

Raimo Kettunen, Jaana Suvisaari, Jari Tiihonen, Heikki Ruskoaho ja Heikki Huikuri

Psykenlääkkeet ja sydän

Monet masennus- ja psykoosilääkkeet pidentävät QT-aikaa ja voivat siten altistaa käyttäjänsä äkkikuolemalle. Näiden lääkkeiden aloitus edellyttää riskinarviointia ja jatkuva käyttö muun muassa EKG-seuranta. Varsinkin klotsapiini voi aiheuttaa kardiomyopatian tai ennen sitä myokardiitin, jonka ilmetessä lääkitys kannattaa keskeyttää. Monet psykoosilääkkeet huonontavat kardiologista riskiprofilia, sillä ne lisäävät painoa ja muuttavat glukoosi- ja lipidineenvaihduntaa. Psykenlääkehoitoja aloitettaessa kannattaa tehdä kardiovaskulaarinen riskinarvio, ja heti, kun potilaan psykinen tila sen sallii, puuttua erityisesti tupakointiin ja painon lisääntymiseen elintapainterventiolla tai jopa lääkitystä muuttamalla. Psykenlääkkeiden sekä sydän- ja verisuonitautilääkkeiden välillä esiintyy merkittäviä yhteisvaikutuksia. Eräät masennuslääkkeet voivat aiheuttaa vuotokomplikaatioita tukosta estävien lääkkeiden ja antikoagulanttien kanssa. Yhteisvaikutusriski on erityisen suuri monilääkityillä vanhuksilla.

Psykenlääkkeiden käyttäjiä on Suomessa yli 900 000 (1). Käytetyimpiä psykenlääkkeitä ovat masennuslääkkeet. Psykoosi- ja masennuslääkehoito on usein pitkäkestoista ja voi siten altistaa potilaan haitta- ja yhteisvaikutuksille. Masennuslääkkeitä käyttävistä keskieuropalaisista sairaalapotilaista 1,4 %:lla ja psykoosilääkkeitä käyttävistä 1,1 %:lla todettiin 2000-luvun alussa vakavia sydän- ja muita haittavaikutuksia (2). Monoamiinien takaisinoton estäjät aiheuttivat 3–5 kertaa enemmän haittavaikutuksia kuin serotoniinin takaisinoton estäjät.

Sairalahoitoon johtaneista australialaisten vanhusten sydän- ja muista lääkehaittavaikutuksista yli 16 % aiheutui masennuslääkkeistä (3). Saksassa lääkehaittavaikutusten aiheuttamista päivystyskäynneistä 10 %:n todettiin tai epäiltiin johtuneen masennuslääkkeistä ja 5 %:n psykoosilääkkeistä (4). Haittavaikutusten ilmaantuvuutta on vaikea ennustaa muun muassa siksi, että monissa psykenlääkkeiden hoitotutkimuksissa sydäntaudit ja monet muut somaattiset sairaudet ovat olleet poissulkukriteereinä. Varsinkin iäkkäämmistä psykenlääkkeiden käyttäjistä merkittävä osa on somaattisestikin sairaita (5).

Psykenlääkkeiden farmakologia

Psykenlääkkeiden terapeuttiset vaikutukset perustuvat niiden kykyyn muokata aivojen välittäjäaineiden määriä sekä reseptoreihin ja kuljettajaproteiineihin sitoutumista (6,7). Koska näistä välittäjäaineista asetyylikoliini ja katekoliamiinit toimivat myös sydämen ja verenkierron toimintaa ohjaavan autonomisen hermoston välittäjäaineina, psykenlääkkeillä on sydänvaikutuksia (TAULUKKO 1) (1,8). Eryteisesti alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavat psykoosilääkkeet laajentavat ääreisverisuonistoa ja aiheuttavat verenpaineen laskua sekä ortostaattista hypotensiota. Antikolinergisesti vaikuttavat lääkkeet aiheuttavat puolestaan takykardiaa. Verenpaineen laskun seurauksena muun muassa pyörtymis- ja kaatuilutaiipumus voivat lisääntyä. Bentsodiatsepiinien kardiovaskulaariset vaikutukset ovat hoitoannoksia käytettäessä vähäiset, ja lähinnä lievää verenpaineen laskua voi esiintyä.

Psykenlääkkeet ja äkkikuolema

Mielenterveyspotilailla on todettu verrokiväestöä enemmän sydänperäisiä äkkikuolemia

TAULUKKO 1. Psykenlääkkeiden farmakologiset verenkiertoelinvaikutukset (8).

	Syke tai rytmi	Verenpaine	EKG
Masennuslääkkeet			
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)	Ei vaikutusta hoitoannoksina käytettäessä Yliannoksien yhteydessä bradykardiaa Serotoniinireseptorin yhteydessä takykardia	Ei vaikutusta	Sitalopraamia ja essitalopraamia käytettäessä QT-ajan piteneminen Muiden lääkkeiden yhteydessä QT-ajan pitenemistä käytettäessä suuria annoksia
Epäselektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät (MAO-A:n estäjät tai trisykliset masennuslääkkeet kuten amitriptyliini, doksepiini, nortriptyliini)	Sykkeen tiheneminen tai takykardia Yliannoksien yhteydessä bradykardiaa Serotoniinireseptorin yhteydessä takykardia	Verenpaineen lasku Asentohuimaus, varsinkin vanhusten pyörtyminen	QT- ja muiden johtumisajojen pitenemistä: PQ-aika, QRS-kesto
Muut masennuslääkkeet, mm. mirtatsapiini, venlafaksiini, bupropioni, duloksetiini	Harvoin lievä sykettä tihentävä vaikutus	Harvoin lievä verenpainetta nostava vaikutus	
Psykoosilääkkeet			
Ensimmäisen polven psykoosilääkkeet: mm. levomepromatsiini, perfenatsiini, klooriprotikseeni, tsukloperitiksioli, haloperidoli Litium suurina annoksina	Kammioperäiset rytmihäiriöt, takykardia	Ensimmäisen polven aineista vain lihakseen annetun klooripromatsiinin yhteydessä hypotensiota	QT-ajan piteneminen Muut johtumishäiriöt (varsinkin laskimoon annetun haloperidolin yhteydessä)
Toisen polven psykoosilääkkeet: mm. risperidoni, paliperidoni, olantsapiini, ketiapiini, tsiprasidoni, aripipratsoli	Hypotension aiheuttama refleksitakykardia	Ketiapiinia, risperidonia ja sertindolia käytettäessä hypotensiota, muiden lääkkeiden osalta vain suurten annoksien yhteydessä	Paliperidonia ja tsiprasidonia käytettäessä QTc-ajan piteneminen
Klotsapiini	Takykardia, joka voi liittyä myös kardiomyopatiaan	Hypotensio	QT- tai QTc-ajan piteneminen
Bentsodiatsepiinit			
	Vain yliannoksien yhteydessä brady- tai takykardiaa	Vain yliannoksien yhteydessä hypotensiota	Vain suurten annoksien yhteydessä johtumisajojen pidentymistä

MAO-A = monoamiinioksidaasi A

(9–11). Skitsofreniapotilaiden sepelvaltimotautiin sairastumisen ja siihen liittyvän äkkikuoleman riski on ollut jopa kolminkertainen vertailuväestöön nähden (12). Psykoosilääkkeillä on todettu annoksesta riippuvainen yhteys kammiorytmihäiriöihin ja äkkikuolemiin (13). Erityisesti psykoosilääkkeiden yhdistelmäkäyttöön liittyy suurentunut äkkikuoleman riski ainakin sepelvaltimotautikohtauksen yhteydessä (14). Yhteys äkkikuolemaan on osoitettu myös ilman sepelvaltimotautia tai sydämen rakennevikoja (15).

Farmakologiansa vuoksi psykenlääkkeillä on rytmihäiriöille altistavia ja jopa niitä aihe-

uttavia eli proarytmisia vaikutuksia, joista **TAULUKOSSA 2** esitetään lääkeainekohtainen vertailu (16–18). Erällä psykoosi- ja masennuslääkkeillä on taipumus aiheuttaa rytmihäiriöitä, joista etenkin monimuotoinen ja kääntyvien kärkien kammiotakykardia (torsades de pointes) (**KUVA 1**) johtavat usein äkkikuolemaan (15,19).

Varsinkin vanhemmilla (ensimmäisen polven) psykoosilääkkeillä on sydänlihassolujen ja sydämen johtoratajärjestelmän solujen ionikanavia estävä ja sen seurauksena pahanlaatuisille kammioperäisille rytmihäiriöille altistava vaikutus, joka ilmenee muun muassa EKG:ssä

TAULUKKO 2. QT-ajan pitenemistä sekä rytmihäiriön ja sydänpysähdyksen riskiä lisäävät psyykenlääkkeet (16–18).

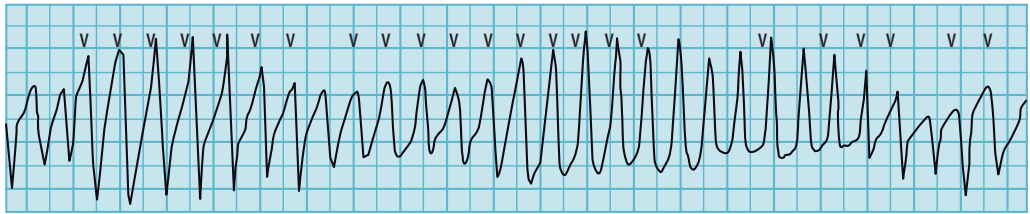
	Psykenlääke	Toimenpiteet
Suuri riski	Haloperidoli ¹ , tsiprasidoni ¹ ja sertindoli ¹	Ennen lääkityksen aloitusta Jos potilaalla on todettu sydäntauti, etenkin pitkä QT -oireyhtymä, tai jos käytössä on jo muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä taikka EKG:ssa QTc-aika on > 480 ms, on harkittava muuta lääkettä.
Merkittävä riski	Essitalopraami ² , sitalopraami ² , amitriptyliini, nortriptyliini ja doksepiini ³ , levomepromatsiini ² , perfenatsiini, ketiapiini, klooriprotikseeni, klotsapiini, moklobemidi ³ , risperidoni, paliperidoni, venlafaksiini ja litium	Seuranta lääkehoidon aikana EKG:n QTc-ajan tarkistus 1–2 viikkoa lääkityksen aloittamisesta ja jos annosta on suurennettu > 50 %. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta ja hypokalemian välttäminen. Toimenpiteet Jos QTc-aika ylittää 500 ms tai pitenee > 60 ms, on harkittava annoksen pienentämistä tai lääkityksen keskeyttämistä tai muuttamista.
Pieni riski	Aripipratsoli, bentsodiatsepiinit, perfenatsiini, olantsapiini, tsuklopentiksoli, sertralini, fluoksetiini ⁴ ja paroksetiini ⁴ , duloksetiini ⁴ , mianseriini, mirtatsapiini, ja bupropioni	Varotoimet Jos potilaalla on sydänperäisiä tulkittavia oireita, EKG ja mm. QT-ajan mittaus yleensä aiheellisia

¹ Kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttava taipumus on dokumentoitu.

² Terveystieteen lääkeinteraktiot ja -haitat -tietokannan mukaan riski on B2 eli kohtalaisen suuri.

³ Terveystieteen lääketietokannan valmisteseloste poikkeaa tästä QT-ajaan liittyvän rytmihäiriörisin osalta.

⁴ QT-ajan pitenemisen riski on hyvin pieni. Muista todetaan, että QT-ajan pitenemisriskiä ei ole raportoitu.

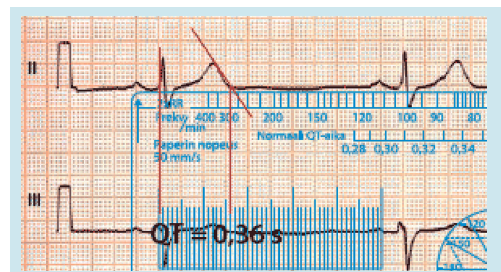


KUVA 1. Kääntyvien kärkien takykardia (19).

QT-ajan pitenemisenä (**KUVA 2**) (20). Jotkin psyykenlääkkeet pidentävät QT-aikaa tukkimalla solujen kaliumkanavia samalla tavoin kuin *HERG*-geenimutaatio, joka aiheuttaa niin sanotun LQT2-tyypin pitkän QT-ajan oireyhtymän. Lääkkeiden QT-aikaa pidentävää haittavaikutusta pidetäänkin niin vakavana, että jo lääkeaihoille tehdään in vitro -HERG-testi. Sydänperäinen äkkikuolema ei kuitenkaan aina toteudu kammiotakykardian tai -värinän kautta vaan usein myös asystolemekanismilla (15).

Sekä eurooppalaiset että yhdysvaltalaiset kardiologian alan hoitosuosituksukset korostavat varovaisuutta niiden psykoosi- ja masennuslääkkeiden käytössä, joiden tiedetään voivan pidentää QT-aikaa ja varsinkin altistavan kääntyvien kärkien kammiotakykardialle (**TAULUKKO 2**) (16–18,21–23). Erityistä varovaisuutta

psykoosilääkkeen käytössä tarvitaan, jos potilaalla on todettu vasemman kammion toimintahäiriö tai esimerkiksi diureettien käyttöön liittyvä hypokalemiaa taipumus. Selektiivisiä serotoninin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet)



KUVA 2. QT-ajan mittaaminen. QT-aika mitataan QRS-heilahduksen alusta T-aallon loppuun. T-aallon lopun määrittämisessä kannattaa käyttää apuna niin sanottua tangenttimenetelmää (20).

on vähäisten sydänhaittavaikutustensa ansiosta suositeltu ensisijaisiksi masennuksen hoitoon (8,23), mutta nämäkin voivat pidentää QT-aikaa varsinkin suurempina annoksina käytettäessä ja sydänpotilaiden käyttäminä. Trisyklisiä masennuslääkkeitä ei pitäisi antaa potilaille, joiden EKG:ssä on (ikäntymisen myötä yleistyvä) haarakatkos. Psykoosi- ja masennuslääkkeitä on mahdollisuuksien mukaan syytä välttää, jos potilaalla on harvinainen kammio-rytmihäiriöille altistava Brugadan oireyhtymä (23). Oireyhtymälle tyypillinen EKG-löydös saattaaakin olla skitsofreniapotilailla jopa kymmenen kertaa muuta väestöä tavallisempi ja selittää merkittävän osan näiden potilaiden äkkikuolemista (24).

Vaikka psykoosipotilaiden äkkikuolemariskiinkin vaikuttavat muutkin tekijät, psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvä kammio-rytmihäiriön ja äkkikuoleman vaara on niin ilmeinen, että käyttöaiheiden arviointi ja pienimpiin vaikutuksiin annoksiin pyrkiminen on perusteltua (16,23). QT-ajan seuranta ainakin annoksen suurentamisen jälkeen ja aina pyörtymisoireiden ilmaantuessa pidetään tarpeellisena. Jos sykeväliin suhteutettu eli korjattu QT-aika (QTc-aika) pitenee psykoosilääkehoidon aikana yli 60 ms tai ylittää 480 ms, suositellaan lääkityksen keskeyttämistä tai erikoislääkärin arviota (TAULUKKO 2). Kääntyvien kärkien takykardian riski on erityisen suuri naispotilailla, joiden QTc-aika ylittää 500 ms.

Clotsapiinin yhteys kardiomyopatiaan ja sydämen vajaatoimintaan

Clotsapiini voi aiheuttaa myokardiitin ja sen seurauksena kehittyvän kardiomyopatian (13,25). Ylähengitystieinfektion oireet saattavat olla clotsapiinin aiheuttaman myokardiitin ainoat alkuvaiheen oireet. Myös kardiomyopatian varhaisoireet voivat olla hyvin epäspesifisiä: fyysisen suorituskyvyn heikkeneminen, hengenahdistus ja sykkeen tiheneminen. Joskus psykenlääke ainoastaan paljastaa kehittymässä olevan kardiomyopatian ja vajaatoiminnan, joiden esi-ilmentymänä on varsinkin nuoremmilla henkilöillä usein sykkeen tiheneminen

(> 85/min) tai takykardia (> 100/min). Tällöin EKG ja veren natriureettisen peptidin pitoisuuden suureneminen paljastavat sydäntaudin jo ennen kaikukuvausta. Clotsapiinin lisäksi klooripromatsiinia, litiumia, flufenatsiinia, risperidonia ja ketiapiinia on epäilty myokardiitin ja kardiomyopatian aiheuttajiksi.

Suositus. Myokardiittiin viittaavia oireita ja EKG-muutoksia suositellaan seurattavaksi kolmen kuukauden ajan clotsapiinihoidon aloituksen yhteydessä (26). Myokardiitti yleensä paranee, jos lääkitys keskeytetään ajoissa. Koska pumppaustoiminnan häiriöön johtava lääkkeen haittavaikutus pitäisi tunnistaa mahdollisimman varhain, EKG ja natriureettisen peptidin pitoisuuden määrittäminen ovat helppoja ja hyödyllisiä tutkimuksia konsultaation tarvetta arvioitaessa (25). Takykardia, EKG:n T-aallon inversiot ja suurentunut natriureettinen peptidin pitoisuus ovat yleensä sydämen kaikukuvausten aihe (27).

Psykenlääkkeiden aiheuttama takykardia

Monilla psykenlääkkeillä on antikolinergiseen vaikutukseen perustuva leposykettä tihentävä vaikutus (TAULUKKO 1) (8). Leposykkeen tiheneminen voi tosin johtua myös psykoosilääkkeen ekstrapyramidaalihaittavaikutusten hoitoon käytetystä antikolinergisestä lääkityksestä. Vaikka psykenlääkkeiden käyttöön liittyvän sykkeen pitkäaikaisenaan tihenemisen ei ole osoitettu aiheuttavan kardiomyopatiaa, pidetään tarkoituksenmukaisena takykardian havaitsemista ja hoitamista lääkitystä muuttamalla tai hyvin siedetyllä beetasalpaajalla, kuten 25–50 mg:lla atenololia, 20–40 mg:lla propranololia tai 2,5 mg:lla bisoprololia päivässä (28).

Psykenlääkkeet ja sydäntautien riskitekijät

Paitsi mielenterveyshäiriöt myös niiden hoitoon käytetyt lääkkeet aiheuttavat usein painon lisääntymistä (5). Ylipainoisuus puolestaan pahentaa monia valtimotautien riskitekijöitä, erityisesti kohonnuttua verenpainetta, dyslipi-

demioita ja varsinkin metabolisen oireyhtymän kautta diabetesriskiä (28). Monet psykoosilääkkeet voivat kuitenkin huonontaa kardiovaskulaarista riskiprofilia myös glukoosi- ja lipidiaineenvaihduntaa suoraan muuttamalla, varsinkin hoidon alkuvaiheessa tai kun potilaat ovat nuoria. Vaikka masennuksen tiedetään usein laskevan verenpainetta, masennuslääkkeistä varsinkin SNRI-ryhmän lääkkeet voivat nostaa verenpainetta jopa hoitoa vaativaksi (29).

Psykoosilääkitykseen liittyvän painon lisääntymisen ja muiden valtimotautiriskien hallinta on tärkeää (30,31). Elintapainterventioiden tehosta sekä psykoosin että sen lääkkityksen aiheuttaman painon lisääntymisen estämisessä on tutkimusnäyttöä (5,21). Psykoosilääkityksen tapauskohtaistakin vaihtamista pidetään järkevänä (13,28). Aripipratsolilla on voitu jopa vähentää ainakin klotsapiiniin ja olantsapiiniin painoa lisäävää vaikutusta.

Psykoosilääkkeet ja sepelvaltimotauti

Vakavia mielenterveyshäiriöitä sairastavien elinikä jää 15–20 vuotta muuta väestöä lyhyemmäksi merkittävältä osin sydäntautien takia (5,8,21). Nuorten skitsofreniapotilaiden sydän- ja verisuonitautikuolleisuus on erityisen selvästi korostunut muuhun samanikäiseen väestöön verrattuna (5). Psykiatrisen lääkehoidon vaikutusta somaattiseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen arvioitaessa on erilaisten potilas- ja lääkeryhmien lisäksi otettava huomioon hoidon kesto ja lääkehoidon nopea kehittyminen: nykytilannetta voidaan arvioida vain viime vuosina tehtyjen tutkimustulosten valossa. Vaikka psyykenlääkitykset ovat usein pitkäkestoisia, tutkimuksiin on harvoin koottu tietoja pitkäaikaisesta lääkekuormituksesta eli kumulatiivisesta lääkealtituksesta (32). Merkittävin psykoosipotilaiden kuolleisuutta lisäävä riskitekijä on kuitenkin tupakointi (33,34).

Tutkittaessa skitsofreniaa sairastavien kuolleisuutta havaittiin, että suurin sydän- ja verisuonitautikuolleisuus oli niillä, jotka eivät käyttäneet seuranta-aikana psykoosilääkitystä tai joilla oli seuranta-aikana suuri psykoosilääkeannos (32). Näihin ryhmiin verrattuna pientä

Ydinasiat

- ▶ Eräiden psykoosi- ja masennuslääkkeiden käyttöön liittyvä äkkikuoleman riski edellyttää käyttöaiheiden arviointia, seurantaa ja varovaisia annoksia.
- ▶ Myokardiittiin ja kardiomyopatiaan viittaavia oireita ja EKG-muutoksia suositellaan seurattavaksi kolmen kuukauden ajan klotsapiinihoidon aloituksesta.
- ▶ Monet psykoosilääkkeet huonontavat kardiovaskulaarista riskiprofilia.
- ▶ Uudet antikoagulantit voivat lisätä vuoto-riskiä eräiden masennuslääkkeiden kanssa yhtäaikaa käytettäessä.
- ▶ Erityisen suuri psyykenlääkkeiden haitta- ja yhteisvaikutusriski on monilääkityillä vanhuksilla.

tai kohtalaista psykoosilääkeannosta käyttävien kuolleisuus on pienempi. Kokonaiskuolleisuutta tarkasteltaessa kaikkien psykoosilääkitystä käyttävien skitsofreniapotilaiden kuolleisuus oli annoksesta riippumatta pienempi kuin niiden, jotka eivät käyttäneet psykoosilääkitystä (35).

Rekisteripohjaisten tutkimusten mahdollinen sekoittava tekijä on kuitenkin psykoosilääkityksen poisjäämisen syy: useimmiten taustalla on potilaan sairautentunnottomuus, joka saattaa johtaa myös muun lääkehoidon ja somaattisen terveyden laiminlyöntiin. Psyykenlääkkeitä käyttävien potilaiden valtimotautiriskitekijöiden kartoittamisen, seurannan ja hoidon tarpeesta ollaan laajalti yksimielisiä (8).

Masennuslääkkeet sydänpotilaiden hoidossa

Sydänkohtaukset, sepelvaltimotauti ja vajaatoimintaa aiheuttavat krooniset sydäntaudit altistavat ja laukaisevat psyykkisiä sairaustiloja. Jopa yli 40 %:lla sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista on todettu kliinisesti merkittävää masennusta (8). Vajaatoimintaan liittyvän

TAULUKKO 3. Kliinisesti merkittävät psyykenlääkkeiden ja sydänlääkkeiden yhteisvaikutukset (8,25).

Psyykenlääke	Sydänlääke	Yhteisvaikutus	Terveystietokanta Lääkeinteraktiot ja -haitat -tietokanta
Mirtatsapiini SSRI-lääkkeet ¹ SNRI-lääkkeet ² Vortiooksetiini	Varfariini	Antikoagulantin teho ja vuotoriski lisääntyvät	Varfariini ja mirtatsapiini → B3 Varfariini ja SSRI-lääke → C2–C4 Varfariini ja SNRI-lääke → C0–C2
SSRI-lääkkeet ¹ SNRI-lääkkeet ² Vortiooksetiini	Trombosyytteihin vaikuttavat lääkkeet: asetyylisalisyylihappo, klopidogreeli, prasugreeli, tikagrelori ja tiklopidiini	Vuotoriskin lisääntyminen	C0–C4, harkitse ainakin protonipumpun estäjää suojalääkkeeksi
SSRI-lääkkeet ¹ SNRI-lääkkeet ² Vortiooksetiini	Suorat trombiinin ja hyytymistekijä X:n estäjät: apiksabaani, dabigatran, edoksabaani ja rivaroksabaani	Vuotoriskin lisääntymisen mahdollista	C0, kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus, joka voidaan selvittää esimerkiksi annosmuutoksilla
SSRI-lääkkeet ¹ : fluoksamiini, duloksetiini, bupropioni	Beetasalpaajat: karvediloli, metoprololi, nebivololi, propranololi ja timololi	Beetasalpauksen tehostuminen, mm. bradykardia ja hypotensio	Paroksetiini ja karvediloli → B3 Duloksetiini ja metoprololi → C3 Bupropioni, duloksetiini, fluoksetiini tai paroksetiini ja nebivololi → D0–D3
SSRI-lääkkeet Trisykliset masennuslääkkeet, flupentiksoli, sertindoli, tsiprasidoni	Rytmihäiriölääkkeet: amiodaroni, disopyramidi, flekainidi ja muut luokan 1 rytmihäiriölääkkeet	QT-ajan piteneminen ja kääntyvien kärkien takykardia: kahden QT-aikaa pidentävän lääkkeen samanaikaista käyttöä vältettävä	Sitalopraami, essitalopraami, sertindoli, tsiprasidoni, haloperidoli, tai sulpiridi ja amiodaroni → D0–D2 Sertraliinilla ja flekainidilla ei yhteisvaikutusta, muita yhdistelmiä vältettävä

A = vähäinen kliinisesti merkityksetön yhteisvaikutus, B = yhteisvaikutuksen kliiniset seuraukset ovat epäselvät tai vaihtelevat, C = kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus, edellyttää usein annosmuutoksia, D = kliinisesti merkittävä ja mahdollisuuksien mukaan vältettävä yhteisvaikutus, 1–4 = näyttönaste

¹SSRI-lääkkeet, mm. essitalopraami, sitalopraami, sertraliini, fluoksetiini ja paroksetiini

²SNRI-lääkkeet, mm. venlafaksiini ja duloksetiini

masennuksen yhteys lisääntyneeseen kokonaiskuolleisuuteen, ei kuitenkaan sydänkuolleisuuteen, on osoitettu meta-analyysissä ja seuranta tutkimuksissa (36,37). Ymmärrettävästi masennukseen liittyvä kokonaiskuolleisuus on korostunut niin vaikeata vajaatoimintaa kuin stabiilia sepevaltimotautiakin sairastavien joukossa (10,36).

Vajaatoimintapotilaiden masennuksen lääkähoidosta on tehty satunnaistettuja lyhytkestoisia tutkimuksia varsinkin SSRI-lääkkeillä. Tulokset ovat olleet kuolleisuuden ja sairastavuuden osalta neutraaleja. Masentuneille sepevaltimotautikohtauspotilaille tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa SSRI-lääke sertraliini vähensi kuolleisuutta, mutta laadukkaampaa tutkimusnäyttöä on vaadittu (8).

Niin sanottujen kovien päätetapahtumien osalta ristiriitaisista tutkimustuloksista huolimatta masennus ja siihen liittyvät mielenter-

veydenhäiriöt huonontavat sydänpotilaiden elämänlaatua niin merkittävästi, että niiden toteuttaminen ja lääkehoito ovat perusteltuja. Ensilinjan lääkkeeksi sydänpotilaiden masennuksen hoitoon suositellaan SSRI-lääkkeitä (8,38).

Psyykenlääkkeiden ja sydänlääkkeiden yhteisvaikutukset

Kun sydän- ja verisuonitautilääkkeiden ja hermostoon vaikuttavien lääkkeiden käyttäjiä on Tilastotietokanta Kelaston mukaan Suomessa jopa 1,5 miljoonaa ja molempien sairausryhmien lääkkeitä käytetään yleensä pitkään, yhteisvaikutuksille altistuminen on tavallista. Psyyken- ja sydänlääkkeiden kliinisesti tärkeimmät yhteisvaikutukset syntyvät sytokromi P₄₅₀ (CYP)-entsyymijärjestelmän välityksellä (8).

Verenvuotoriski. Muilta vaikutuksiltaan sydänpotilaille turvallisina pidetyillä SSRI-

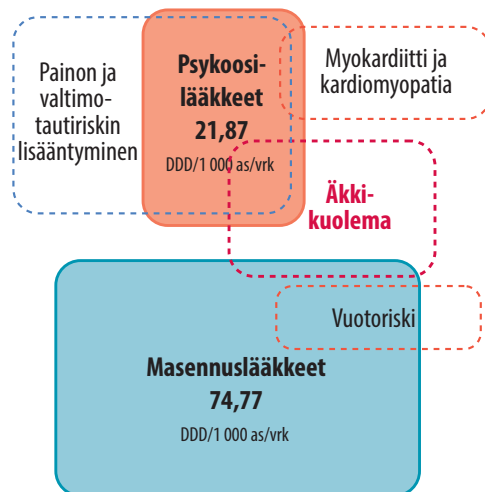
ryhmän masennuslääkkeillä on todettu veren-
vuodoille altistava yhteisvaikutus trombosyyt-
tejä estävien lääkkeiden kanssa (**TAULUKKO 3**)
(8,25). Kliinisissä tutkimuksissa on todettu
merkittävä, useimmiten ruuansulatuskanavan,
vuotoriskin lisääntyminen, jos asetyylisalisyy-
lihappoa ja varsinkin klopidoogreelia tai muita
trombosyytteihin vaikuttavia lääkkeitä käyttävä
valtimotautipotilas saa samanaikaisesti SSRI-
lääkettä.

Niin sanotut suorat trombiinin ja hyytymis-
tekijä X:n estäjät syrjäyttävät lähivuosina suu-
reksi osaksi varfariinin eteisvärinäpotilaiden
hoidossa (**TAULUKKO 3**). Vaikka näiden lääkkei-
den vuotoriskiä yhteiskäytössä SSRI- ja SNRI-
lääkkeiden kanssa on joissakin analyysissä
pystytty ehdottamaan vähäiseksi, farmakody-
naamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuus on
olemassa ja otettava huomioon lääkitystä aloi-
tettaessa ja hoidon seurannassa (39,40).

Erityisesti masennuslääkkeiden, varfariinin,
amiodaronin ja muiden rytmihäiriölääkkei-
den samanaikaista käyttöä on syytä arvioida ja
usein seurata huolellisesti (8). Kokemuksem-
me mukaan Terveysportin Lääkeinteraktiot
ja -haitat -sovellus tunnistaa hyvin Suomessa
käytössä olevien psyykenlääkkeiden ja sydän-
ja verenkiertoelimistön lääkkeiden yhteisvaiku-
tukset (**TAULUKKO 3**) (8,25).

Lopuksi

Psyykkiset sairaudet ovat sydäntautien ennus-
teeseen vaikuttavia riskitekijöitä. Niiden hoi-
toon käytettävillä lääkkeillä voi olla vakaviakin
sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvia
haitta- ja yhteisvaikutuksia (**KUVA 3**). Äkkikuole-
lema on näistä haittavaikutuksista merkittävin,



KUVA 3. Psykoosi- ja masennuslääkkeisiin liittyvät sydänriskit.

DDD = lääkekulutus määriteltynä vuorokausiannoksina (defined daily dose) Suomessa vuonna 2018

mutta se on myös melko hyvin ennakoitavis-
sa ja estettävissä. Erityisesti psyykenlääkkeitä
käyttävien nuorten ja keski-ikäisten potilaiden
kardiovaskulaaristen riskitekijöiden kartoitus ja
seuranta on tärkeää. Bradykardiaa, hypotensio-
ta ja muita verenkiertoelimistön haittavaikutuk-
sia on varottava erityisesti iäkkäiden potilaiden
hoidossa.

Klotsapiinin ja QT-aikaa pidentävien psyy-
kenlääkkeiden aiheuttamat sydänkomplikaatiot
voidaan välttää erikoisalojen tiiviillä yhteistyöl-
lä ja kehittämällä lääketurvallisuutta edistäviä
päättökenttäsovelluksia. Skitsofreniapotilai-
den pitkäkestoinen oikein toteutettu klot-
sapiini- ja muu psykoosilääkitys ei lisää saira-
lahoitoa vaativaa sydän- ja verisuonitautisairas-
tavuutta (35). ■

SUMMARY

Psychotropic drugs and the heart

Some psychotropic drugs cause QT prolongation, increasing the risk of ventricular tachycardia and sudden death. Evaluation of the risks and benefits of these drugs when starting treatment and monitoring ECG and symptoms are highly recommended. Recognition of clozapine-induced myocarditis and drug switching may prevent the development of irreversible cardiomyopathy. Smoking cessation and other lifestyle interventions to prevent diabetes and cardiovascular disease are important treatment elements for psychiatric patients. Weight gain and dyslipidemia are associated with many antipsychotic drug treatments, needing continuous surveillance. Some antidepressants may increase bleeding complications when used with antithrombotic agents.

KIRJALLISUUTTA

- Lääkekulutus 2018. Helsinki: Fimea ja Kansaneläkelaitos 2019. www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/kulutus2018.
- Bender S, Grohmann R, Engel RR, ym. Severe adverse drug reactions in psychiatric inpatients treated with neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:46–53.
- Parameswaran NN, Chalmers L, Peterson GM, ym. Prospective identification versus administrative coding of adverse drug reaction-related hospitalizations in the elderly: a comparative analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:1281–5.
- Schurig AM, Böhme M, Just KS, ym. Adverse drug reactions (ADR) and emergencies. The prevalence of suspected ADR in four emergency departments in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:251–8.
- Eskelinen S. Skitsofreniapotilaiden samaaististen terveysongelmien ehkäisy. *Duodecim* 2018;134:1449–56.
- Korpi E, Piepponen P. Masennuslääkkeiden käyttö, lääkeryhmät ja kehitys. Kirjassa: Ruskoaho H, Hakola J, Huupponen R, ym, toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019, s. 410–2.
- Korpi E, Piepponen P. Psykoosilääkkeiden terapeuttiset ja haittavaikutukset. Kirjassa: Ruskoaho H, Hakola J, Huupponen R, ym, toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019, s. 433–6.
- Piña IL, Di Palo KE, Ventura HO. Psychopharmacology and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2346–59.
- Luukinen H, Laippala P, Huikuri HV. Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac death among the elderly. *Eur Heart J* 2003;24:2021–6.
- Lahtinen M, Kiviniemi AM, Junttila MJ, ym. Depressive symptoms and risk of sudden cardiac death in stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018;122:749–55.
- Allan KS, Morrison LJ, Pinter A, ym. Unexpected high prevalence of cardiovascular disease risk factors and psychiatric disease among young people with sudden cardiac arrest. *J Am Heart Assoc*, julkaistu verkossa 22.1.2019. DOI: 10.1161/JAHA.118.010330.
- Hou PY, Hung GC, Zhong JR, ym. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:395–401.
- Huttunen MO, Raaska K. Psykyenlääkkeiden käytön sudenkuopat. *Duodecim* 2015;131:1651–7.
- Honkola J, Hookana E, Malinen S, ym. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J* 2012;33:745–51.
- Huikuri H. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc*, julkaistu verkossa 23.2.2015.
- Priori S, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–867.
- Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, ym. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J* 2014;35:1306–15.
- Simoons M, Seldenrijk A, Mulder H, ym. Limited evidence for risk factors for proarrhythmia and sudden cardiac death in patients using antidepressants: Dutch consensus on ECG monitoring. *Drug Saf* 2018;41:655–64.
- EKG, käänntävien kärkien takykardia. Terveysportti. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. www.terveysportti.fi/xmedia/ekk/10/49.png.
- QT-ajan mittaaminen. Terveysportti. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. www.terveysportti.fi/xmedia/ekg/ekg00135a.gif.
- 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.
- Behr ER, January C, Schulze-Bahr E, ym. The international serious adverse events consortium (ISAEC) phenotype standardization project for drug-induced torsades de pointes. *Eur Heart J* 2013;34:1958–63.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, ym. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2018;15:190–252.
- Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, ym. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:384–91.
- Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, ym. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2016;134:32–69.
- Bellissima BL, Tingle MD, Cicović A, ym. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int J Cardiol* 2018;259:122–9.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, ym. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
- Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, ym. The Lancet psychiatry commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675–712.
- Zhong Z, Wang L, Wen X, ym. A meta-analysis of effects of selective serotonin reuptake inhibitors on blood pressure in depression treatment: outcomes from placebo and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2781–96.
- Tiihonen J. Skitsofrenian lääkehoito. *Duodecim* 2019;135:2021–7.
- Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2019;381:1753–61.
- Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, ym. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600–6.
- Keinänen J, Mantere O, Markkula N, ym. Mortality in people with psychotic disorders in Finland: a population-based 13-year follow-up study. *Schizophr Res* 2018;192:113–8.
- Dickerson F, Origioli A, Schroeder J, ym. Natural cause mortality in persons with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:371–9.
- Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, ym. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2019;19:61–8.
- Fan H, Yu W, Zhang Q, ym. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Prev Med* 2014;63:36–42.
- Sokoreli I, de Vries JJ, Pauws SC, ym. Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2016;21:49–63.
- Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 29.9.2014]. www.kaypahoito.fi.
- NOACs and Antidepressants – What are the risks of using these together and how should these risks be managed? London: NICE 2018. www.evidence.nhs.uk/search?q=noacs+antidepressants.
- Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood* 2018;132:2230–9.

RAIMO KETTUNEN, LKT, kardiologian dosentti, professori h.c., sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri
Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, Kuopio

JAANA SUVISAARI, LT, psykiatrian erikoislääkäri, tutkimusprofessori

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL), mielenterveys ja päihdepalvelut -osasto, Helsinki

JARI TIIHONEN, LT, professori, psykiatrian ja oikeuspsykiatrian erikoislääkäri

Karoliininen instituutti, Tukholma
Itä-Suomen yliopisto, kliininen lääketiede, oikeuspsykiatria, Kuopio

HEIKKI RUSKOAHO, LKT, emeritusprofessori
Helsingin yliopisto, farmakologian ja lääkehoidon osasto
Twitter: @HRskoaho

HEIKKI HUIKURI, LKT, emeritusprofessori, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri
OYS:n kardiologian klinikka, Oulu

SIDONNAISUUDET

Raimo Kettunen: Luento-/asiantuntijapalkkio (NHG Benchmarking Oy), hankkeet (NHG Benchmarking Oy)

Jaana Suvisaari: Apuraha (Suomen Akatemia, Sigrid Juséliuksen säätiö, Suomen Kulttuurirahasto, Gyllenbergin säätiö), hankkeet (Mielenterveys-terveyden valmistelun ohjaus- ja asiantuntijaryhmien jäsen (STM))

Jari Tiihonen: Apuraha (Eli Lilly, Janssen-Cilag), luento-/asiantuntijapalkkio (EMA (European Medicines Agency), Fimea, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka), muut sidonnaisuudet (yhteistyö Eli Lillyn ja Janssen-Cilagin rahoittamissa projekteissa)

Heikki Ruskoaho: Luottamustoimet (Lääkkeiden hintalautakunnan asiantuntijaryhmän puheenjohtaja, Lääkemarkkinoinnin valvontakunnan jäsen (Lääketeollisuus ry))

Heikki Huikuri: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA
Jussi Naukkarinen