)	5 (n = 163)	1 (n = 19)
NRI	+	n/a	n/a	1 (n = 26)	n/a
	0	2 (n = 56)	2 (n = 56)	1 (n = 30)	n/a
SNRI	+	1 (n = 33)	n/a	1 (n = 33)	n/a
	0	n/a	1 (n = 33)	n/a	n/a
NDRI	+	n/a	n/a	n/a	1 (n = 53)
	0	2 (n = 85)	2 (n = 85)	2 (n = 91)	n/a
Reseptoreihin vaikuttavat masennuslääkkeet	+	10 (n = 325)	1 (n = 39)	1 (n = 41)	2 (n = 67)
	0	3 (n = 83)	11 (n = 341)	5 (n = 125)	n/a

TCA = trisykliset masennuslääkkeet, SSRI = selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, SNRI = serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät, NRI = selektiiviset noradrenaliinin takaisinoton estäjät, NDRI = noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjät, + = masennuslääke tehokkaampi kuin lumelääke, 0 = ei eroa masennuslääkkeen ja lumelääkkeen välillä, n/a = ei löydetty julkaistua kontrolloitua tutkimusta.

Yhtä vanhaa tutkimusta lukuun ottamatta psykoosioireiden pahenemista ei ole raportoitu. Luvut oiresarakkeissa edustavat kontrolloitujen tutkimusten lukumäärää (esim. 3 = kolme tutkimusta). n = potilaiden lukumäärä.

mukaan nämä lääkkeet ovatkin lumelääkettä tehokkaampia (19,23). Tulokset mianseriinista ovat ristiriitaisia, sillä se oli lumelääkettä tehokkaampi vain yhdessä kolmesta julkaistusta tutkimuksesta (24). Toisin kuin teoreettisesti olisi voinut olettaa, tutkimustulokset jakautuivat positiivisiin ja negatiivisiin jokseenkin tasaisesti riippumatta siitä, lisättiinkö reseptoreihin vaikuttava masennuslääke ensimmäisen tai toisen polven psykoosilääkitykseen.

**Positiiviset oireet.** Masennuslääkkeet eivät luultavasti vaikuta skitsofrenian positiivisiin oireisiin. Vain yhdessä menetelmällisesti laadukkaassa, joskin pienessä tutkimuksessa mirtatsapiini yhdistettynä ensimmäisen polven psykoosilääkkeisiin vähensi merkittävästi positiivisia oireita (25). Samanlainen trendi todettiin yhdessä, niin ikään pienessä mianseriinitutkimuksessa (24). Muissa tutkimuksissa masennuslääkkeet eivät ole parantaneet eivätkä pahentaneetkaan psykoosioireita.

**Masennusoireet.** Masennuslääkkeitä käytetään skitsofreniaan liittyvän masennuksen hoidossa laajasti, lähinnä soveltaen unipolaarisesta masennuksesta saatua tietoa ja kokemusta. Näyttöön perustuvaa tietoa on kuitenkin vähän. Sertraliini, fluoksetiini, reboksetiini ja mirtatsapiini saattavat tehoa skitsofreniapoti-

laiden masennusoireisiin, mutta ristiriitaisen tutkimustuloksien vuoksi yksiselitteistä päätelmää niiden tehosta ei voida tehdä (26). Masennuslääkkeiden tehoa on tutkittu pääasiassa psykoosin jälkeisestä masennuksesta kärsivillä ja vakaassa vaiheessa olevilla potilailla. Masennuslääkkeiden teho ei näytä näissä potilasryhmissä huomattavasti eroavan. Päätelmien tekemiseen vaikuttaa sekin, että valtaosa mainituista tutkimuksista oli suunniteltu muiden skitsofrenian oireiden kuin masennuksen tutkimiseen ja vaikutuksia masennusoireisiin tarkasteltiin niin sanottuna sekundaarianalyysina. Toisen polven psykoosilääkkeet ovat tehokkaita skitsofreniaan liittyvän masennuksen hoidossa, joten yksiläkehoito psykoosilääkkeillä on ensisijainen vaihtoehto masennuksesta kärsiville skitsofreniapotilaille (27).

**Kognitiiviset oireet.** Mirtatsapiini ja mianseriini näyttävät jossain määrin parantavan skitsofreniapotilaiden kognitiivisia toimintoja. Mianseriinin on yhdistettynä ensimmäisen polven psykoosilääkkeisiin havaittu parantavan kroonista skitsofreniaa sairastavien muistia ja uusien asioiden oppimista (28). Vaikutusprofiiltaan pitkälti vastaava mirtatsapiini paransi ensimmäisen polven psykoosilääkkeitä saavien, pitkäaikaisesta skitsofreniasta kärsivien poti-

**TIETOLAATIKKO**

Käsitteellä lääkkeen **teho** viitataan satunnaisesti tultujen, kontrolloitujen tutkimusten (efficacy studies) tuloksiin. Näiden tutkimusten potilasaineisto saattaa erottua jokapäiväisestä kliinisestä todellisuudesta.

Lääkkeen **tehokkuus** puolestaan viittaa vaikutavuustutkimuksiin (effectiveness studies, ”reaalimaailman” tutkimukset), jotka kohdistuvat kliinistä todellisuutta vastaaviin valikoimattomiin potilasaineistoihin ilman tarkkoja, rajoittavia sisäänotto- tai poissulkukriteerejä ja verrokkiryhmiä.

laiden visuospatiaalista suoriutumista ja keskittymiskyvyn säilyttämistä (29). Lisäksi risperidoniin yhdistetyn mirtatsapiinin havaittiin parantavan pitkään skitsofreniaa sairastaneiden välitöntä muistia ja sanamuistia (30). SSRI-lääketutkimuksissa kognitiivisia toimintoja on raportoitu vain niukasti, ja kaikki tulokset ovat olleet negatiivisia. Tietoa muiden masennuslääkkeiden vaikutuksista skitsofreniaa sairastavien kognitiivisiin toimintoihin ei ole.

Kognitiivinen kuntoutus (cognitive remediation therapy, CRT) on todettu kohtalaisen tehokkaaksi skitsofreniaa sairastavien potilaiden kognitiivisten vaikeuksien hoidossa, ja se lieneekin nykyään ensisijainen hoitovaihtoehto (31). Reseptoreihin vaikuttavat masennuslääkkeet saattavat silti tarjota lisäarvoa, mikäli jatkotutkimuksissa kertyy lisänäyttöä, joka vahvistaa nykyisiä alustavia löydöksiä.

**Masennuslääkkeiden teho ja riskit skitsofrenian eri vaiheissa**

On mahdollista, että masennuslääkkeiden teho negatiivisiin, kognitiivisiin ja masennusoireisiin vaihtelee skitsofrenian eri vaiheissa. Kaikissa edellä mainituissa tutkimuksissa potilasaineisto koostui enimmäkseen pitkään sairastaneista potilaista (keskimääräinen sairastamisaika yli kymmenen vuotta). Päätelmät masennuslääkkeiden tehosta skitsofrenian hoidossa onkin syytä rajoittaa vain pitkäaikaispotilaisiin. Masennuslääkkeiden rooli akuutin psykoosin hoi-

dossa on edelleen epäselvä. Lähes 30 vuotta vanhassa tutkimuksessa psykoosioireet pahe- nivat trisyklisten masennuslääkkeiden käytön myötä, mutta ilmiö ei ole myöhemmissä tutki- muksissa toistunut (32). Omassa tutkimukses- samme mirtatsapiini yhdistettynä ensimmäisen sukupolven psykoosilääkkeisiin on jopa vähen- tänyt positiivisia oireita (25). Tiettyjen masen- nuslääkkeiden käyttö lisälääkityksenä psykoosi- lääkkeen rinnalla skitsofrenian akuuttivaiheessa näyttääkin viimeaikaisen tutkimustiedon valos- sa turvallisemmalta kuin aiemmin uskottiin. Tämän vahvistamiseksi tarvitaan kuitenkin li- sää tutkimusnäyttöä. Markkinoiden uusimpien masennuslääkkeiden agomelatiinin ja vortiok- setiinin käyttöä skitsofreniapotilaiden hoidossa ei ole vielä tutkittu teho- eikä tehokkuustutki- muksissa.

**Masennuslääkkeiden tehokkuus skitsofrenian hoidossa**

Masennuslääkkeiden tehokkuutta skitsofrenian hoidossa arvioivia tutkimuksia on tehty vähän. Rekisteritutkimuksessa analysoitiin yhteyttä monilääkityksen ja kuolleisuuden välillä suu- ressa suomalaisessa 2 588 potilaan kohortissa (33). Tutkimusaineisto koostui potilaista, jotka olivat ensimmäistä kertaa sairaalahoidossa skit- sofrenian takia vuosina 2000–2007. Tutkimuk- sessa todettiin samanaikaisen masennuslääki- tyksen vähentävän skitsofreniapotilaiden itse- murhakuolleisuutta (riskisuhde 0,15 ja 95 %:n luottamusväli 0,03–0,77). Tämä löydös saattaa viitata epäsuorasti masennuslääkkeiden masen- nusta lievittävään tehoon, mutta ilmiöllä voi olla muitakin selityshypoteeseja. Suurehkossa 374 potilaan etenevässä tutkimuksessa puoles- taan analysoitiin psykiatrisen monilääkityksen vaikutuksia kliinisiin tuloksiin ja elämänlaatuun (34). Kliiniset tulokset olivat samanlaisia poti- lailla, jotka saivat toisen polven psykoosilääkettä yksilääkehoitona tai lisäksi masennuslääkettä. Myös vaikutavuustutkimukset tukevat siten käsitystä samanaikainen masennuslääkityksen turvallisuudesta ainakin skitsofreniapotilaiden psykoosin uusiutumisen osalta. Parhaimmil- laan masennuslääkitys voi siis jopa vähentää skitsofreniapotilaiden itsemurhakuolleisuutta.

## Psykoosi- ja masennuslääke-yhdistelmien siedettävyys ja turvallisuus

Samanaikaista psykoosi- ja masennuslääkitystä määrättäessä tulee pitää mielessä farmakoki-neettisten ja farmakodynaamisten yhteisvaiku-tusten mahdollisuus.

**Farmakokineettiset yhteisvaikutukset** näiden lääkeryhmiä välillä perustuvat lähinnä sytokromi P<sub>450</sub> -maksientsyymien (CYP) toi-mintaan. Yhden lääkkeen aikaansaama tietyn CYP-ensyymin estäminen voi johtaa toisen lääkeaineen pitoisuuden huomattavaankin suu-renemiseen, toisinaan jopa toksisin vaikutuksiin (35). Toisaalta jonkin lääkeaineen aiheuttama ensyymien induktio voi johtaa toisen lääke-aineen pitoisuuden pienenemiseen ja sen kliini-sen tehon heikkenemiseen. Psykoosi- ja masen-nuslääkkeiden aineenvaihdunnan kannalta kes-keisiä ensyymejä ovat CYP 1A2, CYP 2D6 ja CYP 3A4. Nämä on syytä muistaa psykoosi- ja masennuslääkeyhdistelmää määrättäessä, varsinkin jos jokin lääkkeistä (useimmiten masennus-lääke) on CYP-ensyymien estäjä (**TAULUKKO 2**). Erityistä varovaisuutta on noudatettava mää-rättäessä lääkeyhdistelmiä, joilla entuudestaan tiedetään olevan merkittäviä yhteisvaikutuksia. Tällaisia ovat esimerkiksi fluvoksamiinin ja klot-sapiinin, fluoksetiinin ja perfenatsiinin sekä pa-roksetiinin ja risperidonin yhdistelmät (36).

Skitsofreniaa sairastavien somaattiset liitän-näissairaudet ovat yleisiä, joten yhteisvaikutuk-set on pidettävä mielessä muidenkin kuin psyy-kenlääkkeiden osalta.

**Farmakodynaamisten yhteisvaikutusten** mekanismeja ovat saman välittäjäaineen mää-rän ja vaikutuksen lisääminen, kilpailu samasta reseptorista ja suora vaikutus kohde-elimeen tai -kudokseen. Trisyklisillä masennuslääkkeillä on masennuslääkkeistä eniten haittavaikutuksia, ja muiden lääkkeiden kanssa samanaikaisesti käytettynä ne ovat joskus vaarallisiaakin. Niiden käyttö on Suomessa nykyisin kuitenkin hyvin vähäistä. Seuraavassa esittelemme yleisimpiä masennus- ja psykoosilääkkeiden välisiä farma-kodynaamisia yhteisvaikutuksia.

**Antikolinergiset vaikutukset.** Trisykliset masennuslääkkeet ja moni psykoosilääke (eten-

**TAULUKKO 2.** Sytokromi P<sub>450</sub> -ensyymit (CYP) psykoosi- ja masennuslääkkeiden aineenvaihdunnassa.

<b>CYP 1A2</b>	Masennuslääkkeet: amitriptyliini, duloksetiini, <b>fluvoksamiini</b> , imipramiini, klomipramiini, mirtatsapiini
	Psykoosilääkkeet: haloperidoli, klotsapiini, olantsapiini
<b>CYP 2D6</b>	Masennuslääkkeet: kaikki trisykliset masen-nuslääkkeet, <b>bupropioni</b> , duloksetiini, essitalopraami, <b>fluoksetiini</b> , fluvoksamiini, mianseriini, mirtatsapiini, <b>paroksetiini</b> , sita-lopraami, venlafaksiini
	Psykoosilääkkeet: aripipratsoli, haloperidoli, klotsapiini, olantsapiini, perfenatsiini, risperidoni, sertindoli
<b>CYP 3A4</b>	Masennuslääkkeet: amitriptyliini, essitalo-praami, imipramiini, klomipramiini, mirtatsa-piini, sertraliini, sitalopraami, venlafaksiini
	Psykoosilääkkeet: aripipratsoli, haloperidoli, ketiapiini, klotsapiini, pimotsidi, risperidoni, sertindoli, tsiprasidoni

Taulukossa on lueteltu psykofarmakologian kannalta kolmen tärkeimmän CYP-ensyymien substraatteja. Samanaikainen substraattien käyttö johtaa niiden pitoisuuksien suure-nemiseen (yleensä lievään ja kliinisesti merkityksettömään). Lihavoituna taulukossa on CYP-ensyymien vahvoja estäjiä, jotka saattavat lisätä substraattien pitoisuuksia merkittävästi, joskus jopa toksisiksi.

kin klotsapiini, klooripromatsiini, flupentiksoli, flufenatsiini ja tsuklopentiksoli) ovat merkit-täviä muskariinireseptorien salpaajia. Yhteis-vaikutuksen tuloksena antikolinergiset hait-tavaikutukset voimistuvat. Nykyään käytössä olevien toisen polven masennus- ja psykoosi-lääkkeiden antikolinergiset vaikutukset ovat vähäisiä.

**Sedaatio.** Kahden väsyttävän lääkkeen sa-manaikainen käyttö voi johtaa liialliseen sedaa-tioon. Masennuslääkkeistä väsyttävempiä ovat amitriptyliini, doksepiini, mirtatsapiini, mian-seriini, tratsodoni, trimipramiini ja agomela-tiini (37). Psykoosilääkkeistä väsyttävempiä puolestaan ovat klooripromatsiini, klotsapiini, olantsapiini, promatsiini, levomepromatsiini ja mahdollisesti ketiapiini (37).

**Painonnousu ja metaboliset haittavaiku-tukset.** Psykoosilääkkeistä aineenvaihdunnal-taan epäedullisimpia ovat klotsapiini, olantsa-piini ja klooripromatsiini. Jos näitä käytetään samanaikaisesti lihottavien ja aineenvaihdun-

## Ydinasiat

- ▶ Masennuslääkkeet saattavat parantaa skitsofreniaa sairastavien negatiivisia oireita ja kognitiota.
- ▶ Psykoosilääkitykseen yhdistettyinä masennuslääkkeet eivät näytä pahentavan skitsofrenian positiivisia oireita.
- ▶ Masennuslääkkeiden tehosta skitsofreniaan liittyvän masennuksen hoidossa ei ole riittävästi näyttöä, joten tällaiseen tilanteeseen suositellaan yksilääkehoitokeilua psykoosilääkkeellä.

taan muuten negatiivisesti vaikuttavien masennuslääkkeiden kanssa (trisykliset masennuslääkkeet, mianseriini, mirtatsapiini tai tratsodoni), painonnousun sekä rasva- ja verengluukoosiaineenvaihdunnan häiriöiden riski kasvaa.

**Ekstrapyramidaalioireet.** Kannattaa pitää mielessä, että trisykliset masennuslääkkeet ja SSRI-lääkkeet saattavat aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita yksilääkehoitonakin. Niiden yhdistäminen ensimmäisen polven psykoosilääkkeisiin lisää ekstrapyramidaalioireiden riskiä. Toisaalta reseptoreihin vaikuttavat masennuslääkkeet saattavat jopa lieventää psykoosilääkkeiden aiheuttamia ekstrapyramidaalioireita (25).

**Sydän- ja verisuonioireet.** Jotkin psykoosilääkkeet pidentävät QT-aikaa, mikä voi johtaa hengenvaaralliseen kääntyvien kärkien takykardiaan. Riski QT-ajan pitenemiseen ja rytmihäiriöihin voi suurentua, jos haloperidolin, klooripromatsiinin, levomepromatsiinin tai sertindolin rinnalle määrätään trisyklinen masennuslääke (38). Trisyklisten masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö klooripromatsiinin, levomepromatsiinin, klotsapiinin, risperidonin, tsotepiinin tai sertindolin kanssa puolestaan lisää verenpaineen laskun riskiä (39).

Mainitsimme enimmäkseen vanhempia masennus- ja psykoosilääkkeitä, joiden käyttö nykyään vähenee. Uusien lääkkeiden samanaikainen käyttö on yleisesti ottaen turvallisempaa.

**Kouristukset.** Trisykliset masennuslääkkeet (varsinkin klomipramiini) ja bupropioni sekä

psykoosilääkkeistä klotsapiini, klooripromatsiini ja tsotepiini alentavat kouristuskynnystä, joten näiden samanaikaista käyttöä tulisi varoa (38,39).

## Lopuksi

Masennuslääkkeiden käyttöä skitsofreniapotilaiden hoidossa koskeva näyttö on toistaiseksi riittämätöntä. Käypä hoito -suosituksen ohje ”skitsofreniaan usein liittyvä kliininen masennus tulee hoitaa masennuksen yleisten hoitoperiaatteiden mukaisesti” viittaa vain yhteen suhteellisen vanhaan tutkimukseen, joka aseltelansa puolesta ei yksinään riitä tätä ohjetta vahvistamaan (40). Kyseinen ohje perustuukin lähinnä asiantuntijanäkemyksiin ja masennustutkimusten tulosten arviointiin skitsofreniaan liittyvän masennuksen hoidossa.

Riittävän tieteellisen näytön puutteessa yhdymme näkemykseen, jonka mukaan masennuslääkkeiden käyttö skitsofreniapotilaiden hoidossa ei todennäköisesti lisää psykoosin pahenemisen riskiä. Vakuuttavaa näyttöä masennuslääkkeiden tehosta skitsofreniapotilaiden masennusoireiden hoidossa ei kuitenkaan ole, joten hoidettaessa skitsofreniapotilaan masennusoireita kliinikon on harkittava ensisijaiseksi vaihtoehdoksi yksilääkehoitoa toisen polven psykoosilääkkeillä. Masennuslääkkeet, etenkin sellaiset, joiden keskeisimpänä vaikutusmekanismina on monoamiinireseptoreiden salpaus, ovat harkinnanarvoinen vaihtoehto silloin, kun psykoosilääkkeillä ei ole saatu tyydyttävää hoitovastetta skitsofrenian negatiivisiin oireisiin. Masennus- ja psykoosilääkkeitä samanaikaisesti määrättäessä mahdollinen hyöty on punnittava farmakologisten yhteisvaikutusten riskiä ja hoitomyöntyvyyttä vasten. ■

VIACHESLAV TEREVNIKOV, LL, väit.  
Kellokosken sairaala, Hyvinkään sairaanhoitoalue, HUS

JAN-HENRY STENBERG, erityispsykologi, FT  
GRIGORI JOFFE, psykiatrian dosentti, professori h.c.  
Psykiatrian toimiala, HYKS

**SIDONNAISUUDET**  
Viacheslav Terevnikov: Ei sidonnaisuuksia  
Jan-Henry Stenberg: Lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim)  
Grigori Joffe: Ei sidonnaisuuksia



## KIRJALLISUUTTA

1. Emsley R, Chiliza B, Schoeman R. Predictors of long-term outcome in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:173–7.
2. Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12:345–57.
3. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:383–402.
4. Zisook S, McAdams LA, Kuck J, ym. Depressive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1736–43.
5. Huppert K, Weiss R, Lim S, ym. Quality of life in schizophrenia: contributions of anxiety and depression. *Schizophr Res* 2001;51:171–80.
6. Waehrens J, Gerlach J. Antidepressant drugs in energetic schizophrenia. A double-blind cross-over study with maprotiline and placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 61:438–44.
7. Vartiainen H, Tiihonen J, Putkonen A, ym. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:348–51.
8. Sumiyoshi T, Park S, Jayathilake K, ym. Effect of buspirone, a serotonin1A partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;95:158–68.
9. Shimizu S, Mizuguchi Y, Ohno Y. Improving the treatment of schizophrenia: role of 5-HT receptors in modulating cognitive and extrapyramidal motor functions. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12:861–9.
10. Wadenberg ML, Wiker C, Svensson TH. Enhanced efficacy of both typical and atypical antipsychotic drugs by adjunctive alpha2 adrenoceptor blockade: experimental evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:191–202.
11. Inta D, Meyer-Lindenberg A, Gass P. Alterations in postnatal neurogenesis and dopamine dysregulation in schizophrenia: a hypothesis. *Schizophr Bull* 2011;37:674–80.
12. Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol* 2010;70:289–97.
13. American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders: compendium 2006. American Psychiatric Association 2006. [www.psychiatryonline.org](http://www.psychiatryonline.org). ISBN 0-89042-336-9.
14. Chakos M, Glick I, Miller AL, ym. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv* 2006;57:1094–101.
15. Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, ym. Description of long-term polypharmacy among schizophrenia outpatients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48: 631–8.
16. Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 22.1.2015]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
17. Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr Bull* 2006;32:234–7.
18. Siris SG, Mason SE, Bermanzohn PC, ym. Adjunctive imipramine maintenance in post-psychotic depression/negative symptoms. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:91–4.
19. Singh S, Singh V, Kar N, ym. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;197:174–9.
20. Silver H. Selective serotonin re-uptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2053–8.
21. Poyurovsky M, Isaacs I, Fuchs C, ym. Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:297–302.
22. Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, ym. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:203–15.
23. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:343–54.
24. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, ym. Mianserin or placebo as adjuncts to typical antipsychotics in resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:59–64.
25. Joffe G, Terevnikov V, Joffe M, ym. Add-on mirtazapine enhances antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2009;108:245–51.
26. Terevnikov V, Joffe G, Stenberg JH. Randomized controlled trials of add-on antidepressants in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18. DOI 10.1093/ijnp/pyv049.
27. Möller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:190–201.
28. Poyurovsky M, Koren D, Gonopolsky I, ym. Effect of the 5-HT2 antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients: an add-on, double-blind placebo-controlled study. *Eur Neuropharmacol* 2003;13:123–8.
29. Stenberg JH, Terevnikov V, Joffe M, ym. Effects of add-on mirtazapine on neurocognition in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:433–41.
30. Cho S, Yook K, Kim B, ym. Mirtazapine augmentation enhances cognitive and reduces negative symptoms in schizophrenia patients treated with risperidone: a randomized controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:208–11.
31. Galletly C, Rigby A. An overview of cognitive remediation therapy for people with severe mental illness. *ISRN Rehab* 2013;2013:984932. DOI 10.1155/2013/984932.
32. Kramer M, Vogel W, DiJohnson C, ym. Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:922–8.
33. Tiihonen J, Suokas J, Suvisaari J, ym. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:476–83.
34. Längle G, Steinert T, Weiser P, ym. Effects of polypharmacy on outcome in patients with schizophrenia in routine psychiatric treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125:372–81.
35. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008;30:1206–27.
36. Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:69–71.
37. Bazire S. Psychotropic drug directory 2013/14: the professionals' pocket handbook and aide memoire. Stratford-upon-Avon: Lloyd-Reinhold Communications LLP 2013.
38. Thanacoody H, Thomas S. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev* 2005;24:205–14.
39. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000;23:215–28.
40. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 1997;154:199–204.

## SUMMARY

### Should patients with schizophrenia receive antidepressants?

Antipsychotics play a key role in the pharmacological treatment of schizophrenia, and monotherapy is effective for most patients. Achieving an optimal treatment response is, however, often difficult. Combining an antidepressant drug to the antipsychotic regimen could potentially improve treatment outcomes, although the evidence supporting the use of such combinations is limited and contradictory. Positive evidence has mostly been obtained from the efficacy of antidepressants acting on monoamine receptors on the negative symptoms of schizophrenia. These receptor-active drugs may also improve cognition in schizophrenic patients. In the light of current knowledge, antidepressants do not appear to potentiate the psychotic symptoms of schizophrenic patients. However, there is no robust evidence of the efficacy of antidepressants in the treatment of schizophrenia-related depression, and thus monotherapy with an antipsychotic drug is recommended for treating it. If using antidepressants in addition to antipsychotics is deemed necessary, the risk of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions should be kept in mind.