Tampereen yliopisto

Sanni Luoranen

SSRI-LÄÄKKEIDEN YHTEYS AKUUTIN KORONAARISYNDROOMAN HOITOLINJAAN JA ENNUSTEESEEN

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen opinnäytetyö
11/2023

TIIVISTELMÄ

Sanni Luoranen: SSRI-lääkkeiden yhteys akuutin koronaarisyndrooman hoitolinjaan ja ennusteeseen
Syventävien opintojen opinnäytetyö
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
11/2023

Sydän- ja verisuonitaudit ovat sekä Suomessa että maailmanlaajuisesti merkittävä kuolinsyy. Suomen sydän- ja verisuonitautikuolemista jopa puolet aiheutuu iskeemisestä sydänsairaudesta. Iskeemisen sydänsairauden taustalla on useimmiten sepelvaltimotauti ja sen akuutti muoto, jossa ahtautunut sepelvaltimo aiheuttaa hapenpuutetta sydänlihaskudokselle. Sydän- ja verisuonitauteihin sairastuu usein samat yksilöt, joilla todetaan myös mielenterveyden häiriöitä. Sepelvaltimotaudin vuoksi sairaalahoidetuista jopa 17–27 %:lla on havaittu olevan samanaikainen masennus. Psykiatrisista sairauksista erityisesti masennuksella on havaittu olevan monitekijäinen yhteys sydän- ja verisuonisairastavuuteen.

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa tarkastellaan psykiatristen sairauksien hoidossa käytettävien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) käytön yhteyttä ennusteeseen ja hoitolinjauksiin potilailla, joita on hoidettu akuutin koronaarisyndrooman vuoksi. Tutkimuksen tavoitteena on antaa lisätietoa SSRI-lääkkeiden käytön vaikutuksista sepelvaltimotaudin ennusteeseen. Sekä SSRI-lääkkeiden käyttö, että sepelvaltimotauti ovat yleisiä suomalaisessa väestössä, mutta tutkimustietoa SSRI-lääkkeiden yhteydestä sydän- ja verisuonitautien ennusteeseen on vähän.

Tutkimuksen aineisto koostuu vuosina 2007–2018 TAYS Sydänsairaalassa akuutin sepelvaltimotaudin vuoksi invasiivisesti diagnosoiduista ja hoidetuista potilaista (n = 10 314). Tutkimuksen aineistona hyödynnetään MADDEC-tietokantaa, jota on täydennetty tutkijalähtöisesti PSHP:n potilasjärjestelmä Uranuksen avulla.

Tutkimusaineistossa oli yhteensä 269 SSRI-lääkettä käyttänyttä potilasta. Tutkimuksessa havaittiin SSRI-lääkkeitä käyttävillä olevan muita useammin lievä sepelvaltimotauti (ei merkittäviä ahtaumia: 20,1 % vs. 11,4 %, $p < 0,001$). Myös ACS-tyyppi oli lääkkeitä käyttävillä lievempi (UAP: 25,3 % vs. 18,5 %, $p = 0,002$). SSRI-lääkkeitä käyttävillä valittiin muita useammin konservatiivinen hoitolinja (35,7 % vs. 23,6 %, $p < 0,001$). Tutkimuksessa ei voitu pienen otannan vuoksi luotettavasti arvioida SSRI-lääkityksen yhteyttä DNR-päätökseen tai palliatiiviseen hoitolinjaan.

Yhteenvetona SSRI-lääkityksen havaittiin olevan yhteydessä sekä lievempään sepelvaltimotautiin, että lievempään ACS-tyyppiin. Sairauden lievempi vaikeusaste on merkittävä tekijä konservatiivisen hoitolinjan valinnassa.

Avainsanat: SSRI-lääkkeet, akuutti koronaarisyndrooma, operatiivinen hoito

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 Johdanto ... 1

1.1 Akuutti koronaarisyndrooma ... 1

1.1.1 Vakaaoireinen sepelvaltimotauti ... 1

1.1.2 Iskeeminen kardiomyopatia ... 3

1.2 SSRI-lääkitys ... 3

1.2.1 Depressio ja somaattiset sairaudet ... 4

1.2.2 SSRI-lääkkeet ja QT-aika ... 5

1.2.3 SSRI-lääkkeet ja akuutti koronaarisyndrooma ... 6

1.2.4 Psykiatrinen sairastavuus hoitolinjausten valinnassa ... 7

1.3 Tutkimuksen tavoitteet ... 7

2 Aineisto ja menetelmät ... 8

2.1 Tiedonkeruu ... 8

2.2 Tutkimusjoukko ... 8

2.3 Tilastoanalyysi ... 9

3 Tulokset ... 9

3.1 Tutkimusjoukon tunnuspiirteet ... 9

3.2. SSRI-lääkitys ja sepelvaltimotauti ... 11

3.3 Operatiivinen ja konservatiivinen hoito ... 13

3.4 DNR ja palliatiivinen hoitopäätös ... 13

4 Pohdinta ... 14

5 Lähteet ... 16

1 JOHDANTO

Sydän- ja verisuonitaudit tappavat maailmalla vuosittain noin 17 miljoonaa henkilöä ja tämä tautiryhmä on maailmanlaajuisesti johtava kuolinsyy. Suomessa sydän- ja verisuonitaudit aiheuttivat vuonna 2021 yhteensä 18 789 kuolemaa eli 33 % kaikista kuolemista, ja näistä 8762 tapauksessa (15 % kaikista kuolemista) peruskuolinsyynä oli iskeeminen sydänsairaus.[1,2] Sepelvaltimotaudissa sydänlihakselle verta kuljettavat sepelvaltimot ahtautuvat ja voivat taudin edetessä tai akuutin koronaarisyndrooman yhteydessä johtaa iskeemiseen sydänsairauteen[3].

1.1 Akuutti koronaarisyndrooma

Akuutissa koronaarisyndroomassa eli sepelvaltimotautikohtauksessa sepelvaltimoiden äkillinen ahtautuminen tai tukkiutuminen aiheuttaa sydänlihaksen hapenpuutetta, mikä johtaa tyypillisiin oireisiin, kuten puristavaan rintakipuun ja hengenahdistukseen. Akuutiksi koronaarisyndroomaksi (ACS) luokitellaan epästabiili angina pectoris (UAP), sydäninfarkti ilman ST-nousuja (NSTEMI) ja sydäninfarkti, jossa EKG:ssa ilmenee ST-tason nousuja (STEMI). Yleisimmin akuuttiin koronaarisyndroomaan johtaa sepelvaltimoon kehittyvä trombi, joka saa alkunsa ateroskleroottisen plakin repeämisestä suonen seinämästä. ST-nousuinfarktissa eli STEMI:ssä trombi tukkii sepelvaltimon kokonaan ja NSTEMI:ssä joko vain osittain tai kokonaan niin, että tukos liukenee itsestään hetken kuluttua. Sekä STEMI:ssä että NSTEMI:ssä hapenpuute aiheuttaa vaurioita sydänlihassoluille, kun taas UAP:ssä soluvaurioita ei yleensä kehity trombin ollessa joko kooltaan pieni tai sen liuetessa nopeasti itsestään.[3,4] Sydänlihaksen hapenpuute voi ilman plakin repeytymisestä johtuvaa äkillistä sepelvaltimoahtaumaa johtua myös esimerkiksi sepelvaltimoiden spasmista, hypotensiosta, takykardiasta tai hengitysvajeesta[5].

Sepelvaltimotauti lisää sydänäkkikuoleman riskiä 2–4-kertaiseksi ja sydänäkkikuolemista 80 % liittyy sepelvaltimotautiin. Sepelvaltimotaudista ja etenkin akuutista koronaarisyndroomasta johtuva sydänlihaksen hapenpuute ja sydänlihassolujen vaurioituminen voivat aiheuttaa menehtymiseen johtavia vakavia kammioperäisiä rytmihäiriöitä, kuten kammiotakykardia (VT) ja kammiovärinä (VF). Kaikista sepelvaltimotautiin liittyvistä kuolemista lähes puolet tapahtuu pian akuutin koronaarisyndrooman jälkeen.[6–8]

1.1.1 Vakaaoireinen sepelvaltimotauti

Vakaaoireinen sepelvaltimotauti tarkoittaa tilaa, jossa koronaarivaltimoiden ateroskleroosi voi aiheuttaa potilaalle subjektiivisia oireita, mutta EKG:ssä ei ilmene iskeemisiä muutoksia. Stabiilin taudin erottaa akuutista koronaarisyndroomasta nimenomaan EKG-muutosten sekä sydänmerkkiainepäästöjen puute.[9,10] Vakaaoireinen tauti voi akutisoitua yllättäen, minkä vuoksi

stabiilin sepelvaltimotaudin käsitettä kohtaan on esitetty myös kritiikkiä[11]. Kuvantamalla todettua, mutta oireetonta sepelvaltimotautia kutsutaan sepelvaltioiden ateroskleroosiksi. Kroonisen sepelvaltimo-oireyhtymän käsite kattaa kaikki edellä mainitut ja lisäksi ACS:n jälkitilan[9]. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen FinTerveys-tutkimuksessa vuonna 2017 täysi-ikäisistä suomalaismiehistä 14,3 % (95 % luottamusväli 12,8–15,8 %) ja -naisista 7,1 % (95 % luottamusväli 6,1–8,3 %) sairasti kroonista sepelvaltimotautia. Yli 65-vuotiaista miehistä sairastavien osuus oli jo 18,1 % (95 % luottamusväli 15,7–20,8 %) ja naisista 12,4 % (95 % luottamusväli 10,6–14,5 %).[12]

Sepelvaltimotauti oireilee tyypillisesti rasituksessa ilmenevällä rintakivulla, joka helpottaa nopeasti levolla tai nitrolääkkeellä. Kipu paikantuu rintakehä keskiosaan ja voi tuntua puristavana tai esimerkiksi painon tunteena rinnalla. Tyypillinen angina pectoris -rintakipu voi myös säteillä kaulalle, lapojen väliin, yläraajoihin tai ylävatsalle.[10] Kaikilla sepelvaltimotauti ei oireile rintakivulla, vaan oirekuvaan voi kuulua esimerkiksi hengenahdistusta, pahoinvointia, närästystä, suorituskyvyn laskua tai epämukavaa tunnetta rintakehällä[9]. Erityisesti naispotilailla oirekuva voi olla vaihteleva ja poiketa suurestikin tyypillisestä rintakivusta[13].

Korkea ikä, miessukupuoli ja perintötekijät ovat sepelvaltimotaudin riskiä lisääviä tekijöitä, joihin yksilö ei voi itse vaikuttaa. Naisilla sepelvaltimotauti alkaa tyypillisesti myöhäisemmällä iällä kuin miehillä. Riskitekijöitä, joihin yksilö voi itse vaikuttaa, on useampia. Tupakointi 2–3-kertaistaa riskin kuolla valtimosairauksiin ja jo yhden savukkeen polttaminen päivittäin lisää sepelvaltimotautiin sairastumisen riskiä lähes 40 %. Dyslipidemiat lisäävät merkittävästi sepelvaltimotaudin riskiä ja korkea LDL-pitoisuus onkin merkittävin yksittäinen riskitekijä. Dyslipidemioiden lisäksi muutkin metaboliseen oireyhtymään liittyvät tekijät, kuten insuliiniresistenssi, diabetes, ylipaino ja kohonnut verenpaine lisäävät valtimosairauksien riskiä.[3,9,10] Yksilötasolla valtimotaudin riskiä voi näiden tekijöiden pohjalta arvioida FINRISKI-laskurin avulla[14]. Psyykkinen kuormittuneisuus ja masennus ovat myös tunnettuja sepelvaltimotaudin riskitekijöitä[9]. Masennuksen ja sydän- ja verisuonitautien välistä yhteyttä on ajateltu selittävän muun muassa geeniperimä, autonomisen hermoston säätelyhäiriöt, elimistön inflammaatiotila ja ympäristötekijät[15]. Yksi mahdollinen tekijä tämän yhteyden taustalla on myös alkoholinkäyttö. Runsas alkoholinkäyttö altistaa sekä masennukselle, että valtimosairastavuudelle.[3,16] Kohtuullisesti alkoholia käyttävillä on kuitenkin havaittu olevan pienempi sepelvaltimotapahtumien riski verrattuna alkoholinkäytöstä täysin pidättäytyviin[3].

Sepelvaltimotaudin hoidossa ennusteen kannalta oleellista on pyrkiä estämään taudin etenemistä ja akuutin koronaarisyndrooman kehittymistä. Elämäntapaohjaus on tärkeää esimerkiksi painon pudottamisen ja tupakoinnin lopettamisen onnistumiseksi. Ruokavalion muuttaminen terveellisemmäksi on oleellinen osa hyperlipidemioiden hoitoa lääkehoidon lisäksi. Lääkehoito voidaan jakaa ennustetta parantavaan ja oireita lievittävään lääkehoitoon. Ennusteeseen vaikuttavia lääkkeitä sepelvaltimotaudissa ovat statiinit ja asetyylisalisyylihappo (ASA), sekä etenkin sydämen systolista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla myös angiotensiinikonvertaasin

estäjät (ACE:n estäjät). Oireita lievittävään lääkitykseen kuuluvat beetasalpaajat, sykettä hidastavat kalsiumkanavan salpaajat ja nitraatit, joita on saatavilla sekä pitkävaikutteisena, että kohtauslääkkeenä käytettävinä nopeavaikutteisina valmisteina. Beeta- ja kalsiumsalpaajilla on verenpaineen alentamisen myötä myös suotuisa vaikutus sairauden etenemisen hidastamiseen.[3,9,10] Sepelvaltimotaudin operatiivinen hoito voidaan toteuttaa joko verisuoniteitse ahtautuneen suonen pallolaajennuksella tai kirurgisesti sepelvaltimon ohitusleikkauksella. Pallolaajennuksen yhteydessä sepelvaltimoon voidaan asentaa stentti, joka pitää suonen pelkkää pallolaajennusta paremmin avoinna.[10]

1.1.2 Iskeeminen kardiomyopatia

Kroonisessa sepelvaltimo-oireyhtymässä sepelvaltimoiden ahtautuminen johtaa edetessään hitaasti kehittyvään iskeemiseen sydänlihasvaurioon. Vaurioon liittyy sekä myofibroosia eli sydänlihaskudoksen fibrotisoitumista, että iskeemistä kardiomyopatiaa eli fibroosialuetta ympäröivien sydänlihassolujen kompensatorista hypertrofiaa[3,17]. Akuutti koronaarisyndrooma johtaa samankaltaiseen iskeemiseen vaurioon sydänlihaksessa, joskin vaurion kehittyminen on nopeampaa ja sidekudoksinen arpi voi muodostua tarkkarajaisemmalle alueelle. [3,17] Krooninen sepelvaltimo-oireyhtymä ja akuutti koronaarisyndrooma ovat verenpainetaudin ja erilaisten sydänläppävikojen ohella yleisimpiä sydämen vajaatoiminnan syitä: yhteensä nämä kattavat 80–90 % tapauksista. Sepelvaltimotauti voi aiheuttaa sekä sydämen systolista, että diastolista vajaatoimintaa.[18,19]

1.2 SSRI-lääkitys

SSRI-lääkkeitä eli selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä käytetään ensisijaisesti depression ja erilaisten ahdistuneisuushäiriöiden, kuten pakko-oireisen häiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa. Kaikki SSRI-ryhmän lääkeaineet estävät synapsiin vapautuneen serotoniinin takaisinottoa estämällä 5-HT-transportterin toiminta hermosolujen solukalvolla. SSRI-ryhmään kuuluvia lääkeaineita ovat esimerkiksi sertraliini, sitalopraami, essitalopraami ja fluoksetiini.[20]

SSRI-lääkkeillä on elimistössä myös muita vaikutuksia kuin serotoniinitransportterin toiminnan esto hermosoluissa. SSRI-lääkkeiden, ja niistä erityisesti sitalopraamin, tiedetään vähentävän trombosyyttien aktivaatiota ja aggregaatiota[21]. Trombosyyteissä on biokemiallisesti samankaltaisia rakenteita kuin keskushermoston serotonergisissä neuroneissa, minkä vuoksi SSRI-lääkkeet estävät serotoniinin takaisinottoa myös niissä[22]. Kaikki mekanismit, joilla trombosyyteissä oleva serotoniini vaikuttaa trombosyyttien aktivaatioon ja aggregaatioon eivät ole vielä täysin selvillä. Yhdeksi mekanismiksi on esitetty trombosyyttien serotoniinin osallistuvan hyytymiskaskadissa tarvittavan tromboksaani A2:n vapautumiseen trombosyyteistä.[22,23] Pitkittynyt SSRI-lääkkeiden

käyttö vähentää serotoniinin määrää trombosyyteissä, jolloin myös tromboksaanin vapautuminen vähenee hyytymiskaskadin aktivoituessa ja näin veren hyytyminen hidastuu[22]. Hyytymiskaskadiin vaikuttamista suurempi merkitys veren hyytymiseen on vasodilaation ja -konstriktion säätely trombosyyttiaggregaatioon johtaneen verisuonivaurion lähistöllä[22,24]. Trombosyyteistä vapautuva serotoniini lisää vaurioalueen vasokonstriktiota. SSRI-lääkkeiden vaikuttaessa trombosyyteissä on vähemmän serotoniinia, joka hyytymiskaskadin aktivoituessa pääsee vapautumaan. Tällöin serotoniinin vasokontriktoiva vaikutus on vähäinen ja dilatoitunut suoni heikentää veren hyytymistä vauriokohdassa.[24] ACS-potilailla verisuoniseinämän vaurio aiheuttaa hyytymisreaktion ja suonen tukkiutumisen. SSRI-lääkkeiden aiheuttama hyytymiskaskadin aktivaation hidastuminen ja verisuonen seinämän dilataatio ovat mahdollisesti ACS-potilaiden ennusteeseen suotuisasti vaikuttavia tekijöitä[21,25].

SSRI-lääkkeiden vaikutus hyytymisjärjestelmään on syytä huomioida etenkin yhteiskäytössä muiden antitromboottisten lääkkeiden kanssa[20]. Antitromboottisten lääkkeiden lisäksi erityisesti monet CYP2D6-entsyymin vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet aiheuttavat merkittäviä interaktioita SSRI-lääkkeiden kanssa[20,21]. CYP2D6 eli sytokromi P450 2D6 on yksi maksan lääkeainemetaboliaa indusoivista entsyymeistä, jonka aktiivisuutta monet lääkeaineet voivat joko lisätä tai inhiboida. Entsyymiaktiivisuuden muutos vaikuttaa muiden saman reitin kautta metaboloituvien lääkeaineiden metabolianopeuteen, jolloin lääkeaineiden pitoisuus elimistössä voi poiketa odotetusta.[16,20,21] CYP-entsyymien aktiivisuudessa on myös geneettistä vaihtelua[26].

Peixoto et al. havaitsi vuonna 2018 kaksoissokkotutkimuksessaan essitalopraamin käytön olevan yhteydessä matalampaan sydämen sykkeeseen verenpainetaudista ja depressiosta kärsivillä potilailla. Verenpaineen suhteen vastaavaa vaikutusta ei todettu.[27] Matalampi sydämen syke vähentää sydänlihaksen hapenkulutusta sekä parantaa diastolen aikana tapahtuvaa sepelvaltimovirtausta, ja näin lievittää rintakipuoiretta sepelvaltimotauti- ja ACS-potilailla[9,10]. Toisaalta SSRI-lääkkeiden yliannostus tai käyttö yhdessä muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa voi johtaa serotoniinisyndroomaan, jonka yhtenä oireena voi esiintyä takykardiaa[20,28]. Lisäksi SSRI-lääkkeillä on havaittu olevan vaikutusta kivun kokemiseen, mutta tämän kliininen merkitys on vielä epäselvä[21,29].

1.2.1 Depressio ja somaattiset sairaudet

SSRI-lääkkeiden käyttöindikaatioista ainakin depressiolla on osoitettu olevan komorbiditeettia akuutin koronaarissyndrooman kanssa[30,31]. American Heart Associationin katsauksen mukaan Yhdysvalloissa akuutin koronaarioireyhtymän vuoksi sairaalahoitoon joutuneista 20 % täyttää DSM-luokituksen mukaiset depression diagnostiset kriteerit, kun kokonaisväestössä samat kriteerit täyttyvät vain neljällä prosentilla[31].

Depressiolla on osoitettu olevan yhteys heikompiin hoitotuloksiin monissa somaattisissa sairauksissa, kuten verenpainetaudissa, diabeteksessa ja munuaisten vajaatoiminnassa[32–34]. Heikomman hoitokomplianssin on ajateltu olevan yksi merkittävä tekijä yhteyden taustalla. Tutkimusten mukaan ohjeiden mukainen lääkehoito jää toteutumatta depressiivisillä potilailla noin 2–3 kertaa todennäköisemmin kuin muulla väestöllä.[35,36] Etenkin verenpaineläkityksen suhteen on havaittu heikompaa hoitoon sitoutumista masentuneilla potilailla. Lisäksi masennuksen vaikutus hoitoon sitoutumiseen vaikuttaa olevan miehillä suurempi kuin naisilla[32]. Heikomman hoitokomplianssin ja lääkehoidon toteutumisen lisäksi depressiosta kärsivien on todettu olevan arjessa vähemmän liikunnallisesti aktiivisia ja heillä on pienempi todennäköisyys onnistua elämäntapamuutoksessa verrattuna ei-depressiiviseen potilasryhmään. Masentuneet myös tupakoivat ja käyttävät alkoholia verrokkiväestöä enemmän.[27,37]

Depressiolla on osoitettu olevan yhteys heikompiin hoitotuloksiin ja korkeampaan kuolleisuuteen myös ACS-potilailla[38,39]. Tähän on osaltaan vaikuttamassa heikompi sitoutuminen ACS:n kehittymiseen vaikuttavien perussairauksien lääkehoitoon, kuten verenpaine- ja kolesterolilääkityksiin[40,41]. Whang et al. havaitsi vuonna 2012 julkaistussa tutkimuksessaan depressio-oireilla yhteyden sydämen pidentyneeseen QT-aikaan akuutin koronaarisyndrooman sairastaneilla naisilla. Miehillä muutos QT-ajassa oli samansuuntainen kuin naisilla, mutta naisia vastaavaa merkitsevää yhteyttä ei tutkimuksessa todettu (QT-ajan muutos naisilla 27 ms ja miehillä 3 ms). Mielialalääkkeitä käyttävät potilaat oli rajattu tutkimusaineiston ulkopuolelle sekoittavien tekijöiden vähentämiseksi.[42] Aiheesta on kuitenkin vielä rajallisesti tutkimusta, eikä tarkka mekanismi depressio-oireilun ja QT-ajan väliselle yhteydelle ole tiedossa. Vaikutus QT-aikaan voi kuitenkin olla yksi vaikuttava tekijä depression ja huonompien ACS-hoitotulosten välillä.

QT-ajan pidentyminen lääkkeiden vaikutuksesta aiheutuu muutoksista sydänlihassolujen ionikanavien rakenteessa ja toiminnassa[43,44]. Geneettinen mutaatio ionikanavaa koodaavassa geenissä voi altistaa lääkkeiden QT-aikaa pidentävälle vaikutukselle tai pitkä QT-aika voi olla myös geneettinen ominaisuus[43]. Pitkä QT-aika altistaa sydämen kammion aikaiselle jälkidepolarisaatiolle etenkin sympaattisen aktivaation nostaessa syketaajuutta. Jälkidepolarisaation tapahtuminen hieman eri aikaan eri osissa sydänlihaskudosta voi laukaista kammiorytmihäiriöitä[45]. Näistä kammiorytmihäiriöistä tyypillisin on kääntyvien kärkien kammiotakykardia[3]. Kääntyvien kärkien kammiotakykardia eli torsades de pointes voi oireilla esimerkiksi sydämentykytyksinä tai synkopeena, tai johtaa kammiovärinän kautta jopa sydänperäiseen äkkikuolemaan.[44]

1.2.2 SSRI-lääkkeet ja QT-aika

Monien SSRI-lääkkeiden käytöllä tiedetään olevan QT-aikaa pidentäviä vaikutuksia[28]. SSRI-lääkkeistä merkittävin QT-aikaa pidentävä vaikutus on havaittu olevan sitalopraamilla[46–48]. Muista SSRI-lääkkeistä essitalopraamilla, fluoksetiinilla, fluvoksamiinilla ja sertraliinilla on havaittu olevan

pidentävää vaikutusta QT-aikaan[49,50]. Castro et al. tutki vuonna 2013 poikittaistutkimuksessaan SSRI-lääkkeiden annosriippuvaista vaikutusta QT-ajan pidentymiseen. Tutkimuksessa havaittiin vaikutuksen QT-aikaan olevan annosriippuvainen SSRI-lääkkeistä sitalopraamilla ja essitalopraamilla, sekä muista mielialalääkkeistä amitriptyliinillä. Muiden SSRI-lääkkeiden kohdalla vastaavaa vaikutusta ei havaittu.[47]

Suositellulla SSRI-lääkkeiden annostuksella QT-ajan pidentymisen riski on pieni ja tapauksia on raportoitu vain harvoin, mutta yliannostuksen yhteydessä pidentyneen QT-ajan ja siitä seuraavien rytmihäiriöiden riski kasvaa [28,51]. SSRI-lääkkeitä määrätessä on kuitenkin syytä huomioida muut QT-aikaa pidentävät lääkeaineet ja muut tekijät niiden yhteisvaikutuksen minimoimiseksi[43].

1.2.3 SSRI-lääkkeet ja akuutti koronaarisyndrooma

SSRI-lääkkeiden käytön ei ole tapaus-verrokkitutkimuksissa havaittu olevan yhteydessä lisääntyneeseen ACS-riskiin[52,53]. SSRI-lääkkeiden käytön yhteydestä ACS-tyyppiin emme löytäneet aiempaa tutkimustietoa.

SSRI-lääkityksen yhteydestä hoitotuloksiin akuutin koronaarisyndrooman sairastaneilla masentuneilla potilailla on saatu tutkimuksissa ristiriitaista tietoa. Pizzi et al. kartoitti meta-analyysissään vuonna 2011[54] kolmen randomoidun placebokontrolloidun kaksoissokkotutkimuksen (RCT) tuloksia, ja niissä ei havaittu SSRI-lääkitystä käyttävillä eroa verrokkiryhmään kuolleisuudessa tai uusien sairaalajaksojen määrissä. Kuitenkin analysoitaessa RCT-tutkimusten lisäksi aiempien havainnoivien seurantatutkimusten tuloksia, havaittiin SSRI-lääkkeitä käyttävillä verrokkiryhmää pienempi kuolleisuus (riskisuhde 0,6; 95 % luottamusväli 0,4–0,9) ja riski uusiin sairaalajaksoihin (riskisuhde 0,6; 95 % luottamusväli 0,5–0,9).[54] Xiong et al. tutki retrospektiivisessä tutkimuksessaan vuonna 2006 SSRI-lääkkeiden käytön vaikutusta ennusteeseen koronaarisuonten ohitusleikkauksessa olleilla potilailla. Tutkimuksessa havaittiin ohitusleikkausta edeltävästi SSRI-lääkkeitä käyttäneillä verrokkiväestöä suurempi kuolleisuus (riskisuhde 1,6; 95 % luottamusväli 1,2–2,2) ja uusien sairaalahoitojaksojen (riskisuhde 1,5; 95 % luottamusväli 1,3–1,8) riski.[55]

Depression hoidossa käytetyn SSRI-lääkityksen on monissa tutkimuksissa havaittu myös olevan yhteydessä parempiin hoitotuloksiin akuutin koronaarisyndrooman sairastaneilla. Vuonna 2018 Etelä-Korealaisessa RCT-tutkimuksessa 24 viikon essitalopraamilääkityksen todettiin olevan ensimmäisen ACS:n jälkeen yhteydessä pienempään uuden sydäntapahtuman riskiin kahdeksan vuoden seurannassa (riskisuhde 0,7; 95 % luottamusväli 0,5-1,0: P = 0,03)[38]. Hoitojaksolla essitalopraamin aloitusannos oli 10 mg kerran vuorokaudessa ja annosta titrattiin kliinisen vasteen mukaan välillä 5–20 mg. Hoitojakson päättyessä keskimääräinen annos oli 7,6 mg (keskihajonta 3,7). Yhdysvaltalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa Ziegelstein et al. havaitsi

samankaltaisia tuloksia: SSRI-lääkkeitä tavallisin hoitoannoksin[56] käyttävillä potilailla oli merkitsevästi pienempi riski uuteen iskemiaan, sydämen vajaatoimintaan ja sydänentsyymien nousuun verrokkiryhmään nähden (7,0 % vs. 13,9 %; P = 0,04)[57]. Samassa tutkimuksessa kuitenkin havaittiin myös SSRI-lääkkeitä käyttävillä potilailla suurempi riski verenvuotoihin kuin verrokkiryhmällä (37,3 % vs. 26,6 %; P = 0,04). SSRI-lääkkeiden käytön mahdollinen suotuisa vaikutus ennusteeseen ACS-potilailla on havaittu myös muissa tutkimuksissa[25,54,58]. SSRI-lääkkeiden vaikutuksesta ACS-ennusteeseen potilailla, joilla ei ole mielialaindikaatiota SSRI-lääkkeiden käytölle, emme löytäneet vakuuttavaa tutkimustietoa.

1.2.4 Psykiatrinen sairastavuus hoitolinjausten valinnassa

Mielenterveyden häiriöihin liittyy edelleen paljon stigmaa ja ennakkoluuloja niin maallikoiden, potilaiden itsensä kuin terveydenhuollon henkilökunnan suunnalta[59]. Corrigan et al. havaitsi artikkelissaan ennakkoluulojen heijastuvan potilaiden terveyteen esimerkiksi uusimatta jääneinä resepteinä. Lisäksi työntekijöiden epäily mielenterveysongelmasta kärsivän hoitoon sitoutumista kohtaan johti myös muuta väestöä useammin siihen, ettei lähetettä erikoissairaanhoitoon tehty.[60] Aiheesta kirjoitetuissa artikkeleissa nousee usein esiin termi ”diagnostinen varjostus” (diagnostic overshadowing), jolloin terveydenhuollon ammattilainen uskoo potilaan kuvaamien somaattisten oireiden johtuvan potilaan psykiatrisesta sairaudesta. Tällöin somaattinen sairaus voi jäädä diagnosoimatta ja hoitamatta kun potilaan oiretta ei pidetä totena.[61,62] Druss et al. tutki vuonna 2000 psykiatrisen sairastavuuden vaikutusta operatiivisen hoidon toteutumiseen ACS-potilailla. Tässä retrospektiivisessä vertailututkimuksessa havaittiin, että mistä tahansa komorbidista mielenterveyden häiriöstä kärsivä potilas päätyi harvemmin sekä angioplastiaan (11,8 % vs. 16,8 %, P < 0,001) että koronaarien ohitusleikkaukseen (8,2 % vs. 12,6 %, P < 0,001) akuutin sydäninfarktin jälkeen.[63]

1.3 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, onko SSRI-lääkkeiden käytöllä vaikutusta ACS-tyyppiin tai potilaiden ennusteeseen ja hoitolinjauksiin potilailla, joita hoidetaan akuutin sepelvaltimotaudin vuoksi. Tämän ilmiön paremmalla ymmärtämisellä voitaisiin tulevaisuudessa edistää potilaiden hyvinvointia valitsemalla parhaat hoitolinjaukset ja näin parantaa ennustetta akuutin koronaarisyndrooman hoidossa. Tieto mahdollisesta SSRI-lääkkeiden ja sydänsairastavuuden välisestä yhteydestä voisi myös auttaa ennaltaehkäisemään sydäntapahtumia tässä potilasryhmässä.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Tiedonkeruu

Tässä tutkimuksessa hyödynnettiin retrospektiivisen MADDEC-rekisteritutkimuksen (MAss Data in Detection and prevention of serious adverse Events leading to complications in Cardiovascular diseases) rekisteritietoja. MADDEC-rekisterin aineisto koostuu TAYS Sydänsairaalassa vuosina 2007–2018 invasiivisesti diagnosoiduista ja hoidetuista potilaista. TAYS Sydänsairaala on Pirkanmaan maakunnan ainoa kardiologisen erikoissairaanhoidon yksikkö.

MADDEC-aineiston tiedot koostuvat sähköisistä järjestelmistä (potilastietojärjestelmä Uranus, Fimlab) kerätyistä potilastiedoista, sekä potilaita hoitaneiden lääkäreiden KARDIO-sydäntietojärjestelmään kirjaamista kliinisistä tiedoista. Tässä tutkimuksessa analysoitiin potilaiden perustietoja, kuten ikä ja perussairaudet. Kliinisistä löydöksistä ja lääkäreiden kirjauksista saaduista tiedoista on analysoitu muun muassa potilaiden sairauden vaikeusastetta ja tietoja annetuista kajoavista hoidoista, sekä potilaiden kuolinsyitä diagnoositasolla (ICD-10, lähde Tilastokeskus).

MADDEC-tietokannan tietoja täydennettiin tutkijalähtöisesti PSHP:n potilastietojärjestelmä Uranuksen avulla niiden tietojen osalta, joiden kerääminen ei onnistu lainkaan tai ei toteudu luotettavasti automaattisen tietokantahaun avulla. Tällaisia muuttujia olivat muun muassa maininnat mielialaongelmista ja dementiasta. Tietokantaan kuuluvien potilaiden tiedot haettiin potilastietojärjestelmästä henkilötunnuksen avulla. MADDEC-tietokantaan kerätyn hoitojakson päivämäärän mukaan haettiin järjestelmässä olevat kirjaukset kyseiseltä hoitojaksolta ja aineistoon kerättiin hoitojakson päättyessä voimassa olleet tiedot:

1. Onko potilastiedoissa mainintaa mielialaongelmista
2. Onko potilaalla ollut SSRI-lääkitystä
3. Tiedot aktiivisista hoidonrajauksista
4. Onko potilasta elvytetty hoitojakson aikana
5. Onko potilas menehtynyt hoitojakson aikana

2.2 Tutkimusjoukko

Rekisteriaineisto koostuu vuosina 2007–2018 TAYS Sydänsairaalassa akuutin sepelvaltimotaudin vuoksi hoidetuista potilaista (n = 10 314). Aineisto jaettiin potilaisiin, joilla oli hoitojakson aikana ollut käytössä mikä tahansa SSRI-ryhmään kuuluva lääkitys (n = 269), ja potilaisiin, joilla SSRI-

lääkitystä ei ollut (n = 10 045). SSRI-lääkkeiden käyttöä tutkimuspopulaatiossa analysoitiin sukupuolen ja ikäjakauman mukaan.

SSRI-lääkkeitä käyttävistä potilaista tutkittiin sepelvaltimotaudin vaikeusaste, ACS-tyyppi, mahdollinen elvytys ja hoitolinjaukset. Hoitolinjauksista analysoitiin tarkemmin operatiivisen hoidon toteutumista ja sekä DNR- eli elvyttämättäjättämispäätösten (Do Not Resuscitate) että palliatiivisten hoitopäätösten määrää. Kaikkia muuttuja arvioitiin suhteessa SSRI-lääkkeitä käyttämättömiin potilaisiin. SSRI-lääkityksen lisäksi aineistosta analysoitiin myös, mitkä muut tekijät ovat yhteydessä DNR-päätöksen tekoon hoitojaksolla.

2.3 Tilastoanalyysi

Kategoristen muuttujien tunnusluvut kuvattiin absoluuttisina määrinä sekä prosenttiosuuksin ja näiden analyysien tilastollisessa testauksessa käytettiin Pearsonin khiin neliö -testiä. Tilastojen analysointi toteutettiin SPSS-ohjelmaa käyttäen (versio 27.0).

3 TULOKSET

3.1 Tutkimusjoukon tunnuspiirteet

Tutkimusaineisto koostui kokonaisuudessaan 10 314 potilaasta, joista 6934 (67,2 %) oli miehiä ja 3380 (32,8 %) naisia. Tutkimusjoukon keski-ikä oli 68,3 vuotta ja iän keskihajonta 11,8 vuotta. Tutkittavan potilasjoukon perustiedot on esitetty **Taulukossa 1.**

Aineistossa 408 potilaalla (4,0 %) oli voimassa oleva DNR-päätös tutkimusta koskevan hoitojakson aikana. Päätös oli tehty joko kyseisellä hoitojaksolla tai jo aiemmin. DNR-tieto joko puuttui tai ei ollut yksiselitteisesti märitelty 27 potilaan (0,2 %) kohdalla. Hoitojaksolla palliatiivinen päätös tehtiin 56 potilaalle (0,5 %). Tieto palliatiivisestä hoitopäätöksestä puutui kokonaan tai ei ollut yksiselitteisesti määritelty 32 potilaan kohdalla (0,3 %).

Tutkittavan hoitojakson aikana kuoli 347 potilasta (3,4 %). Tieto kuolemasta oli epäselvä tai puuttui kokonaan yhteensä 19 potilaan kohdalla (0,2 %). Hoitojaksolla kuolleista DNR-päätös oli tehty 103 potilaalle (29,7 %) ja palliatiivinen päätös 40 potilaalle (11,8 %).

Potilasjoukon jakautumista on havainnollistettu **Kuvassa 1**.

Taulukko 1. Tutkimusjoukon perustietoja (n_{Kaikki} = 10 314).

Muuttuja		
		Keskiarvo (keskihajonta)
Ikä tutkimushetkellä (vuosina)		68,3 (11,8)
Arvioitu/laskennallinen GFR (ml/min/1,73 m^2)		78,7 (21,5)
Vasemman kammion ejektiofraktio (%)		51,3 (11,9)
		Määrä, % (n)
Alaraajojen tukkiva valtimotauti		7,7 (788)
Aiempi ohitusleikkaus		8,1 (840)
Aiempi pallolaajennus		10,9 (1125)
Mikä tahansa diabetes		25,4 (2601)
Aiempi aivoverenkiertohäiriö		8,2 (846)
Hypertensio		60,6 (6200)
Dementoiva sairaus		2,5 (255)
Tupakointi		
	Ei koskaan	52,7 (5114)
	Aiemmin	22,1 (2146)
	Kyllä	25,2 (2444)
Sydämen vajaatoiminnan Killip-luokitus		
	Killip-luokka 1	78,5 (8063)
	Killip-luokka 2	13,2 (1355)
	Killip-luokka 3	6,1 (629)
	Killip-luokka 4	2,2 (229)

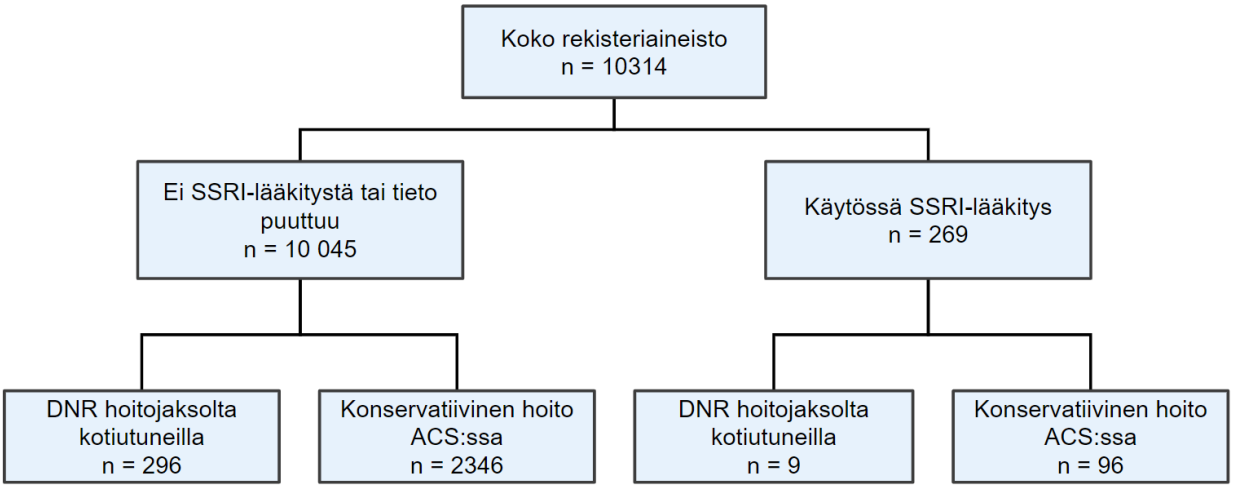
Koko tutkimusjoukossa tieto SSRI-lääkkeiden käytöstä oli kirjattu 10 272 potilaasta. SSRI-lääkkeitä käytti 2,6 % (n=269) potilaista. SSRI-lääkkeitä käyttävistä 49,4 % (n=133) oli miehiä. SSRI-lääkkeitä käyttävien ikäjakauma on kuvattu **Taulukossa 2**. Ikäryhmien välillä ei havaittu eroa SSRI-lääkkeitä käyttävien osuuksissa.

Tutkimuspopulaatiossa 2,5 %:lla (n = 255) oli diagnosoitu dementoiva sairaus (MMSE < 25/30) tai sairauskertomuksissa oli maininta dementiasta. SSRI-lääkkeitä käyttävistä potilaista 4,5 %:lla (n = 12) oli dementoiva sairaus, kun taas lääkkeitä käyttämättömien joukossa vastaavaa luku oli 2,4 %

(n = 242) (p = 0,032). Yhteyttä arvioitaessa ei kuitenkaan otettu huomioon muita yhteyteen mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä, kuten potilaiden ikää.

Taulukko 2. Tutkimusaineiston SSRI-lääkkeitä käyttävien potilaiden ikäjakauma.

	% kaikista ikäryhmään kuuluvista (n)
Alle 50-vuotiaat	2,7 (20)
50–59-vuotiaat	3,0 (54)
60–69-vuotiaat	2,6 (75)
70–79-vuotiaat	2,6 (78)
80-vuotiaat ja sitä vanhemmat	2,4 (42)



Kuva 1. Tutkimusjoukon jakautuminen,

3.2. SSRI-lääkitys ja sepelvaltimotauti

SSRI-lääkityksen havaittiin olevan tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä sepelvaltimoiden kuvantamislöydökseen. SSRI-lääkkeitä käyttäneillä sepelvaltimoiden angiografiassa ei todettu merkittäviä ahtaumia 20,1 %:lla potilaista, kun muilla vastaava osuus oli 11,4 % (p < 0,001) (ks. **Taulukko 3**).

Taulukko 3. Sepelvaltimotaudin, sydämen vajaatoiminnan ja ACS-luokkien sekä hoitojakson tapahtumien jakautuminen tutkimuspopulaatiossa.

			SSRI-lääkitys, % (n)	ei SSRI-lääkitystä, % (n)
Sepelvaltimoiden kuvantamislöydös				
	Ei merkittäviä ahtaumia		20,1 (54)	11,4 (1137)
	Ahtauma yhdessä sepelvaltimossa		35,7 (96)	39,0 (3900)
	Ahtauma kahdessa sepelvaltimossa		20,4 (55)	26,7 (2672)
	Ahtauma kolmessa sepelvaltimossa		23,8 (64)	22,9 (2295)
Sydämen vajaatoiminnan Killip-luokitus				
	Killip-luokka 1		73,1 (196)	78,6 (7853)
	Killip-luokka 2		17,5 (47’)	13,1 (1307)
	Killip-luokka 3		7,1 (19)	6,1 (609)
	Killip-luokka 4		2,2 (6)	2,2 (218)
ACS-tyyppien jakautuminen				
	UAP		25,3 (68)	18,5 (1849)
	NSTEMI		48,0 (129)	45,7 (4575)
	STEMI		26,8 (72)	35,8 (3580)
Elvytystilanteet				
	Ei elvytysyritystä		95,2 (256)	94,5 (9456)
	Elvytys		4,8 (13)	5,5 (548)
Hoitolinjaukset				
	Konservatiivinen hoitolinja		35,7 (96)	23,6 (2364)
	Operatiivinen hoitolinja yhteensä		64,3 (173)	76,3 (7640)
		PCI	55,4 (149)	65,4 (6545)
		Ohitusleikkaus	8,9 (24)	10,9 (1095)

Myös akuutin koronaarisyndrooman tyyppi oli aineistossa SSRI-lääkkeitä käyttävillä keskimäärin verrokkiväestöä lievempi. SSRI-lääkkeitä käyttävillä ACS-oli UAP-tyyppinen verrokkiväestöä useammin (25,3 % vs. 18,5 %) ja STEMI-tyyppinen harvemmin (26,8 % vs. 35,8 %) (ks. **taulukko 3**). Vertailu ACS-tyyppien ja SSRI-lääkkeiden käytön välillä oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,002). Sydämen vajaatoiminnan vaikeusastetta kuvaavan Killip-luokituksen ja SSRI-lääkkeiden käytön välillä ei havaittu tutkimuksessa merkitsevä yhteyttä (p = 0,148). SSRI-lääkkeiden käytöllä ei

myöskään havaittu tutkimusjoukossa merkitsevää yhteyttä hoitojakson aikana tapahtuneisiin elvytyksiin (p-arvo 0,646).

3.3 Operatiivinen ja konservatiivinen hoito

SSRI-lääkkeiden käytön yhteyttä ACS:n hoitolinjauksiin verrattaessa havaittiin, että lääkkeitä käyttävien joukossa päädyttiin verrokkiryhmää useammin konservatiiviseen hoitoon. Kun hoitolinjauksen valintaa tarkastellessa huomioitiin vain SSRI-lääkkeiden käyttö, lääkkeitä käyttäville valittiin toimenpidehoitoja 0,6-kertaisella todennäköisyydellä lääkitystä käyttämättömään tutkimuspopulaatioon verrattuna (95 % luottamusväli 0,4–0,7, p < 0,001).

Kun analyysissa huomioitiin myös potilaan ikä ja sukupuoli, sepelvaltimotaudin vaikeusaste, ACS-tyyppi ja potilaan perussairauksista diabetes, SSRI-lääkettä käyttävillä operatiiviseen hoitoon päädyttiin 0,7-kertaisella todennäköisyydellä lääkettä käyttämättömiin verrattuna (95 % luottamusväli 0,5–0,9, p = 0,019).

3.4 DNR ja palliatiivinen hoitopäätös

Hoitojakson aikana menehtyneistä potilaista (n = 347) 103 potilaalle (29,7 %) oli tehty DNR-päätös ja 40 (11,8 %) potilaalle palliatiivinen hoitopäätös. Sekä DNR-päätöksellä että palliatiivisella päätöksellä havaittiin olevan tilastollisesti merkitsevä yhteys hoitojakson aikana tapahtuneeseen kuolemaan (p < 0,001).

Aineistosta analysoitiin DNR-päätöksen tekoon vaikuttavia muuttujia. Potilaat jaettiin aineistossa iän mukaan ryhmiin vuosikymmenittäin ja korkeamman iän (yhden vuosikymmenen lisäys iässä) havaittiin olevan yhteydessä korkeampaan todennäköisyyteen siitä, että potilaalle tehtiin DNR-päätös hoitojaksolla (vedonlyöntisuhde 2,3, 95 % luottamusväli 2,0–2,7, p-arvo < 0,001). Samoin muistisairauden ja DNR-päätöksen välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ja huomattava yhteys: dementiaa sairastaville potilaille asetettiin DNR-päätös noin 3,7 kertaa todennäköisemmin kuin dementiaa sairastamattomille potilaille (95 % luottamusväli 2,5–5,4, p < 0,001). Merkitsevä yhteys DNR-päätökseen havaittiin aineistossa myös sydämen vajaatoiminnan vaikeutta kuvaavalla Killip-luokituksella. DNR-päätös tehtiin korkeamman Killip-luokan potilaalle 2,1 kertaa todennäköisemmin (95 % luottamusväli 1,9–2,4, p < 0,001). Potilaan sukupuolella ei havaittu olevan merkitsevää yhteyttä DNR-päätöksen tekoon hoitojaksolla (vedonlyöntisuhde 1,2, 95 % luottamusväli 0,9–1,5, p = 0,170).

4 POHDINTA

Tämän retrospektiivisen tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko SSRI-lääkkeiden käytöllä vaikutusta ennusteeseen ja hoitolinjausten valintaan potilailla, joita hoidetaan akuutin koronaarisyndrooman vuoksi.

Aineistossamme havaittiin SSRI-käyttäjillä olevan verrokkiväestöä merkitsevästi enemmän lievempiä ACS-tyyppejä. Aikaisemmissa tutkimuksissa ei ole havaittu SSRI-lääkkeiden käytön lisäävän ACS-riskiä[52,53], mutta aiempaa tutkimusta nimenomaan kohtaustyyppien esiintyvyydestä suhteessa SSRI-lääkkeiden käyttöön emme löytäneet. SSRI-lääkkeiden käytön vaikutusta ACS-potilaiden ennusteeseen on tutkittu käyttämällä päätetapahtumina uusia sairaalahoitojaksoja, uusia ACS-kohtauksia, sydämen vajaatoiminnan kehittymistä sekä kuolleisuutta. Useissa tutkimuksissa on havaittu SSRI-lääkkeiden käytöllä olevan suotuisa tai mahdollisesti suotuisa vaikutus näiden päätetapahtumien suhteen.[38,54,57,58,64] Mekanismi SSRI-lääkityksen ja mahdollisesti paremman ACS-ennusteen välisen yhteyden välillä ei ole täysin selvillä, mutta ainakin yhdeksi vaikuttavaksi tekijäksi on esitetty SSRI-lääkkeiden aiheuttamaa vähentynyttä trombosyyttiaggregaatiota[21,22,25]. Peixoto et al. havaitsi tutkimuksessaan essitalopraamin hidastavan sydämen syketaajuutta verenpainetaudista ja masennuksesta kärsivillä potilailla. Matalampi syke voisi olla osatekijä sepelvaltimotaudin paremmassa ennusteessa SSRI-lääkkeitä käyttävillä, mutta aiheesta on toistaiseksi vähän tutkimustietoa.[27] Nämä tutkimustulokset tukevat havaintoamme siitä, että SSRI-lääkkeitä käyttävillä sekä sepelvaltimotaudin vaikeusaste, että ACS-tyyppi olivat aineistossa lievempiä suhteessa lääkkeitä käyttämättömään tutkimuspopulaatioon.

Depression on havaittu olevan yhteydessä heikompiin hoitotuloksiin monissa somaattisissa sairauksissa[33,34,40]. Yhteyden taustalla on luultavasti ainakin depressioon liittyvä heikompi sitoutuminen somaattiseen lääkehoitoon ja pienempi todennäköisyys elintapamuutoksen onnistumisessa. Lisäksi komorbiditeettiin ja huonompaan ennusteeseen vaikuttaa osaltaan myös heikko sosioekonominen asema ja päihteiden käyttö.[27,35,37] Osaltaan SSRI-lääkkeiden suotuisaa vaikutusta ACS-potilaiden ennusteeseen voisi selittää epäsuorasti depression hoito. Depression väistyminen ja parempi mieliala tukee parempaa hoitokomplianssia somaattisissa sairauksissa ja voi myös vähentää sydän- ja verisuonitautien keskeisten riskitekijöiden, kuten alkoholin ja muiden päihteiden käyttöä.[27,36,37] Yhteys psykiatrisen ja kardiovaskulaarisen sairastavuuden välillä on hyvin monitekijäinen.

Tutkimuksessamme analysoitiin myös SSRI-lääkkeiden käytön yhteyttä hoitolinjauksiin ACS-potilailla. Analysoitaessa konservatiivisen ja operatiivisen hoitolinjan yleisyyttä SSRI-käyttäjien ja lääkettä käyttämättömän tutkimuspopulaation välillä, havaittiin SSRI-lääkkeitä käyttävien potilaiden päätyvän merkittävästi harvemmin operatiivisen hoidon (PCI tai ohitusleikkaus) piiriin. Psykiatriseen sairastavuuteen liittyvän stigman vaikutusta potilaan saamaan somaattiseen hoitoon

on tutkittu melko paljon. Psykiatristen potilaiden on monesti havaittu saavan heikompaa somaattista hoitoa muuhun populaatioon verrattuna, esimerkiksi harvemmin lähetteitä erikoissairaanhoitoon.[60–62] Psykiatrisen diagnoosin vaikutusta somaattiseen hoitoon on tutkittu myös ACS-potilailla. Druss et al. havaitsi vuonna 2000 minkä tahansa psykiatrisen diagnoosin johtavan harvemmin operatiiviseen hoitoon akuutin sydänlihasiskemian jälkeen.[63] Samansuuntaisia tuloksia operatiivisen hoidon todennäköisyydestä saatiin myös tässä tutkimuksessa. Psykiatriseen sairastavuuteen liittyvällä stigmalla voi olla vaikutusta operatiivisen tai konservatiivisen hoidon valintaan, mutta oleellinen tekijä hoitolinjan valinnassa on myös ACS-tyyppi. SSRI-lääkkeitä käyttävillä oli useammin lievä ACS-tyyppi (UAP tai NSTEMI), mikä on todennäköisesti sosiaalista stigmaa merkittävämpi tekijä siinä, että lääkkeitä käytävillä pysyteltiin useammin konservatiivisella hoitolinjalla. Vakavammat STEMI-tyyppiset ACS:t oli lääkkeitä käyttämättömässä tutkimuspopulaatiossa suhteessa yleisempiä, jolloin myös operatiiviseen hoitoon päädyttiin useammin. Toisaalta monimuuttuja-analyyseissa, joissa huomioitiin sepelvaltimotaudin vaikeusaste ja ACS-tyyppi, SSRI-lääkityksen ja hoitolinjan valinnan välinen yhteys pysyi samanlaisena, mikä viittaisi siihen, että taustalla on muitakin yhteyteen vaikuttavia tekijöitä. Hoitolinjan valintaan konservatiivisen ja operatiivisen linjan välillä vaikuttaa ACS-tyypin lisäksi myös monet muut tekijät, kuten potilaan ikä, muut perussairaudet ja potilaan oma mielipide. Monien vaikuttavien tekijöiden vuoksi yksittäisen lääkityksen merkitystä hoitolinjan valinnassa on haastavaa arvioida.

Aineistossamme havaittiin DNR- ja palliatiivisen hoitopäätöksen ennakoivan merkitsevästi hoitojakson aikana tapahtunutta kuolemaa. Jotta SSRI-lääkityksen merkitystä DNR-päätöksen teossa voitiin arvioida, päädyttiin analysoimaan vain niitä potilaita, joilla oli SSRI-lääkitys käytössä ja jotka kotiutuivat hoitojaksolta. Tutkimusaineistossamme oli vain 9 SSRI-lääkettä käyttänyttä potilasta, jotka kotiutuivat ACS-hoitojaksolta joko jakson aikana tai aiemmin tehty DNR-päätös voimassa olevana. Erittäin pienen otannan vuoksi SSRI-lääkityksen ja DNR-päätöksen välistä yhteyttä ei voitu luotettavasti arvioida. Muita DNR-päätökseen vaikuttavia tekijöitä aineistosta analysoidessa havaittiin, että potilaan korkea ikä, sydämen vajaatoiminnan vaikeusaste ja muistisairaus lisäsivät hoitojaksolla tehdyn DNR-päätöksen todennäköisyyttä. Depressiolla tai psykoottisuudella havaittu olevan yhteyttä DNR-päätöksen todennäköisyyteen.

Tutkimuksemme vahvuuksiin voidaan lukea laaja yli 10 000 potilaan otanta, joka sisältää kaikki vuosina 2007–2018 TAYS Sydänsairaalassa akuutin koronaarisyndrooman vuoksi kajoavasti diagnosoidut ja hoidetut potilaat. Koska otanta sisältää suuren määrän potilaita pitkältä aikaväliltä, voidaan sen olettaa vastaavan melko hyvin suomalaista väestöä. Tutkimuksen heikkouksina on, että aineisto on kerätty vain yhden sairaalan potilaista, mikä voi osaltaan heikentää tutkimustuloksen yleistettävyyttä. Pitkän tiedonkeruuajan vuoksi on mahdollista, että sama potilas on kirjattu aineistoon useamman kerran, jos sairastettuja akuutteja koronaarisyndroomia on useampia, mitä ei ole huomioitu työssä.

Depression kriteereinä aineiston keräämisessä on käytetty varsinaista depressiodiagnoosia, mutta myös maininnat pitkäaikaisesta matalasta mielialasta on kirjattu aineistossa depressioksi ilman varsinaista diagnoosiakin. Suomalaisessa keskimäärin iäkkäämmässä väestössä, johon ACS-potilaat yleisimmin kuuluvat, on mahdollisesti paljonkin potilaita, joiden psyykkistä tilaa ei ole juuri arvioitu tai ainakaan diagnostisia kriteereitä masennukselle ei ole virallisesti täytetty. Tämä on voinut aiheuttaa virhelähteitä depression kirjaamisessa aineistoa kerätessä. Aineiston tietoja operatiivisesta hoidosta voidaan pitää luotettavina, sillä operaatioista tehdään laajat kirjaukset ja tieto tehdyistä operaatioista kulkee pääsääntöisesti mukana potilaan anamneesissa kirjauksesta toiseen. DNR-päätökset ja palliatiiviset hoitolinjat kirjataan potilaan tietoihin huolella, joten niitä voidaan myös tämän tutkimuksen aineistossa pitää luotettavina muuttujina. Aiemmin luetelluista puutteista huolimatta aiemmat samansuuntaiset tutkimustulokset tukevat tämän tutkimuksen löydöksiä, mikä osaltaan lisää tutkimuksen luotettavuutta.

Yhteenvetona tämän tutkimuksen tulokset SSRI-lääkkeiden käytön yhteydestä sepelvaltimotaudin vaikeusasteeseen kuvantamislöydöksissä ja ACS:n ennusteeseen ovat samansuuntaisia kuin aiemmat tutkimustulokset. Tämän tutkimuksen puitteissa SSRI-lääkkeitä käyttävillä ACS-tyyppi oli keskimäärin lievempi kuin lääkettä käyttämättömillä. Aiempaa tutkimustietoa SSRI-lääkityksen yhteydestä akuutin koronaarisyndrooman tyyppiin emme onnistuneet löytämään.

5 LÄHTEET

1. Mendis S, Puska P & Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / edited by: Shanthi Mendis ... [et al.]. *Joint Publication of the World Health Organization, the World Heart Federation and the World Stroke Organization* 1–166 https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701 (2011).

2. Tilastokeskuksen StatFin-tietokanta: Kuolemansyyt 2021. https://pxdata.stat.fi/PxWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__ksyyt/statfin_ksyyt_pxt_11ay.px/table/tableViewLayout2/.

3. Airaksinen, K. *et al. Kardiologia*. (Kustannus Oy Duodecim, 2023).

4. Sepelvaltimotautikohtaus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (viitattu 22.03.2022). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi. *Käypä hoito -suositus* https://www.kaypahoito.fi/hoi50130#K1 (2022).

5. Kervinen, H. Lääkärin tietokannat: Äkillinen sepelvaltimotautikohtaus ja sydäninfarkti - Duodecim. https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01401.

6. Podrid, P. J. & Myerburg, R. J. Epidemiology and stratification of risk for sudden cardiac death. *Clinical cardiology (Mahwah, N.J.)* **28**, 3–11 (2005).

7. Chugh, S. S. *et al.* Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research Implications. *Prog Cardiovasc Dis* **51**, 213–228 (2008).

8. Huikuri, H. V. Voidaanko äkilinen,odotamaton sydänpysähdys ennustaa ja estää? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* **131**, 1027–31 (2015).

9. Krooninen sepelvaltimo-oireyhtymä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (viitattu 25.9.2023). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi. *Käypä hoito -suositus* https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/hoi50102#s10_3 (2022).

10. Porela, P. Lääkärin tietokannat: Krooninen sepelvaltimo-oireyhtymä (sepelvaltimotauti) - Duodecim. https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01400 (2022).

11. A Fox, K. A., Metra, M., Morais, J. & Atar, D. The myth of 'stable' coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* doi:10.1038/s41569-019-0233-y.

12. Terveytemme-työryhmä. *THL FinTerveys 2017: Sepelvaltimotaudin yleisyys*. https://www.terveytemme.fi/finterveys/html/m_chd_laaja.html (2019).

13. Leuzzi, C. & Modena, M. G. Coronary artery disease: clinical presentation, diagnosis and prognosis in women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **20**, 426–435 (2010).

14. FINRISKI-laskuri - Terveyskirjasto. https://www.terveyskirjasto.fi/pgt00013.

15. Halaris, A. & Halaris, A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. *Curr Topics Behav Neurosci* **31**, 45–70 (2017).

16. Lönnqvist, J., Henriksson, M., Marttunen, M. & Partonen, T. *Psykiatria*. (2021).

17. Mäkinen, M. *et al. Patologia*. (2023).

18. Lommi, J. Lääkärin tietokannat: Sydämen krooninen vajaatoiminta - Duodecim. https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00133#A2 (2021).

19. Del Buono, M. G. *et al.* Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep* **24**, 1505–1515 (2022).

20. Ruskoaho, H. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia.* (Duodecim, 2023).

21. Edinoff, A. N. *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. (2021) doi:10.3390/neurolint13030038.

22. Tseng, Y.-L. *et al.* A selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, inhibits collagen-induced platelet aggregation and activation. (2010) doi:10.1016/j.thromres.2010.09.017.

23. Halperin, D. & Reber, G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci* **9**, 47–59 (2007).

24. Ofek, K. *et al.* Fluoxetine induces vasodilatation of cerebral arterioles by co-modulating NO/muscarinic signalling. *J Cell Mol Med* **16**, 2736 (2012).

25. Schlienger, R. G. & Meier, C. R. Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Platelet Activation Can They Prevent Acute Myocardial Infarction? *Am J Cardiovasc Drugs* **3**, 149–162 (2003).

26. HUS Diagnostiikkakeskus: Genetiikan ja kliinisen farmakologian työryhmä. *HUS Farmakogenetiikkaopas*. https://www.hus.fi/ammattilaiselle/farmakogenetiikka (2023).

27. Peixoto, M. F., Cesaretti, M. L. R., Hood, S. D. & Tavares, A. Effects of SSRI medication on heart rate and blood pressure in individuals with hypertension and depression. *Clin Exp Hypertens* **41**, 428–433 (2019).

28. Kettunen, R., Suvisaari, J., Tiihonen, J., Ruskoaho, H. & Huikuri, H. Psyykenlääkkeet ja sydän. *Lääketieteellinen Alkakauskirja Duodecim* **136**, 1411–8 (2020).

29. Kapoor, A., Petropoulos, S., Lam Ho, H., Gibb, W. & Matthews, S. G. Effects of Sertraline and Fluoxetine on P-Glycoprotein at Barrier Sites: In Vivo and In Vitro Approaches. doi:10.1371/journal.pone.0056525.

30. Rudisch, B. & Nemeroff, C. B. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* **54**, 227–240 (2003).

31. Lichtman, J. H. *et al.* Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **129**, 1350–1369 (2014).

32. Sjosten, N. *et al.* Effect of depression onset on adherence to medication among hypertensive patients: A longitudinal modelling study. *J Hypertens* **31**, 1477–1484 (2013).

33. Holt, R. I. G. Diabetes and Depression. doi:10.1007/s11892-014-0491-3.

34. Allison, S. J. Chronic kidney disease: Depression is associated with poor outcomes in early CKD. *Nature Publishing Group* (2010) doi:10.1038/nrneph.2010.90.

35. Grenard, J. L. *et al.* Depression and Medication Adherence in the Treatment of Chronic Diseases in the United States: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 1175–82 (2011) doi:10.1007/s11606-011-1704-y.

36. DiMatteo, M. R., Lepper, H. S. & Croghan, T. W. Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment: Meta-analysis of the Effects of Anxiety and Depression on Patient Adherence. *Arch Intern Med* **160**, 2101–2107 (2000).

37. Blumenthal, J. A., Williams, R. S., Wallace, A. G., Williams, R. B. & Needles, T. L. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med* **44**, 519–527 (1982).

38. Kim, J. M. *et al.* Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **320**, 350–357 (2018).

39. Lespérance, F., Frasure-Smith, N., Talajic, M. & Bourassa, M. G. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* **105**, 1049–1053 (2002).

40. Katon, W. *et al.* Diabetes and Poor Disease Control: is Comorbid Depression Associated with Poor Medication Adherence or Lack of Treatment Intensification? doi:10.1097/PSY.0b013e3181bd8f55.

41. Wang, P. S. *et al.* Noncompliance with Antihypertensive Medications The Impact of Depressive Symptoms and Psychosocial Factors.

42. Whang, W. *et al.* Women, but not men, have prolonged QT interval if depressed after an acute coronary syndrome. *Europace* **14**, 267–271 (2012).

43. Raatikainen, P. Lääkärin tietokannat: Pitkä QT -oireyhtymä (LQTS) - Duodecim. https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01231 (2022).

44. Viskin, S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *The Lancet* **354**, 1625–1633 (1999).

45. Koponen, M. *et al.* Beetasalpaajat stabiloivat tyypin 2 pitkä QT -oireyhtymää sairastavien repolarisaatiota. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* **138**, 1437 (2022).

46. Maljuric, N. M. *et al.* Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: The population-based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol* **80**, 698–705 (2015).

47. Castro, V. M. *et al.* QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* **346**, (2013).

48. Beach, S. R. *et al.* QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics* **59**, 105–122 (2018).

49. Funk, K. A. & Bostwick, J. R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother* **47**, 1330–1341 (2013).

50. Girardin, F. R. *et al.* Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ecg screening outcome in psychiatry study. *American Journal of Psychiatry* **170**, 1468–1476 (2013).

51. Tampi, R. R. *et al.* Citalopram, QTc Prolongation, and Torsades de Pointes. *Psychosomatics* **56**, 36–43 (2015).

52. Almog, R., Carasso, S., Lavi, I. & Amir, O. The risk for a first acute coronary syndrome in patients treated with different types of antidepressants: A population based nested case-control study. *Int J Cardiol* **267**, 28–34 (2018).

53. Meier, C. R., Schlienger, R. G. & Jick, H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* **52**, 179–184 (2001).

54. Pizzi, C. *et al.* Meta-Analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients With Depression and Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* **107**, 972–979 (2011).

55. Xiong, G. L. *et al.* Prognosis of Patients Taking Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Before Coronary Artery Bypass Grafting. (2006) doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.051.

56. Rytsälä, H. Lääkärin tietokannat: Depression lääkehoito - Duodecim. https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00858 (2022).

57. Ziegelstein, R. C. *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use by Patients with Acute Coronary Syndromes. *Am J Med* **120**, 525–530 (2007).

58. Taylor, C. B. *et al.* Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* **62**, 792–798 (2005).

59. Huggett, C. *et al.* A qualitative study: experiences of stigma by people with mental health problems. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* **91**, 380–397 (2018).

60. Corrigan, P. W. *et al.* Mental health stigma and primary health care decisions. (2014) doi:10.1016/j.psychres.2014.04.028.

61. Thornicroft, G., Rose, D. & Kassam, A. Discrimination in health care against people with mental illness. *International Review of Psychiatry* **19**, 113–122 (2007).

62. Jones, S., Howard, L. & Thornicroft, G. 'Diagnostic overshadowing': Worse physical health care for people with mental illness. *Acta Psychiatr Scand* **118**, 169–171 (2008).

63. Druss, B. G., Bradford, D. W., Rosenheck, R. A., Radford, M. J. & Krumholz, H. M. Mental Disorders and Use of Cardiovascular Procedures After Myocardial Infarction. *JAMA* **283**, 506–511 (2000).

64. Wu, C. S., Wu, H. T., Tsai, Y. T., Huang, Y. W. & Tsai, H. J. Use of antidepressants and risk of hospitalization for acute myocardial infarction: A nationwide case-crossover study. *J Psychiatr Res* **94**, 7–14 (2017).