

Esa Leinonen, Merja Viikki ja Hannu Koponen

Ahdistuneisuushäiriöiden lääkehoito

Ahdistuneisuushäiriöt ovat yleisiä, paljon kärsimystä aiheuttavia oireyhtymiä. Niiden hoidoksi käytetään kognitiivis-behavioraalista psykoterapiaa ja lääkehoitoja. Lääkehoidoista SSRI-lääkkeisiin ja venlafaksiiniin liittyy paras näyttö ja hyöty-haittasuhde. Kuvaamme aikuisten yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, paniikkihäiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon lääkehoitoja tutkimusnäytön valossa.

Ahdistuneisuushäiriöiden lääkehoito oli vielä 1900-luvun jälkipuoliskolla pitkälti bentsodiatsepiinien varassa. Vaikka ne ovatkin tehokkaita ja nopeavaikutteisia, ne eivät sovellu kovin hyvin pitkäaikaisten oireyhtymien kuten ahdistuneisuushäiriöiden hoitoon. Bentsodiatsepiinihoitoon kehittyi nopeasti toleranssi, ja käyttöön liittyy hyvin tunnettuja liika- ja väärinkäyttöongelmia. Serotoniinin takaisinoton estovaikutukseen perustuvien masennuslääkkeiden (SSRI-lääkkeiden) tulo 1990-luvulla oli merkittävä edistysaskel paitsi masennuksen myös ahdistuneisuushäiriöiden lääkehoidossa. Nykyisin potilaille pystytään usein tarjoamaan oireiden pitkäaikaista lievitystä suhteellisen vähäisin haittoin. Eri hoitomuodot eivät kilpaile keskenään vaan täydentävät toisiaan. SSRI-lääkkeiden ja kognitiivis-behavioraalisen psykoterapian yhdistelmää pidetään ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa tehokkaampana kuin kumpaakaan yksinään, ja selkein näyttö tästä on saatu paniikkihäiriön hoidossa.

Lääkkeen tehon näytönastetta arvioidaan kliinisissä satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ja niiden pohjalta tehdyissä meta-analyseissa. Lääkkeen lumekontrolloitua standardoitua vaikutuskokoa (effect size) pidetään pienenä, jos se on noin 0,20, kohtalaisena, mikäli se on 0,50 ja suurena, kun se on 0,80. NNT (number needed to treat) puolestaan kuvaa potilaiden lukumäärää, joka pitää hoitaa, jotta tutkimusryhmässä yksi potilas enemmän kuin verrokkiryhmässä vastaisi hoitoon. Pienempää NNT:tä kuin 10 pidetään lääketutkimuksissa usein kliinisesti merkittävänä, ainakin

niiden indikaatioiden osalta, joissa lumevaste on tunnetusti suuri. NNH (number needed to harm) on termi, joka kuvaa vastaavalla tavalla lääkehaittoja.

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön lääkehoito

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön lääkehoidolla pyritään vähentämään ahdistusta. Hoitovasteena pidetään ahdistuneisuusasteikkopistemäärän puolittumista ja remissiona pistemäärän pienenemistä seitsemään tai pienemmäksi Hamiltonin ahdistuneisuusasteikolla (1).

Hoitovastetta voidaan arvioida luotettavimmin vasta 4–8 viikon kuluttua hoidon aloituksesta, ja lääkehoidon tulisi kestää vähintään 6–12 kuukautta oireiston väistymisen tai lievittymisen jälkeen. Hoitovaste on usein vain osittainen, ja täydellistä pysyvää paranemista pidetään harvinaisena. Mikäli 8–12 viikossa ei havaita lainkaan hoitovastetta, tulee diagnosin oikeellisuutta ja hoitomuotojen vaihtamista harkita (2).

Sertraliinin hyöty-haittasuhde hyvä. Masennuslääkkeistä on yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa tutkittu lähinnä SSRI-lääkkeitä ja venlafaksiinia. Kun yhdeksän eri lääkkeen, joihin kuuluivat essitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini ja venlafaksiini, tehoa yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa selvitettiin, saavutettiin kaikilla mainituilla lääkkeillä remissio lumetta useammin (3). Haittaoireiden vuoksi keskeyttäneiden määrä oli kaikkia mainittuja lääkkeitä paitsi

fluoksetiinia ja sertraliinia saaneiden ryhmissä merkittävästi suurempi kuin lumeryhmässä. Hoitovasteeseen ja remissioon pääsemisen todennäköisyys oli suurin fluoksetiinia saaneiden joukossa, haittaoireiden vuoksi keskeyttämisen todennäköisyys taas pienin sertraliiniryhmässä. Tosin fluoksetiinin osalta päätelmä perustui vain yhteen tutkimukseen. Tutkijoiden mukaan SSRI-lääkkeet ovat tehokkain yleistyneen ahdistuneisuushäiriön lääkehoito (3).

Potilaan oma-aloitteinen äkillinen masennuslääkkeen lopettaminen suoraan hoitoannoksesta on tavallista. SSRI-lääkkeiden, erityisesti paroksetiinin ja toisaalta venlafaksiinin liian nopeaan lopettamiseen voi liittyä oireita, kuten huimausta, unettomuutta, pahoinvointia, tuntehäiriöitä ja sähköiskutunteuksia. Nämä oireet alkavat hoidon lopetusta seuraavina päivinä ja menevät yleensä ohi viikossa.

Bentsodiatsepiinien ongelmat rajaavat käytön hoidon alkuvaiheeseen. Bentsodiatsepiinihoidon tehoa käsittelevässä systemoidussa katsauksessa 2–9 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa bentsodiatsepiinit olivat lumetta tehokkaampia yleistyneen ahdistuneisuushäiriön oireiden hoidossa ja vaikutuskoko oli kohtalainen (4). Haittaoireina todettiin muun muassa muistitoimintojen heikkenemistä, lääkehoidon lopettamisen jälkeistä ahdistuksen pahenemista ja riippuvuusongelmia. Nykykäsitteiden mukaan bentsodiatsepiineja voidaan käyttää hoitovasteen nopeuttamiseksi hoidon alkuvaiheessa 4–8 viikon ajan yhdessä masennuslääkityksen kanssa. Bentsodiatsepiinihoidon lopettaminen voi olla vaikeaa, minkä vuoksi hoidon puitteista ja kestosta tulee sopia jo hoidon alussa ja kirjata tämä myös reseptiohjeeseen.

Buspironia potilaille, joilla ei ole aiempaa kokemusta bentsodiatsepiineista. Buspironi on ainut Suomessa käytössä oleva atsapironivalmiste. Cochrane-katsauksen mukaan atsapironit olivat lumetta tehokkaampia yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa, koko atsapironiryhmän NNT oli 4,4 (5). Tutkimuksissa käytetyt buspironiannokset olivat 10–60 mg/vrk; tavallisimmin 10–30 mg. Atsapironien ja bentsodiatsepiinien vertailussa jälkimmäiset olivat niukasti tehokkaampia. Buspironin käyttöä rajoittavat hitaahko 2–6 viikossa ilmenevä

hoitovaikutus sekä rajallinen vaste hoidettaessa aiemmin bentsodiatsepiineja saaneita.

Pregabaliiniinkin liittyy väärinkäytön vaara. Pregabaliini oli meta-analysissä lumetta tehokkaampi yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa, eivätkä tutkimuksen keskeyttäneiden määrät eronneet pregabaliini- ja lumeryhmissä (6). Pregabaliinin ja bentsodiatsepiinien hoitovasteen välillä ei ollut eroa, mutta hoidon keskeyttäneitä oli pregabaliiniryhmässä vähemmän. Pregabaliini on tehokas, kun annos on 150–600 mg/vrk, mutta 300–600 mg:n annosta käytettäessä sillä ei näyttänyt olevan annos-vastesuhdetta (3). Pregabaliinihoidon alkuvaiheessa saattaa esiintyä väsymystä ja heitehuimausta, minkä vuoksi sen käyttö on aloitettava annosta vähitellen suurentamalla. Pregabaliinin lopettamiseen on liittynyt unettomuutta, päänsärkyä, pahoinvointia, ahdistusta ja huimausta, minkä vuoksi käyttö tulisi lopettaa asteittain vähintään viikon kuluessa.

Euroopan lääkeviranomaisen EMA:n ja muun muassa brittiläisiin, pohjoismaisiin ja keski-eurooppalaisiin tutkimuksiin perustuvan systemoidun katsauksen mukaan gabapentinoideiden suuriannoksinen (keskimäärin 500–1 400 mg/vrk), euforiatavoitteinen käyttö on lisääntynyt, ja sen esiintyvyys oli 1,6 % yleisväestössä ja 3–68 % opioideja käyttävien joukossa (7). Euforisoiva vaikutus voi jopa olla pregabaliinin toiseksi yleisin haittavaikutus. Liiallisen käytön riskitekijöitä olivat aiempi päihderiippuvuus sekä psykiatrinen samanaikaissairastavuus, ja liikakäytön mahdollisuus tulisikin ottaa huomioon gabapentinoideja käytettäessä.

Ketiapiiniako ahdistuneisuuteen? Cochrane-katsauksessa tarkasteltiin yksiläke- tai lisähoitona käytetyn toisen polven psykoosilääkkeen tehoa ja turvallisuutta ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa, ja pääosa tutkimuksista käsittelee ketiapiinia (8). Ketapiini oli yksiläkehoitona (50–300 mg:n vuorokausiannos, tavallisimmin noin 150 mg/vrk) lumetta tehokkaampi yleistyneen ahdistuneisuushäiriön oireiden lievittämisessä ja remission saavuttamisessa. Ketapiiniryhmän potilaat keskeyttivät kuitenkin tutkimuksen lumeryhmän potilaita useammin haittaoireiden, kuten sedaation, painonnousun tai neurologisten haittojen vuoksi.

Ketiapiinin teho saattaa olla suunnilleen sama kuin masennuslääkkeiden, mutta sen siedettävyyden oli kuitenkin muita hoitomuotoja heikompi. Hoitoresistentin yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa psykoosilääkkeet eivät ole osoittautuneet tehokkaiksi (9).

Paniikkihäiriön lääkehoito

Paniikkihäiriön lääkehoidon tavoitteena on paniikkikohtausten estäminen sekä julkisten paikkojen pelon (agorafobia) ja siihen liittyvän välttämiskäyttäytymisen lievittäminen. Esimerkiksi masennuslääkkeiden toivotut vaikutukset ilmaantuvat hitaasti, ja kliininen vaste saavutetaan yleensä 4–6 viikon kuluessa. Lääkehoidon purkamiseen on varattava useita viikkoja, jopa kuukausia (10–12).

SSRI-lääkkeet ja venlafaksiini tehokkaita paniikkihäiriönkin hoidossa. SSRI-lääkkeitä (sitalopraami 20–40 mg/vrk, essitalopraami 10–20 mg/vrk, paroksetiini 20–50 mg/vrk, sertraliini 50–150 mg/vrk) suositellaan yleisesti ensisijaisiksi lääkehoidoiksi paniikkihäiriötä sairastaville potilaille, ja niiden tehosta on laajin näyttö (10–12). Venlafaksiinia (75–225 mg/vrk) suositellaan joko ensilinjan lääkkeeksi tai toissijaiseksi SSRI-lääkkeen jälkeen (10–12). Lääkehoidon tulisi kestää 6–12 kuukautta (11,12).

Eri SSRI-valmisteita on tutkittu paniikkihäiriön hoidossa kymmenissä kontrolloiduissa tutkimuksissa, joiden tulokset ovat olleet varsin yhteneviä. Paniikkihäiriön akuuttihoitossa lääkehoidon NNT:n on raportoitu olevan 6 (13). SSRI-lääkkeillä hoidetuista potilaista 55 % saavuttaa remission (ei paniikkikohtauksia) 12 viikossa (14). Eri SSRI-valmisteiden välillä ei ole tutkimuksissa havaittu kliinisesti merkittäviä tehoeroja (12,15).

SSRI-lääkkeiden ja venlafaksiinin välillä ei havaittu eroa vasteen saaneiden, kokonaan toipuneiden tai tutkimuksen keskeyttäneiden potilaiden määrässä (15). SSRI-lääkkeiden ja trisyklisten masennuslääkkeiden teho oli tutkimuksissa yhtä suuri, mutta keskeyttäneiden potilaiden osuus oli SSRI-lääkkeitä käytettäessä (18 %) pienempi kuin trisyklisiä masennuslääkkeitä käytettäessä (36 %), mikä viittaa

Ydinasiat

- ▶ SSRI-lääkkeitä suositellaan ensisijaisesti kaikkien ahdistuneisuushäiriöiden lääkehoidoksi.
- ▶ Venlafaksiinia suositellaan joko ensilinjan lääkkeenä tai SSRI-lääkkeiden jälkeen toissijaisena.
- ▶ Bentsodiatsepiinit ovat tehokkaita, mutta niiden käyttö suositellaan rajattavaksi muutama viikkoon hoidon alkuvaiheessa.
- ▶ Pregabaliinin käytöstä yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa on näyttöä, mutta toisaalta väärinkäytön vaara rajoittaa sen käyttöä.
- ▶ Mikäli lääkehoidolle ei saada havaittavaa vastetta 8–12 viikon kuluessa, tulee harkita hoitolinjausten ja diagnoosin tarkistamista.

SSRI-lääkkeiden parempaan siedettävyyteen (13,15,16).

Lääkehoidon alkuvaiheessa paniikkihäiriöpotilaat ovat erityisen herkkiä saamaan SSRI-lääkkeille ja venlafaksiinille tyypillisiä haittaoireita, ja heidän ahdistuksensa ja paniikkioireensa lisääntyvät. Tämän vuoksi aloitusannokset ovat pieniä ja lääkeannoksia suurennetaan varovaisesti (17). SSRI-lääkkeisiin ja venlafaksiiniin ei liity toleranssin muodostumista, riippuvuutta tai väärinkäyttöongelmia (17). Vaikeimmissa tapauksissa voidaan hoitoa aloitettaessa yhdistää SSRI-lääkkeen tai venlafaksiinin rinnalle bentsodiatsepiini muutaman (2–4) viikon ajaksi, jotta oireet lievenisivät nopeammin (18).

Bentsodiatsepiineja vain hoidon alkuvaiheessa. Bentsodiatsepiineja käytetään yleisesti paniikkihäiriön lääkehoitona, ja niiden tehosta on laaja tutkimusnäyttö (12). Eniten on tutkittu alpratsolaamia ja klonatsepaamia. Kahden lumekontrolloidun ja -vertailun klonatsepaamitutkimuksen mukaan oireettomien potilaiden osuudet olivat 62 % ja 73 % (19). Optimaalinen klonatsepaamiannos oli näissä tutkimuksissa 1–2 mg/vrk. Bentsodiatsepiinien vaikutukset ilmaantuvat nopeasti, yleensä muutamassa päivässä. Psykomotoristen ja kognitiivisten hait-

tojen sekä väärinkäytön vaaran vuoksi bentsodiatsepiineja suositellaan vasta toissijaisina ja hoidon alkuvaiheessa nopeuttamaan esimerkiksi SSRI-lääkityksen vastetta tai vähentämään SSRI-lääkkeiden alkuvaiheen haittoja (10,16).

Bentsodiatsepiinin yhdistäminen masennuslääkkeen rinnalle muutaman viikon ajaksi tuottaakin nopeamman hoitovasteen (12,18). Toisaalta nopeaan alpratsolaamin lopettamiseen liittyy vieroitusoireita, ja osalla potilaista on vaikeuksia lopettaa lyhytaikainenkin alpratsolaamilääkitys. Vieroitusoireena on usein ahdistusta, joka virheellisesti tulkitaan relapsiksi, minkä vuoksi lääkityksen riski jäädä pysyväksi on suuri. Tällöin hoidon tuloksena voi olla iatrogeeninen bentsodiatsepiiniriippuvuus (12). Osassa hoitosuosituksista katsotaan, että bentsodiatsepiineilla ei saavuteta hyviä tuloksia pitkäaikais-hoidossa, eikä niissä siksi suositella bentsodiatsepiinien käyttöä paniikkihäiriön hoidossa (17).

Trisyklisiä masennuslääkkeitä ei ensilinjan hoitona paniikkihäiriöön. Trisyklisiä masennuslääkkeitä suositellaan toissijaisiksi lääkehoidoksi paniikkihäiriötä sairastaville potilaille (10,11,16,17). Trisyklisen masennuslääkkeiden, esimerkiksi klomipramiinin, käyttöä paniikkihäiriöiden hoidossa on tutkittu kymmenissä kontrolloiduissa tutkimuksissa. Hoitovasteen saavuttaminen kestää viikkoja, kuten SSRI-lääkkeitä käytettäessäkin (18).

Trisyklisillä masennuslääkkeillä hoidetuista potilaista 60 %:n on raportoitu saavuttaneen remission 12 viikossa, joten ne ovat teholtaan SSRI-lääkkeiden veroisia. Niihin kuitenkin liittyy enemmän haittavaikutuksia (14). Trisyklisiin masennuslääkkeisiin ei liity toleranssin muodostumista, riippuvuutta tai väärinkäyttö-ongelmia (17). Klomipramiinia (75–225 mg/vrk) tulisi harkita, kun SSRI-lääkkeillä ei saavuteta hoitovastetta (11).

Sosiaalisten tilanteiden pelon lääkehoito

Sosiaalisten tilanteiden pelon hoidosta SSRI-lääkkeillä, venlafaksiinilla ja moklobemidillä on tehty muutamia puolen vuoden mittaisia kontrolloituja tutkimuksia. Lääkehoidon jatkaminen akuuttihoiton jälkeen näyttää lisäävän

hoitoon vastaavien potilaiden osuutta noin puolitoistakertaiseksi, ja lääkehoidon keskeyttäminen johtaa usein oireiden uusimiseen (20). Brittiläinen hoitosuositus vuodelta 2013 neuvoo jatkamaan lääkehoitoa vielä ainakin puoli vuotta, mikäli lääkehoitoon on saatu vaste ensimmäisten kolmen kuukauden aikana. Lääkehoito tulisi lopettaa asteittain ja palauttaa nopeasti entiselleen, mikäli oireet uusiutuvat (17). Neljän SSRI-lääketutkimuksen (kesto keskimäärin 6 kk) perusteella laskettu oireiden uusiutumisen riskisuhde (lääkehoito vs lume) oli 0,39, ja NNT oli 3,6 (21).

SSRI-lääkkeet ensisijaisia sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa. SSRI-lääkkeitä suositellaan ensisijaisiksi lääkehoidoksi sosiaalisten tilanteiden pelkoon, ja niiden tehosta on laajin näyttö (10,11,17). Eri SSRI-valmisteita on tutkittu lukuisissa (yli 20) lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, ja raportoidut hoitotulokset ovat varsin yhteneviä. Vähäisintä tutkimustieto on fluoksetiin ja sitalopraamin osalta.

Kliinisen hoitovasteen saavuttamisen todennäköisyyden verrattaessa SSRI-lääkkeitä lumeseen on laskettu olevan yli puolitoistakertainen (riskisuhde 1,69) (20). Vasteen saavuttamisen kerroinsuhteet SSRI-lääkkeillä verrattuna lumeseen puolestaan vaihtelivat fluoksetiin 1,98:sta paroksetiin 3,14:ään (22). Kolmenkymmenen yhden lumekontrolloidun tutkimuksen perusteella laskettu SSRI-lääkkeiden yhteinen vaikutuskoko oli 0,44. (23). Kun 14 lumevertaillun tutkimuksen vaikutuskoot eri SSRI-lääkkeille laskettiin, vaikutuskoissa näytti olevan hieman eroja: paroksetiin vaikutuskoko oli 0,53, fluvoksamiinin 0,58 ja sertraliinin 0,35 (24). Erään tutkimuksen mukaan fluoksetiini (20–60 mg/vrk) ei eronnut lumeesta, mutta toisessa tutkimuksessa se vähensi oireita lumetta enemmän (25,26).

SSRI-lääkkeiden NNH sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa oli 14,9 (20). Fluvoksamiini- ja paroksetiiniryhmissä oli eniten hoidon keskeyttämisistä haittavaikutusten vuoksi (20).

Venlafaksiini tehoaa sosiaalisten tilanteiden pelkoon. Venlafaksiinia suositellaan joko ensilinjan tai toissijaiseksi lääkehoidoksi sosiaalisten tilanteiden pelkoon, ja sen tehosta on saatu vakuuttava näyttö (10,11,17). Kliinisen

TAULUKKO 1. Eri ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa tutkimusnäytön perusteella käytettäviä lääkkeitä. Masennuslääkkeet.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö	Paniikkihäiriö	Sosiaalisten tilanteiden pelko	Huomattavaa
Vankka tutkimusnäyttö Agomelatiini Duloksetiini Essitalopraami Fluoksetiini Paroksetiini Sertraliini Venlafaksiini	Vankka tutkimusnäyttö SSRI-lääkkeet Venlafaksiini	Vankka tutkimusnäyttö SSRI-lääkkeet Venlafaksiini Vankka tutkimusnäyttö	Muiden masennuslääkkeiden tehosta ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa ei ole riittävää näyttöä.
	Vankka tutkimusnäyttö Trisyklinen masennuslääke, klomipramiini		Trisyklisiä masennuslääkkeitä suositellaan haittaoireiden vuoksi vasta toissijaisiksi lääkehoidoiksi paniikkihäiriötä sairastaville potilaille.
		Vankka tutkimusnäyttö Moklobemidi	Moklobemidi on tehokas sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa, mutta vaikutuskoko näyttää hieman pienemmältä kuin SSRI-lääkkeitä käytettäessä.

vasteen todennäköisyyden lumelääkitykseen verrattuna on laskettu olevan puolitoistakermainen (riskisuhde 1,59) ja viiden lumekontrolloidun venlafaksiinitutkimuksen mukaan hoitovasteen saamisen kerroinsuhteen 2,42 (20,22). Näissä tutkimuksissa venlafaksiinin vaikutuskoko oli sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa 0,45, joten teho on suunnilleen sama kuin SSRI-lääkkeiden (27). Kahden suoran lumekontrolloidun venlafaksiinin ja paroksetiinin vertailun mukaan näiden lääkkeiden teho ei eronnut toisistaan (28,29).

Venlafaksiinin NNH sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa oli 10,1 (20). Brittiläinen hoitosuositus varoittaaakin erityisesti venlafaksiiniin liittyvästä lopetusoireyhtymästä (17).

Moklobemidi lähes yhtä tehokas kuin SSRI-lääkkeet. Moklobemidiä on tutkittu sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa kuudessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (30–35). Tuloksissa on jonkin verran hajontaa, ja vaikutuskoot vaihtelevat eri tutkimuksissa ja eri annoksia käytettäessä (36).

Kuudentoista viikon tutkimuksessa (keskimääräinen annos 581 mg/vrk) 82 % moklobemidillä hoidetuista potilaista oli tutkimuksen lopussa lähes oireettomia, lumeella hoidetuista 43 % (30). Ero lumeeseen ilmeni kahdeksannesta hoitoviikosta alkaen (30). Moklobemidi-

hoidolla vasteen saaneiden osuutta tässä tutkimuksessa voidaan pitää hämmästyttävän suurena, eikä yhtä hyviä tuloksia ole saavutettu myöhemmissä tutkimuksissa.

Suuressa kansainvälisessä 578 potilaan 12 viikkoa kestäneessä monikeskustutkimuksessa moklobemidiannos 600 mg/vrk oli lumetta tehokkaampi kaikkien vastemittareiden mukaan, mutta pienempi annos 300 mg/vrk ei ollut. Tutkijat päättelivät, että moklobemidillä olisi sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa annosvastesuhde. Haittavaikutukset eivät unettomuutta lukuun ottamatta eronneet lumelääkityksestä (31).

Kun 523 sosiaalisten tilanteiden pelosta kärsivää potilasta satunnaistettiin viiteen annosryhmään (75–900 mg/vrk), eivät vasteen saaneiden potilaiden osuudet eronneet 12 viikon tutkimuksen lopussa eri moklobemidiannosten ja lumeen välillä (32). Unettomuuden esiintyminen oli yleisempää lääkehoitoryhmissä, ja se vaikutti riippuvan annoksesta.

Kun moklobemidiannosta oli mahdollista säädellä (450–750 mg/vrk), todettiin tutkimuksen lopussa moklobemidiryhmäläisistä 43 %:n ja lumeryhmäläisistä 31 %:n hyötynneen hoidosta. Moklobemidiä saaneet potilaat raportoivat lumetta saaneita useammin unettomuutta, heikotusta ja pahoinvointia (35).

TAULUKKO 2. Eri ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa tutkimusnäytön perusteella käytettäviä lääkkeitä. Muut kuin massenuslääkkeet.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö	Paniikkihäiriö	Sosiaalisten tilanteiden pelko	Huomattavaa
Vankka tutkimusnäyttö Bentsodiatsepiinit	Vankka tutkimusnäyttö Bentsodiatsepiinit	Vankka tutkimusnäyttö Klonatsepaami Alpratsolaami Muita bentsodiatsepiineja ei ole tutkittu.	Bentsodiatsepiinit eivät sovellu ahdistuneisuushäiriöiden pitkäaikaishoidoksi edellä mainituissa tutkimuksissa todettujen haittojen ja käyttöön liittyvän riippuvuusrisin vuoksi.
Vankka tutkimusnäyttö Buspironi			Buspironi on teholtaan bentsodiatsepiineja heikompi, ja tehoero muihin aktiivihoitoihin on epäselvä, joten buspironia ei voida pitää yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ensisijaisena lääkityksenä. Eniten buspironista voivat hyötyä potilaat, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet bentsodiatsepiineja.
Vankka tutkimusnäyttö Pregabaliini		Pregabaliini (600 mg/vrk) Kahdessa kontrolloidussa tutkimuksessa suurin käytetyistä pregabaliiniannoksista (600 mg/vrk) oli tehokas, muut annokset eivät.	Jos potilaan taustatiedoissa on päihdyttävien aineiden väärinkäyttöä, on noudatettava varovaisuutta. Näitä potilaita on seurattava pregabaliinin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden oireiden varalta. Toleranssin kehittymistä, annoksen suurentamista ja lääkähakuista käyttäytymistä on raportoitu.
Vankka tutkimusnäyttö Ketiapiini	Toisen polven psykoosilääkkeiden käytöstä paniikkihäiriön hoidossa ei ole riittävä tutkimusnäyttöä.	Toisen polven psykoosilääkkeiden käytöstä sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa ei ole riittävä tutkimusnäyttöä.	Ketiapiini osoittautui tehokkaaksi yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa, mutta haittaoireet rajaavat sen käytön toissijaiseksi lääkitykseksi. Hoitoresistentin yleistyneen ahdistuneisuushäiriön yhteydessä toisen polven psykoosilääkkeet eivät ole olleet tehokkaita.

Neljän lumekontrolloidun moklobemiditutkimuksen yhteiseksi vaikutuskooksi laskettiin 0,30 (36). Tuoremman tutkimuksen mukaan vaikutuskoko olisi vielä vaatimattomampi, 0,23 (27). Vaikutuskoko jäänee siis pienemmäksi kuin SSRI-lääkehoidon yhteydessä (36).

Klonatsepaami ja alpratsolaami vaikuttavat tehokkailta. Bentsodiatsepiineista on sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa tutkittu kontrolloidusti klonatsepaamia ja alpratsolaamia. Seitsemänkymmenenviiden potilaan kymmenen viikkoa kestäneessä klonatsepaamitutkimuksessa keskimääräinen annos oli tutkimuksen lopussa 2,4 mg/vrk, ja 78 % lääkeryhmän potilaista ja 20 % lumeryhmän potilaista hyötyi hoidosta. Huimausta esiintyi enemmän lääkettä kuin lumeryhmässä (37). Tämän tutkimuksen perusteella klonatsepaamin vaikutuskooksi laskettiin 0,97 (36).

Kun alpratsolaamia, feneltsiiniä, lumetta ja kognitiivis-behavioraalista psykoterapiaa ver-

rattiin 65 potilaan 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, keskimääräinen alpratsolaamiannos tutkimuksen lopussa oli 4,2 mg/vrk. Alpratsolaamiryhmässä vasteen saavutti 38 % potilaista, feneltsiiniryhmässä 69 %, kognitiivis-behavioraalista psykoterapiaa saaneista 24 % ja lumeryhmässä 20 %. Lääkeryhmien tulokset erosivat tilastollisesti merkitsevästi lumeryhmän tuloksista (38). Tämän tutkimuksen perusteella alpratsolaamin vaikutuskooksi laskettiin 0,49 (23).

Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyy väsymystä, psykomotorista ja kognitiivista heikkenemistä, yhteisvaikutuksia esimerkiksi alkoholin kanssa sekä väärinkäytön vaara. Niitä ei suositella ensilinjan hoidoksi sosiaalisten tilanteiden pelkoonkaan.

Pregabaliini saattaa tehotta sosiaalisten tilanteiden pelkoonkin. Pregabaliinia on tutkittu myös sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa, vaikka se ei Suomessa olekaan lääkkeen virallinen käyttöaihe.

Kymmenen viikon tutkimuksessa satunnaistettiin 135 potilasta saamaan pregabaliinia 150 mg/vrk, pregabaliinia 600 mg/vrk tai lumentta (39). Hoitovasteen sai 42,6 % pregabaliinia 600 mg/vrk saaneista, 21,4 % pregabaliinia 150 mg/vrk saaneista ja 21,7 % lumeryhmäläisistä, eli ero oli tilastollisesti merkitsevä vain suuremman pregabaliiniannoksen ja lumeen välillä. Toisaalta suurempi pregabaliiniannos aiheutti väsymystä ja huimausta (39). Lume-kontrolloidussa kymmenen viikkoa kestäneessä 329 potilaan tutkimuksessa pregabaliiniannokset olivat 300 mg/vrk, 450 mg/vrk tai 600 mg/vrk (40). Hoitovasteen potilaista saavutti vastavasti 26,3 %, 31,8 % ja 52,5 %, lumeryhmäläisistä 24,7 %. Annoksista siis vain 600 mg/vrk erosi lumentta. Lääkeryhmissä ilmeni väsymystä (NNH 3), huimausta, epänormaalia ajattelua, suun kuivumista, painonnousua ja pahoinvointia (40).

Edellä mainitun 135 potilaan tutkimuksen perusteella pregabaliinin vaikutuskooksi saatiin vain 0,05 (kaikki annokset) (27,39). Myös annoksen 600 mg/vrk vaikutuskoko oli pieni, 0,17 (27).

Atenololi ei liene tehokas sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa. Kahden tutki-

muksen perusteella atenololin vaikutuskooksi sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa laskettiin vain 0,10 ja yhden tutkimuksen perusteella vain 0,08, joten vaikutuskoko on olematon eikä atenololia voida suositella sosiaalisten tilanteiden pelon lääkehoidoksi (23,36).

Tutkimusnäyttöön perustuva yhteenvedo eri ahdistuneisuushäiriöiden lääkehoidosta esitetään **TAULUKOISSA 1 ja 2**.

Lopuksi

Ahdistuneisuushäiriöiden tunnistaminen ja hyvä, tutkimusnäyttöön perustuva hoito ovat tärkeitä, koska niiden avulla voidaan vähentää kärsimystä ja toimintakyvyn heikkenemistä. Lääkehoidot lievittävät usein merkittävästi eri ahdistuneisuushäiriöistä kärsivien potilaiden oireita ja parantavat siten elämänlaatua. Ne ovat kuitenkin lähtökohtaisesti vain oireenmukaisia hoitoja, ja oireet palaavat usein lääkähoidon lopettamisen jälkeen. Psykoterapian ja lääkehoidojen yhdistäminen tuottaa ahdistuneisuushäiriöissäkin usein parhaan lopputuloksen. ■

ESA LEINONEN, LT, professori, ylilääkäri

Tampereen yliopisto, lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta ja TAYS toimialue 5 (psykiatria)

MERJA VIIKKI, LT, psykiatrian dosentti, kliininen opettaja, psykiatrian erikoislääkäri

Tampereen yliopisto, lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta ja Tampereen kaupungin psykiatrian poliklinikka

HANNU KOPONEN, LT, professori, ylilääkäri

Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala, psykiatrian toimiala

SIDONNAISUUDET

Esa Leinonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Servier, Pfizer, Lundbeck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Otsuka)

Merja Viikki: Apuraha (Eisai, Lundbeck, Minerva), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lilly, Lundbeck, Orion Pharma, Servier), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Leiras Takeda, Lundbeck, Sunovion), muut sidonnaisuudet (Lundbeck)

Hannu Koponen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Psykiatriyhdistys, koulutustoimikunnan jäsen; luento: Professio, Oy Eli Lilly Finland Ab, Oy H. Lundbeck Ab)

SUMMARY

Effective drug treatment in anxiety disorders

Anxiety disorders are prevalent and cause remarkable burden in the population. Early recognition and effective evidence-based treatments are crucial in relieving the suffering and improving the quality of life in these patients. According to randomized clinical trials and meta-analyses, some drug treatments such as SSRIs and venlafaxine can reduce symptoms in several indications of anxiety disorders with moderate effect size. Combining psychotherapy, e.g. cognitive behavioral psychotherapy with medication, however, often gives the best treatment results. In this review we focus on the evidence of efficacy with different drug treatments in three anxiety disorders: generalized anxiety disorder, panic disorder and social anxiety disorder.

KIRJALLISUUTTA

1. Maier W, Buller R, Philipp M, ym. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord* 1988;14:61–8.
2. Baldwin D, Woods R, Lawson R, ym. Efficacy of drug treatment for generalized anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342. DOI: 10.1136/bmj.d1199.
3. Baldwin DS, den Boer J, Lyndon G, ym. Efficacy and safety of pregabalin in generalized anxiety disorder: a critical review of the literature. *J Psychopharmacol* 2015; 29:1047–60.
4. Gale C, Millichamp J. Generalized anxiety disorder. *Clin Evidence* 2011;10:1002.
5. Chessick CA, Allen MH, Thase M, ym. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. DOI: 10.1002/14651858.CD006115.
6. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, ym. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Psychopharmacol* 2017;32:49–55.
7. Evoy KE, Morrison MM, Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs* 2017;77:403–26.
8. Depping AM, Komossa K, Kissling W, ym. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 DOI: 10.1002/14651858.CD008120.pub2.
9. Lalonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:326–33.
10. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, ym. Evidence – based pharmacological treatment on anxiety disorders, post – traumatic stress disorder and obsessive – compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28:403–39.
11. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, ym. The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:363–73.
12. Stein MB, Goin MK, Pollack MH, ym. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. 2. painos. Arlington: American Psychiatric Association (APA) 2010.
13. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines team for panic disorder and agoraphobia. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Aust N Zeal J Psychiatry* 2003;37:641–56.
14. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:163–7.
15. Bighelli I, Trespici C, Castellazzi M, ym. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. DOI 10.1002/14651858.C0011567.pub2.
16. Katzman MA, Bleau P, Blier P, ym. Canadian anxiety guidelines initiative group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14(Suppl 1):1–83.
17. Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guideline. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011.
18. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, ym. WFSBP task force on mental disorders in primary care and WFSBP task force on anxiety disorders, OCD and PTSD: guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16:77–84.
19. Nardi AE, Perna G. Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders: an update. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21:131–42.
20. Ipser JC, Kariuki CM, Stein DJ. Pharmacotherapy for social anxiety disorder: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2008;8:235–57.
21. Donovan MR, Glue P, Kolluri S, ym. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2010;123:9–16.
22. Canton J, Scott KM, Glue P. Optimal treatment on social phobia: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiat Dis Treat* 2012;8:203–15.
23. Curtiss J, Andrews L, Davis M, ym. A meta-analysis of pharmacotherapy for social anxiety disorder: an examination of efficacy, moderators, and mediators. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:243–51.
24. Hedges DW, Brown BL, Shwalb DA, ym. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in adult social anxiety disorder: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychopharmacol* 2007;21:102–11.
25. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, ym. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Pharmacol* 2002;3:257–62.
26. Davidson JRT, Foa EB, Huppert JD. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;10:1005–13.
27. Davis ML, Smits JA, Hofmann SG. Update on the efficacy of pharmacotherapy for social anxiety disorder: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2281–91.
28. Allgulander C, Mangano R, Zhang J, ym. Efficacy of venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled parallel-group comparison with paroxetine. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:387–96.
29. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs. placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:190–8.
30. Versiani M, Nardi AE, Figueira I. Pharmacotherapy of social phobia: a controlled study with moclobemide and phenelzine. *Brit J Psychiatry* 1992;161:353–60.
31. Katschnig H, Stein MB, Buller R. Moclobemide in social phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247: 71–80.
32. Noyes R, Moroz G, Davidson J, ym. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:247–54.
33. Schneier FR, Goetz D, Campeas R, ym. A placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry* 1998;172:70–7.
34. Oosterbaan DB, van Balkom AJLM, Spinhoven P, ym. Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Clin Psychol Psychother* 2001;8:263–73.
35. Stein DJ, Cameron A, Amrein R, ym. Moclobemide is effective and well-tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:161–70.
36. Blanco C, Raza MS, Schneier FR, ym. The evidence-based pharmacological treatment of social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:427–42.
37. Davidson JR, Potts N, Richichi E, ym. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:422–8.
38. Gelernter CS, Uhde TW, Cimbolic P, ym. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:938–45.
39. Pande AC, Feltner, DE, Jefferson JW, ym. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: A placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:141–9.
40. Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizere E, ym. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:213–20.