

# Masennuslääkkeet monilääkityillä potilailla

Väestön ikääntyessä masennuslääkkeitä käyttävät yhä useammin potilaat, joilla on muita sairauksia ja lääkehoidoja. Silloin joudutaan potilaan perussairauksien lisäksi ottamaan huomioon myös lääkkeiden mahdolliset haitat ja yhteisvaikutukset.

**M**onet yleiset lääkkeet lisäävät masennuslääkkeiden haittavaikutuksia. Lisäksi masennuslääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia yleissairauksien hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa.

Perusterveydenhuollon masennuspotilaita hoidettaessa paras hyöty-haittasuhde on SSRI-lääkkeillä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät). Ne ovatkin yleensä ensisijainen valinta (1).

Valmisteet eroavat kuitenkin jossain määrin toisistaan farmakokineettisiltä ja -dynaamisilta ominaisuuksiltaan. Lääkettä valittaessa joudutaan lisäksi huomioimaan joitakin lääkeaineryhmälle tyypillisiä luokkaominaisuuksia.

## SSRI-lääkkeet

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Eräät lääkkeet vaikuttavat SSRI-valmisteiden metaboliaan ja pitoisuuksiin. Esimerkiksi omepratsoli saattaa suurentaa sitalopraamin pitoisuuden jopa kaksinkertaiseksi. Kokonaisuutena SSRI-lääkkeiden terapeuttinen leveys on kuitenkin huomattavan suuri, eivätkä pienet lääkeainepitoisuuksien muutokset yleensä aiheuta merkittäviä ongelmia.

SSRI-valmisteet voivat silti vaikuttaa muiden lääkkeiden pitoisuuksiin. Sertraliinia käytettäessä yhteisvaikutusten

vaara ei ole erityisen merkittävä. Myöskään sitalopraami ja essitalopraami eivät itsessään vaikuta muiden lääkkeiden metaboliaan kliinisesti merkittävällä tavalla. Yhteisvaikutusten näkökulmasta sertraliini ja sitalopraamijohdokset ovatkin turvallisimmat SSRI-lääkkeet.

Fluoksetiini puolestaan on vahva CYP-välitteisen metabolian estäjä. Sen pitkä puoliintumisaika on ongelmallinen, jos lääkkeillä on yhteisvaikutuksia. Myös paroksetiini suurentaa monien lääkkeiden pitoisuuksia ja siten tehostaa niiden vaikutuksia.

Toisaalta sekä fluoksetiini että paroksetiini vähentävät esim. kodeiinin vaikutusta, koska kanta-aineen muuntuminen morfiiniksi estyy. Fluvoksamiinia käytetään nykyään vähemmän, mutta on muistettava, että se suurentaa esim. varfariinin, melatoniinin ja klotsapiinin pitoisuuksia.

Vaikutusmekanismiin perustuvat yhteisvaikutukset

SSRI-lääkkeitä käytettäessä on syytä ottaa huomioon niihin liittyvät haittavaikutukset, joita muut samaan aikaan käytössä olevat lääkkeet voivat pahentaa. Tällaisia ovat mm. suolistoverenvuotojen vaara, hyponatremia sekä sitalopraamiin ja essitalopraamiin liitetty vaikutus sydämen johtorataan.

Yksinään käytettyinä SSRI-lääkkeet lisäävät suolistoverenvuotojen riskiä noin kaksinkertaiseksi mutta yhdessä tulehduskipulääkkeen kanssa 3–6-kertaiseksi (2). Suurin vaara näyttää liittyvän paroksetiiniin. SSRI-lääkkeiden aiheuttama gastrointestinaalisen vuodon riski on additiivinen muiden riskien kanssa (esim. ikä, ulkus, verenohennuslääke). Se näyttäisi kuitenkin olevan kumottavissa protonipumpun estäjän (PPI) avulla.

SSRI-lääkkeet ja varfariini vaikuttavat hyytymisjärjestelmän eri kohdissa, joten INR-arvo ei välttämättä kerro vuotoriskin lisääntymisestä. SSRI-lääkkeiden aiheuttama vuotoriskin lisääntyminen ei vaikuta olevan annosriippuvainen terapeuttisilla annoksilla. Niinpä ei ole mielekäästä pienentää SSRI-lääkkeen annosta riskin vähentämiseksi.

Hyponatremian vaara ei SSRI-lääkkeitä käytettäessä ole väestötasolla kovin suuri. Sen sijaan riskiryhmissä (kuten diureetteja käyttävät vanhukset) jopa kolmasosa potilaista kehittää hyponatremian (3).

Haitalliseksi on todettu etenkin tiatsididiureetin ja SSRI-lääkkeen yhdistelmä. Diureettien lisäksi karbamatsepiini ja okskarbatsepiini, monet psykoosilääkkeet, tulehduskipulääkkeet, tramadoli, omepratsoli ja trimetopriimi lisäävät hyponatremian riskiä.

Masennuslääkkeiden, kuten tiatsidien-

## LÄÄKEHOITO

TYÖRYHMÄ: MARIA PAILE-HYVÄRINEN, ERKKI ELONEN, JORMA LAHTELA, ANNELI LAUHIO, JAANA PUHAKKA, PÄIVI RUOKONIEMI, JORI RUUSKANEN, ANTON SAARINEN, MERJA VIKKI  
maria.paile-hyvärinen@fimea.fi

kin aiheuttama hyponatremia ilmaantuu tavallisimmin kolmen ensimmäisen hoitoviikon aikana. Riskipotilailta olisi syytä tarkistaa seerumin natriumpitoisuus ennen hoidon aloittamista ja kontrolloida 2 (1–4) viikon päästä hoidon aloituksesta. Ylläpito-hoidossa on suositeltu tarkistusta kolmen kuukauden välein ainakin riskiryhmiin kuuluville (3).

Muutama vuosi sitten raportoitettiin sitalopraamista ja essitalopraamista aiheutuneen annoksesta riippuvaa QT-ajan pitenemistä. Siksi lääketurvallisuusviranomaiset rajasivat 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien enimmäisannoksia: sitalopraami 20 mg/vrk ja essitalopraami 10 mg/vrk. Tässä ikäryhmässä perusannos on siis samalla enimmäisannos (4).

Samanaikainen AKE-lääkkeiden (aseytylikoliinesteriaasin estäjät) käyttö sekä eräät antibiootit, kuten erytromysiini, klaritromysiini ja ampicilliini, voivat osaltaan pidentää QT-aikaa. Myös rytmihäiriölääkkeistä amiodaroni ja sotaloli, malarialääke meflokiini sekä mm. amantadiini, hydroksitsiini, metadoni ja tamoksifeeni ovat lääkkeitä, joiden yhteiskäytössä sitalopraamijohdosten kanssa on noudatettava varovaisuutta. Muilla SSRI-lääkkeillä ei ole hoitannoksilla raportoitu kliinisesti merkittävää QT-ajan pitenemistä (4).

### Kaksoisvaikutteiset ja monikanavaiset masennuslääkkeet

Venlafaksiinia käytettäessä farmakoki-neettisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys on yleensä pieni, mutta duloksetiini on keskivahva CYP2D6-entsyymien estäjä ja saattaa esimerkiksi heikentää kodeiinin analgeettista vaikutusta.

SSRI-lääkkeiden tapaan myös SNRI-lääkkeet (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät) lisäävät varfariinin antikoagulanttivaikutusta ja ovat serotonergisyytensä vuoksi vasta-aiheisia MAO-estäjien kanssa.

Myös SNRI-lääkkeet lisäävät hyponat-

remian vaaraa. Esimerkiksi venlafaksiinia käytettäessä hyponatremia on ilmaantunut jo 3–5 päivän kuluessa lääkkeen käytön aloittamisesta, eli nopeammin kuin SSRI-lääkkeitä käytettäessä (3). Vortiooksetiin yhteiskäyttöä MAO-estäjien ja antikoagulanttien kanssa koskevat samat rajaukset kuin SSRI-lääkkeitäkin.

Mirtatsapiinin voimakas antihistamiini-vaikutus tekee siitä sedatiivisen erityisesti pienillä annoksilla, ja se saattaa tehostaa muiden väsyttävien lääkkeiden vaikutusta. Mirtatsapiini ei ole erityisen altis farmakokineettisille yhteisvaikutuksille, mutta se lisää ruokahalua ja aiheuttaa painon nousua. Tämä on

huomioitava etenkin käytettäessä muita painoa lisääviä lääkkeitä (klotsapiini, olantsapiini, valproaatti, sulfonyyliureat, kuten glipitsidi ja glimepridi) (5).

Bupropioni saattaa voimistaa levodopan ja dopamiiniagonistien haittoja (esim. pahoinvointi). Se on myös vahva CYP2D6:n estäjä. Bupropioni madaltaa kouristuskyvyn annosriippuvaisesti. Sen tähden varovaisuutta on noudatettava yhteiskäytössä muiden kouristuskyvyn madaltavien lääkkeiden kanssa (trisykliset masennuslääkkeet, perinteiset neuroleptit, klotsapiini, tramadoli, teofylliini) (1).

Agomelatiini on melatoniini-vaikutuksensa vuoksi sedatiivinen ja saattaa siten lisätä muiden väsyttävien lääkkeiden vaikutusta. Joillain potilailla se suurentaa transaminaasipitoisuuksia, joten ALAT-seuranta ennen hoidon aloitusta ja 3, 6, 12 ja 24 viikon kuluttua on pakollinen. Monilääkityillä potilailla maksatoksisuuden riski kasvaa, jos lääkepitoisuudet suurenevat esimerkiksi saman metaboliareitin vuoksi (CYP1A2) (6).

### MAO-estäjä moklobemidi

Pelätyn masennuslääkkeisiin liittyvä yhteisvaikutus on serotonergisten masennuslääkkeiden ja MAO-estäjän yhteiskäytön tai liian lähekkäisen käytön aiheuttama serotoniinioireyhtymä. Se voi olla

*Omepratsoli saattaa nostaa sitalopraamin pitoisuuden jopa kaksinkertaiseksi.*

### Yhteiskäyttö edellyttää varovaisuutta

Serotonergisesti vaikuttavia lääkkeitä, joiden yhteiskäytössä serotonergisten masennuslääkkeiden kanssa on noudatettava varovaisuutta.

#### Linetsolidi

Ei-selektiivinen MAO-estäjä (antibiootti MRSA:n hoitoon)

Yhteisvaikutukset serotoniinilääkkeiden kanssa

#### Tramadoli

Heikko SRI (aihiolääke, etenkin kanta-aine serotonerginen)  
Havaintohäiriöt, serotoniinioireyhtymä yhdessä SSRI-lääkkeiden kanssa  
CYP2D6:n ja CYP3A4:n estäjät (paroksetiini, fluoksetiini) voivat suurentaa tramadolin pitoisuuksia (muiden SSRI-lääkkeiden käyttö mahdollista tarkassa seurannassa)

#### Dekstrometorfaani

Heikko SRI  
Näköharhoja kuvattu yhdessä fluoksetiin kanssa  
Fluoksetiini ja paroksetiini nostavat deksmetorfaanin pitoisuutta  
Moklobemidin kanssa kuvattu keskushermoston yliherkyyttä

#### Triptaanit

SSRI tai moklobemidi: lisääntynyt keskushermostotoksisuus

#### Selegiliini

MAO-B-estäjä, yhteisvaikutuksia moklobemidin, venlafaksiinin ja SSRI-lääkkeiden kanssa (hypomania, hypertensio)

#### Mäkikuisma

Voi lisätä SSRI-lääkkeiden serotoniini-vaikutusta

yliannostelutilanteessa jopa fataali (1). Sama riski liittyy Suomessa käytössä olevan reversiibelin MAO-estäjän moklobemidin ja serotoniini-vaikutteisten masennuslääkkeiden yhdistelmään.

Nyrkkisääntö on, että siirryttäessä SSRI-lääkkeestä moklobemidiin tarvitaan noin kahden viikon lääkityskatko. Fluoksetiinilla katko on peräti 5 viikkoa. Venlafaksiinilla puoliintumisaika on lyhyempi, ja viikon wash out -jakso riittää. Taulukossa esitetään serotonergisesti vaikuttavia lääkkeitä, jotka lisäävät serotoniinioireyhtymän vaaraa käytettäessä yhdessä serotoniini-vaikutteisten masennuslääkkeiden kanssa (taulukko).

### Trisykliset masennuslääkkeet

Trisyklisistä masennuslääkkeistä ovat Suomessa vielä käytössä amitriptyliini,

doksepiini, klomipramiini, nortriptyliini ja trimiparamiini. Niiden terapeuttinen leveys on kapea, ja niillä on paljon sivu- ja yhteisvaikutuksia. Ne pidentävät QT-aikaa pitoisuusriippuvaisesti, aiheuttavat asentohypotensiota (jo pienillä annoksilla/pitoisuuksilla) ja ovat vahvoja antikolinergejä (7).

Muut samanaikaiset antikolinergit (esim. oksibutiniini, tolterodiini, digoksiini, furosemidi, prednisoloni, teofylliini) lisäävät trisyklisen masennuslääkkeiden antikolinergisiä vaikutuksia. Huonon hyöty-haittasuhteen vuoksi trisykliset masennuslääkkeet ovat nykyisin kolmannen linjan hoitoja.

### Päätelmät

Nykyisin eniten käytetyt SSRI-masennuslääkkeet ovat suhteellisen turvallisia (8), niiden terapeuttinen leveys on suuri ja vaarallisia yhteisvaikutuksia esiintyy käyttömäärään nähden harvoin. •

ESA LEINONEN

professori (emeritus), ylilääkäri  
Tampereen yliopisto ja TAYS, toimialue 5 (psykiatria)

HANNU KOPONEN

professori, ylilääkäri  
Helsingin yliopisto ja HYKS, psykiatrian toimiala

### SIDONNAISUUDET

Esa Leinonen: Ei sidonnaisuuksia.  
Hannu Koponen: Matkakorvaus (Duodecimin Käypä hoito -työryhmien kokoukset), luentopalkkiot (Lundbeck, Helsingin kaupunki, Suomen Psykiatriyhdistys, Suomen Psykogeriatrinen Yhdistys), korvaus käsikirjoituksen valmistelusta (Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim), lisenssitulot ja tekijänpalkkiot (Kustannus Oy Duodecim)

### KIRJALLISUUTTA

- 1 Leinonen E, Lappalainen J, Koponen H. Psykyenlääkkeet somaattisesti sairalla potilaalla. Kirjassa: Yleissairaalopsykiatria. Duodecim 2019.
- 2 Viikki M, Leinonen E. Masennuslääkkeillä on myös vähemmän tunnettuja haittoja. Suom Lääkäril 2010;65:2114–6.
- 3 Alanen H-M, Lahtela J, Leinonen E. Psykyenlääkkeiden aiheuttama hyponatremia tavallista ikääntyneillä. Duodecim 2011;127:406–13.
- 4 Viikki M, Leinonen E. Sitalopraamin ja essitalopraamin käyttöön liittyvä QT-ajan piteneminen. Suom Lääkäril 2012;67:3407–10.
- 5 Koponen H, Lappalainen J. Mielenterveyspotilaan somaattinen terveys. Duodecim 2015;131:577–82.
- 6 Viikki M, Leinonen E, Lahtela J. Masennuslääkkeisiin liittyvät maksahaitat. Suom Lääkäril 2015;70:2092–5.
- 7 Leinonen E, Alanen H-M. Antikolinergiset lääkehaitat ovat varsin tavallisia vanhuksilla. Suom Lääkäril 2009;64:4164–6.
- 8 Koponen H, Lappalainen J, Leinonen E. Miten masennuslääke valitaan. Suom Lääkäril 2015;70:2755–9.



# Arvonlisäverotukseen muutoksia – mitä lääkärin tulee tietää?

Lääkäripalvelut ovat olleet Verohallinnon erityishuomion kohteena kahtena viime vuonna. Nyt myynnin jaottelusta lääkärin ja lääkärikeskuksen kesken on saatu korkeimman hallinto-oikeuden ratkaisu. Lisäksi Verohallinto on uusintanut ohjeitaan verollisten ja verottomien palvelujen rajanvedosta.

Suomessa ammattihenkilö harjoittaa toimintaansa lakiin perustuvan oikeuden nojalla tai on lain nojalla rekisteröity. Tässä artikkelissa puhutaan yksityislääkäreistä, mutta säännöt koskevat kaikkia sairaan- ja terveydenhuoltoalan auktorisoituja ammattihenkilöitä.

Terveyden- ja sairaanhoito on Suomessa lähtökohtaisesti arvonlisäverotonta. Rajanvetokysymyksiä on kuitenkin useita.

Näihin on nyt saatu kaksi uutta linjausta. Verohallinto päivitti alkuvuodesta ohjeensa Terveyden- ja sairaanhoidon arvonlisäverotus (1). Siinä on käsitelty verollisten ja verottomien palvelujen rajanvetoa laajasti.

Lisäksi korkein hallinto-oikeus on antanut tärkeän ennakkoratkaisun (KHO 2019:1) (2). Se jättää eräitä tulkintaongelmia, mutta antaa luotettavan pohjan sille, miten yksityislääkärin ja lääkärikeskuksen välinen verovelvollisuusongelma sovitaan.