

MASENNUSLÄÄKKEET JA ALKOHOLI

Enna Herva
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmakologian ja
lääkehoidon osasto
Kliinisen farmasian ryhmä
Sosiaalifarmasia ja kliininen
farmasia

Toukokuu 2023

Tiedekunta: Farmasian tiedekunta

Koulutusohjelma: Farmaseutin koulutusohjelma

Opintosuunta: Sosiaalifarmasia ja kliininen farmasia

Tekijä: Enna Herva

Työn nimi: Masennuslääkkeet ja alkoholi

Työn laji: Farmaseutin lopputyö

Kuukausi ja vuosi: Toukokuu 2023

Sivumäärä: 26

Avainsanat: Depressio, masennuslääke, alkoholi, yhteisvaikutus, lääkeneuvonta, nuoret aikuiset, terveydenhuollon ammattilainen

Ohjaajat: Yliopistonlehtori, FaT Maarit Dimitrow, Helsingin yliopisto ja yliopistonlehtori, FaT Marika Pohjanoksa-Mäntylä, Helsingin yliopisto

Säilytyspaikka: Farmakologian ja lääkehoidon osasto, Kliinisen farmasian ryhmä; Helsingin yliopiston digitaalisten oppinnäytteiden arkisto

Muita tietoja: Yhteistyössä Suomen Apteekariliiton, Ehkäisevä päihdetyö EHYT ry:n ja A-klinikkasäätiön kanssa

Tiivistelmä: Vuoden aikana noin 5–7 % suomalaisista aikuisista ja nuorista sairastaa depressiota. Depression hoitomuodon valintaan vaikuttaa muun muassa depression vakavuusaste, mutta masennuslääkehoito voidaan ottaa käyttöön minkä tahansa asteisessa diagnosoidussa depressiossa. Samalla alkoholin käyttö on yleistä Suomessa ja depressiopotilaista jopa 10–30 % kärsii myös alkoholiongelmasta. Alkoholiriippuvuudesta kärsivistä 30–60 % sairastaa samanaikaisesti depressiota.

Ehkäisevä päihdetyö EHYT ry:n mukaan nuorille 18–24-vuotiaille aikuisille tarvitaan tietopaketti masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteiskäytöstä. Tämän farmaseutin lopputyön tavoitteena oli selvittää Suomessa myytävien masennuslääkkeiden ja alkoholin mahdolliset yhteisvaikutukset sekä niiden mekanismit. Tavoitteena oli tehdä myös yhteenveto alkoholin käytöstä masennuslääkkeiden kanssa terveydenhuollon ammattilaisten lääkeneuvontaa varten. Tämä lopputyö toimii pohjana nuorille aikuisille suunnatun tietopaketin koostamisessa.

Tietoa masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksista sekä yhteiskäytön rajoituksista etsittiin terveydenhuollossa yleisesti käytössä olevista tietolähteistä kuten Terveystietokannan lääkeinteraktiot ja -haitat -tietokannasta, valmisteyhteenvedoista sekä Micromedex -tietokannasta. Lisätietoa etsittiin tieteellisestä kirjallisuudesta Scopus -tietokannasta tehtyjen hakujen avulla sekä Google -haulla. Keskustelua käytiin moniammatillisessa tiimissä koko kirjoitusprosessin ajan. Lisäksi työssä hyödynnettiin tietoasiantuntijaa.

Terveydenhuollon tietolähteiden mukaan alkoholia ei suositella käytettäväksi lähes minkään masennuslääkkeen kanssa yhtäaikaaisesti. Ainoastaan moklobemidin osalta tietoa rajoitteista ei löytynyt, ja löydettyjen tutkimusten mukaan yhteisvaikutusta ei ole. Yleisesti tietolähteistä nousi esille, että alkoholia ei suositella masennuslääkkeiden kanssa, koska molemmat vaikuttavat keskushermostoon ja vaikutukset voivat olla arvaamattomia. SSRI-lääkkeistä löytyvä tieto oli ristiriitaista yhteisvaikutusten suhteen. Trisyklisillä masennuslääkkeillä yhteisvaikutus voi aiheuttaa esimerkiksi keskushermostolamaa, mikä voi johtaa alkoholin aiheuttamien kognitiivisten ja motoristen taitojen heikentymisen voimistumiseen. Käytettäessä alkoholia yhdessä duloksetiinin tai agomelatiinin kanssa, maksavaurion riski on kohonnut. Masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutusten tarkkoja mekanismeja löytyi heikosti kirjallisuudesta.

Lääkeneuvonnassa on huomioitava lääkkeenkäyttäjän hoitoon sitoutuminen. Lääkkeenkäyttäjälle tulisi perustella, miksi alkoholia ei mahdollisesti suositella tietyn masennuslääkkeen kanssa. Jos alkoholin käyttö kielletään kokonaan ilman perusteluita, lääkkeenkäyttäjä voi mahdollisesti tauottaa lääkehoitonsa. Lisäksi jokainen lääkkeenkäyttäjä voi tulkita suositukset eri tavalla, jos neuvonta ei ole yksiselitteistä. Tämän vuoksi tarvitaan lisää tutkimuksia yhteisvaikutuksista ja erityisesti niiden mekanismeista.

Faculty: Faculty of Pharmacy

Degree programme: Bachelor of Science in Pharmacy

Study track: Social Pharmacy and Clinical Pharmacy

Author: Enna Herva

Title: Antidepressants and alcohol

Level: Bachelor's thesis

Month and year: May 2023

Number of pages: 26

Keywords: Depression, antidepressant, alcohol, interactions, medication counselling, young adults, healthcare professional

Supervisors: University Lecturer, PhD (Pharm) Maarit Dimitrow, University of Helsinki and University Lecturer, PhD (Pharm) Marika Pohjanoksa-Mäntylä, University of Helsinki

Where deposited: Division of Pharmacology and Pharmacotherapy, Clinical Pharmacy

Additional information: In cooperation with The Association of Finnish pharmacies, EHYT Finnish Association for Substance Abuse Prevention and A-Clinic Foundation

Abstract: About 5–7 % of Finnish adults and young people suffer from depression every year. The choice of treatment for depression depends, among other things, on the severity of the depression. However, antidepressants can be used for any level of diagnosed depression. At the same time, alcohol consumption is common in Finland, and even 10–30 % of patients with depression suffer from alcohol problems. Of those who suffer from alcohol addiction, 30–60 % also suffer from depression at the same time.

According to EHYT Finnish Association for Substance Abuse Prevention, 18–24 years old young adults need information about the concurrent use of antidepressants and alcohol. The aim of this bachelor's thesis was to investigate the potential interactions and mechanisms between alcohol and different antidepressants used in Finland. The goal was also to provide a summary of alcohol use with antidepressants for healthcare professionals to use in medication counseling. This thesis can serve as a basis for compiling an information package for young adults.

Information on the interactions and restrictions of concurrent use of antidepressants and alcohol was obtained from commonly used healthcare databases such as Inxbase and Riskbase in Terveystietä, summary of product characteristics and Micromedex database. Additional information was gathered through searches of scientific literature in the Scopus database and using Google search. Discussions were held in a multi-professional group throughout the writing process. In addition, information specialist was utilized.

According to healthcare databases, alcohol is not recommended with almost any antidepressant. There was no information of restrictions or interactions found for moclobemide. In general, alcohol is not recommended with antidepressants because both affect the central nervous system, and the effects can be unpredictable. The information found about SSRI medications was conflicting regarding the interactions. The interaction with tricyclic antidepressants can, for example, cause central nervous system paralysis, which can lead to increased impairment of cognitive and motor skills caused by alcohol. Use of alcohol with duloxetine or agomelatine can increase the risk of liver injury. The exact mechanisms of interactions between antidepressants and alcohol were poorly found in the literature.

In medication counseling, adherence must be taken into account. The medicine user should be informed why concurrent use is not recommended. If alcohol use is completely prohibited without justification, the medicine user may stop taking the medication during the use of alcohol. In addition, each medicine user may interpret the recommendations differently if the counseling is not unambiguous. Therefore, more research is needed on interactions and especially on mechanisms.



SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO	1
2	AINEISTO JA MENETELMÄT	3
2.1	Käsiteltävät masennuslääkkeet	3
2.2	Aineiston keruu ja tulosten koostaminen	4
3	TULOKSET	6
3.1	Masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutukset	6
3.2	Kirjallisuushaun tulokset	12
3.3	Lääkeneuvonta	16
4	POHDINTA	19
4.1	Tulosten pohdinta	19
4.2	Virhelähteet ja vahvuudet	21
4.3	Tulosten hyödyntäminen	22
4.4	Jatkotutkimus	22
5	JOHTOPÄÄTÖKSET	23
6	KIITOKSET	23
7	KIRJALLISUUS	25

1 JOHDANTO

Depressiolla eli masennustilalla kuvataan mielenterveyshäiriötä, jonka oireita voivat olla esimerkiksi pitkään kestänyt alakuloisuus, vaikeus kokea mielihyvää, aloitekyvyn puute, uupumus sekä unihäiriöt (Terveysportti 2023). Masennus taas voi ilmetä tilapäisenä alakuloisena mielialana normaalissa tunne-elämässä. Hoidon kannalta on tärkeää erottaa diagnosoitu depressio ja lievemmat sekä lyhytkestoisemmat masennusoireet (Depressio: Käypä hoito -suositus 2023). Depressiodiagnoosi tehdään haastattelun perusteella, jonka avulla selvitetään oireiden lukumäärä, vaikeusaste, kesto sekä ajallinen vallitsevuus. Ensimmäisen kerran esiintyvä masennustila eli F32-diagnoosi ja toistuva masennus eli F33-diagnoosi ovat tautiluokitus ICD-10:ssä keskeisimmät depression muodot. Kansainvälinen ICD-10-tautiluokitus luokittelee sairaudet ja niihin liittyvät terveysongelmat tilastollisesti ja tätä järjestelmää ylläpitää maailman terveysjärjestö WHO (World Health Organization 2023). Masennuksen oireisiin ilman depressiodiagnoosia sovelletaan eri hoitosuosituksia kuin diagnosoituun depression (Depressio: Käypä hoito -suositus 2023). Tässä työssä keskitytään diagnosoidun depression lääkehoidossa käytettäviin lääkeaineisiin.

Depression hoidossa akuuttivaiheessa voidaan käyttää pääasiassa lääkehoitoa, psykoterapiaa tai näiden yhdistelmää ja tavoitteena on saavuttaa oireettomuus (Depressio: Käypä hoito -suositus 2023). Joskus mahdollisia hoitomuotoja ovat myös sähköhoito, aivoalueiden aktivointi magneettikentällä (transkraniaalinen magneettisimulaatio), aivohermosolujen aktivointi tasavirralla (tasavirtastimulaatio) ja kirkasvalohoito. Oireiden loppumisen jälkeen jatkohoitovaiheessa pyritään estämään oireiden uusiutuminen ja tässä vaiheessa seuranta ja hoito kestävät noin puoli vuotta. Ylläpitohoitovaiheessa tavoitteena on uusien sairausjaksojen estäminen sellaisilla potilailla, joilla on toistuvia masennusjaksoja. Tällöin hoitomuotona on pitkäaikainen masennuslääkehoito. Yleisesti depressiopotilailla sopivan hoitomuodon valitsemiseen vaikuttavat depression vaikeusaste, monihäiriöisyys, itsemurhavaaran riski ja

toimintakyky. Lääkehoidon merkitys korostuu mitä vaikeampi depression vaikeusaste on, mutta lääkehoitoa voidaan silti käyttää kaikissa vaikeusasteissa.

Vuoden aikana noin 5–7 % suomalaista aikuista ja nuorta sairastaa depressiota (Depressio: Käypä hoito -suositus 2023). Naisilla depressio on 1,5–2 kertaa yleisempää kuin miehillä. Kansaneläkelaitoksen ylläpitämän Kelasto -tilastotietokannan (2023) mukaan 18–24-vuotiailla essitalopraami oli vuonna 2022 yleisin masennuslääke. Toiseksi eniten käyttäjiä oli sertraliinilla ja kolmanneksi eniten mirtatsapiinilla. Fluoksetiini, venlafaksiini, vortiooksetiini ja bupropioni olivat seuraavaksi eniten kulutetuimmat lääkeaineet. Amitriptyliini- ja fluvoksamiinitoimituksia ei ollut yhtään tässä ikäluokassa vuoden 2022 aikana.

Suomessa alkoholin kokonaiskulutus on vähentynyt vuoden 2008 jälkeen, mutta alkoholin kertakulutus on edelleen suurta kuten myös muualla Euroopassa (Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinninlaitos 2016). Kulutus vuonna 2022 oli 100-prosenttisenä alkoholina laskettuna 36,1 miljoonaa litraa (Valvira 2023). Depressiota sairastavista ja siihen hoitoa saavista suurin osa kärsii myös esimerkiksi ahdistuneisuus-, persoonallisuus- tai päihdehäiriöstä (Depressio: Käypä hoito -suositus 2023). Alkoholin käytöllä ja depressiolla onkin selkeä yhteys tutkimusten mukaan (Alkoholiongelmat: Käypä hoito -suositus 2018). Depressio lisää alkoholiongelmien riskiä, ja noin 10–30 % depressiopotilaista kärsii myös alkoholiongelmasta. Toisaalta alkoholin käyttö voi lisätä depression riskiä ja henkilöistä, joilla on alkoholiongelmaa, 30–60 % sairastaa samanaikaisesti depressiota. Erityisesti humalanhakuinen juominen ja alkoholin liikkakäyttö altistavat depressiolle (Depressio: Käypä hoito -suositus 2023). Huomioitavaa on myös se, että alkoholiongelma lisää itsemurhariskiä selkeästi (Alkoholiongelmat: Käypä hoito -suositus 2018). Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (2016) mukaan 20–29-vuotiaat juovat eniten suuria määriä alkoholia kerralla.

Alkoholin käytön osalta nuorille aikuisille, eli 19–24-vuotiaille, voidaan soveltaa aikuisten alkoholin riskirajoja, mutta alle 18-vuotiaalla alkoholinkäyttö tulkitaan aina riskikäytöksi (Alkoholiongelmat: Käypä hoito -suositus 2018). Näin ollen alle 18-vuotiaille ei voida määrittää turvallisia alkoholinkäytön rajoja. Nuorilla alkoholinkäyttö voi olla usein humalanhakuista ja alkoholimyrkytyksiä esiintyykin nuorilla enemmän kuin muilla alkoholin käyttäjillä. Alkoholiongelmien riski lisääntyy vanhemmalla iällä, jos nuori on juonut alkoholia humalanhakuisesti nuoruudessa.

Tämä farmaseutin lopputyö toteutettiin yhteistyössä Suomen Apteekkariliiton, Ehkäisevä päihdetyö EHYT Ry:n ja A-klinikkasäätiön kanssa. EHYT ilmaisi tarpeensa nuorille aikuisille suunnatusta Masennuslääkkeet ja alkoholi -tietopaketista. Tämän farmaseutin lopputyön tavoitteena oli koota yhteen eri tietolähteistä löytyvä tieto Suomessa käytössä olevien masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksista terveydenhuollon ammattilaisia varten. Tavoitteena oli myös selvittää voiko eri masennuslääkkeiden kanssa nauttia alkoholia ja miksi yhteiskäyttöä ei mahdollisesti suositella. Lopputyö voi toimia pohjana nuorille aikuisille suunnatun Masennuslääkkeet ja alkoholi -tietopaketin laatimisessa.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Käsiteltävät masennuslääkkeet

Tähän lopputyöhön sisällytettiin kaikki Suomessa käytössä olevat masennuslääkkeet pois lukien erityislupavalmisteet. Kaiken kaikkiaan näitä lääkeaineita oli 20 ja ne luokitellaan vaikutusmekanismien perusteella neljään pääryhmään: selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin (SSRI), selektiivisiin MAO-A:n estäjiin, trisyklisiin

masennuslääkkeisiin ja muihin masennuslääkkeisiin (Rytsälä 2022). Erityislupavalmisteista ei ole saatavilla valmisteyhteenvedoja eikä tietoa ole juurikaan terveydenhuollon muissa tietolähteissä, joten yhteisvaikutusten arviointi olisi ollut hankalaa (Terveysportti 2023). Doksepiini on esimerkki erityislupavalmisteesta, mutta se otettiin mukaan katsaukseen, koska se on saatavilla myös ex tempore -lääkevalmisteena, johon ei vaadita erityislupaa (Rytsälä 2022). Lisäksi katsaukseen sisällytettiin esketamiini (Spravato®), vaikka sitä ei luovuteta avohuollon apteekissa lääkkeenkäyttäjälle, vaan se toimitetaan suoraan hoitopaikkaan, jossa annostelu myös tapahtuu terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa (Terveydenhuollon ammattilaisen opas – SPRAVATO 2023). Lääkkeen käyttäjä voi kuitenkin olla reseptintoitustilanteessa mukana, joten lääkeneuvonnan kannalta tietoa tarvitaan myös tästä lääkkeestä.

2.2 Aineiston keruu ja tulosten koostaminen

Aineisto kerättiin terveydenhuollossa yleisesti käytössä olevista tietolähteistä; Terveysportin lääkeinteraktiot ja -haitat -tietokannasta sekä tutkimukseen sisällytettyjen masennuslääkkeiden valmisteyhteenvedoista (Terveysportti 2023). Lääkeinteraktiot ja -haitat tietokanta pohjautuu Inxbase -tietokantaan, joka kertoo lääkkeiden yhteisvaikutusten riskeistä sekä Riskbase -tietokantaan, joka kertoo lääkkeiden aiheuttamien haittojen riskin. Vertailevaa ja täydentävää tietoa yhteisvaikutuksista etsittiin Micromedex -tietokannasta (Micromedex 2023). Micromedex -tietokanta sisältää näyttöön perustuvaa ja ajantasaista lääketietoa terveydenhuollon ammattilaisille (Merative 2023). Näistä tietolähteistä löytyvä tieto taulukoitiin lääkeainekohtaisesti vaikutusmekanismin perusteella ryhmitellen.

Lisänäyttöä masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksista etsittiin tieteellisestä kirjallisuudesta. Tutkimusartikkeleista ja kirjallisuudesta etsittiin tutkimustietoa eri

masennuslääkkeiden ja alkoholin mahdollisista yhteisvaikutuksista ja niiden mekanismeista. Varsinainen kirjallisuushaku suoritettiin Scopus -tietokannassa, ja sopivan hakulausekkeen muodostamisessa hyödynnettiin Helsingin yliopiston kirjaston tietoasiantuntijaa. Haussa etsittiin alkoholin ja kaikkien masennuslääkkeiden yhteisvaikutuksia kerralla ilman lääkeainekohtaista hakua. Hakusanoina käytettiin sanoja antidepressant*, interact*, alcohol ja ethanol ja haku rajattiin vuoden 1997 jälkeen julkaistuihin englanninkielisiin artikkeleihin. Haussa rajattiin pois julkaisut, joissa ei käsitelty masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksia sekä julkaisut, joiden koko versio ei ollut saatavilla. Moklobemidin osalta tehtiin lisähaku Scopus -tietokannassa, jotta voitiin varmistua tulosten oikeellisuudesta tämän lääkeaineen kohdalla. Hakusanoina käytettiin sanoja moclobemide, alcohol, ethanol ja interaction*. Kirjallisuushakujen lisäksi yksittäisiä julkaisuja etsittiin kirjallisuuskatsausten kirjallisuusviitteistä. Suomenkielisiä julkaisuja etsittiin Google -haun avulla ja Duodecimin julkaisuista. Varsinaisen kirjallisuus- ja Google -haun tulos sekä yksittäiset julkaisut taulukoitiin.

Keskustelua käytiin moniammatillisessa tiimissä koko kirjoittamisprosessin ajan. Mukana oli henkilöitä Helsingin yliopistosta, Suomen Apteekkariliitosta, Ehkäisevä päihdetyö EHYT ry:stä ja A-klinikkasäätiöstä. Suomen Apteekkariliitto muun muassa kehittää apteekkialaa osana terveydenhuoltoa sekä laatii oppaita ja ohjeistuksia apteekin ammattilaisille (Suomen Apteekkariliitto 2023). EHYT pyrkii työllään ehkäisemään alkoholiin, nikotiinituotteisiin ja huumeisiin liittyviä päihdeongelmia sekä peliriippuvuutta (Ehkäisevä päihdetyö EHYT ry 2023). A-klinikkasäätiö kehittää esimerkiksi päihde- ja mielenterveyspalveluita tuottamalla tietoa ja työkaluja ammattilaisille (A-klinikkasäätiö 2023). Eri ammattiryhmien edustajien mielipiteitä hyödynnettiin erityisesti taulukkoja koostettaessa tarkoitukseen sopiviksi.

3 TULOKSET

3.1 Masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutukset

Taulukkoon 1 koottiin tiedot masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksista. Micromedex -tietokannasta ei löytynyt tietoja kaikista lääkeaineista, mutta joidenkin lääkeaineiden kohdalla kyseisen tietokannan tiedot täydensivät Terveysportista löydettyjä tietoja, esimerkiksi essitalopraamin ja duloksetiinin kohdalla (Micromedex 2023, Terveysportti 2023). Pääasiassa löytyneet tiedot olivat kuitenkin samansuuntaisia ja linjassa keskenään. Terveystietojen perusteella trisyklisten masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksista oli eniten näyttöä. Trisyklisten masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteiskäytön rajoitteet oli perusteltu tieteellisten tutkimusten pohjalta. SSRI-lääkkeiden valmisteyhteenvetojen tietojen mukaan selkeitä yhteisvaikutuksia alkoholin kanssa ei ollut, mutta alkoholia suositeltiin silti välttämään.

Taulukko 1. Masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutukset eri tietolähteiden mukaan.

MASENNUS- LÄÄKE	TERVEYSPORTTI		MICROMEDEX		
	VALMISTEYHTEENVETO	INXBASE (I) / RISKBASE (R)	VAKAVUUS-ASTE	HAITAT, NÄYTÖNASTE, MEKANISMI	NEUVONTA
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)					
Essitalopraami	Alkoholia ei suositella kuten ei muidenkaan psyykenlääkkeiden kanssa. Mahdollisesti ei yhteisvaikutuksia.	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Kohtalainen	Valmistajan mukaan essitalopraami ei voimistanut alkoholin kognitiivisten ja motoristen taitojen heikkenemistä (Lexapro®). Samanaikaista käyttöä ei kuitenkaan suositella. Teoriassa voi voimistaa alkoholin kognitiivisia ja motorisia kykyjä heikentäviä vaikutuksia. Näytönaste: kohtalainen Mekanismi: tuntematon	Alkoholin käyttöä ei suositella.
Fluoksetiini	Alkoholia ei suositella. Tutkimusten mukaan ei vaikutusta veren alkoholipitoisuuteen eikä alkoholin tehoon. Alkoholin aiheuttamassa kirroosissa eli maksan vajaatoiminnassa annospienennys.	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Ei tietoa	Ei tietoa	Ei tietoa
Fluvoksamiini	Alkoholia tulee välttää kuten muidenkin psyykenlääkkeiden kanssa.	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Ei tietoa	Ei tietoa	Ei tietoa
Paroksetiini	Alkoholista tulee pidättäytyä kuten muidenkin psyykenlääkkeiden kanssa. Yhteiskäyttö ei lisää alkoholin aiheuttamia kognitiivisten ja motoristen taitojen heikkenemistä. Alkoholin kanssa lääkkeen yliannostuksen haitat kasvavat (kooma, EKG-häiriöt, kuolema).	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Vähäinen	Ei voimistanut tutkimuksessa vaikutuksia, mutta valmistaja suosittelee välttämään. Teoriassa voi lisätä kognitiivisten ja motoristen taitojen heikkenemistä. Näytönaste: kohtalainen Mekanismi: additiiviset keskushermostovaikutukset	Alkoholin käyttöä tulisi neuvoa välttämään.
Sertraliini	Alkoholia ei suositella. Tutkimuksissa yhteiskäytöllä ei vaikutusta kognitiiviseen ja motoriseen suorituskykyyn terveillä. Yliannostus yhdessä alkoholin kanssa johtanut kuolemaan joissain tapauksissa.	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Kohtalainen	Terveillä tehtyjen tutkimusten mukaan ei vaikutusta, mutta valmistaja suosittelee välttämään masentuneilla. Voi lisätä kognitiivisten ja motoristen taitojen heikkenemistä. Näytönaste: kohtalainen Mekanismi: tuntematon	Alkoholin käyttöä tulisi neuvoa välttämään.

Sitalopraami	Alkoholia ei suositella. Ei havaittuja yhteisvaikutuksia. Kuolemaan johtaneita yliannostuksia esiintynyt alkoholin kanssa. Yhteiskäytöllä korkeintaan hyvin vähäinen rauhoittava vaikutus (Sepram®).	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Kohtalainen	Ei voimistanut alkoholin kognitiivisia ja motorisia vaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa kuten muut psyykenlääkkeet. Samanaikaista käyttöä ei kuitenkaan suositella. Teoriassa voi voimistaa alkoholin kognitiivisia ja motorisia kykyjä heikentäviä vaikutuksia. Näytönaste: kohtalainen Mekanismi: tuntematon	Alkoholin käyttöä ei suositella.
Monoamiinioksidaasi A:n estäjä (MAO-A-estäjä)					
Moklobemidi	Kliinisten tutkimusten mukaan ei yhteisvaikutusta alkoholin kanssa.	Lievästi suurentunut riski hyponatremialle (B-luokka), (R).	Ei tietoa	Ei tietoa	Ei tietoa
Trisykliset masennuslääkkeet eli ei-selektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät					
Amitriptyliini	Alkoholin käyttö vaatii varotoimia. Yhteiskäyttö voi lisätä alkoholin sedatiivista vaikutusta. Voi aiheuttaa häiriöitä huomio- ja keskittymiskyvyssä, joita alkoholi voi voimistaa, millä on vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttöön. Yliannostustapauksissa alkoholi voi pahentaa vaikutuksia. Tahallisia ja tahattomia kuolemia ilmennyt ko. lääkeluokan kanssa. Tutkimuksen mukaan amitriptyliinin plasmapitoisuus kasvoi alkoholin vaikutuksesta.	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Kohtalainen	Voi aiheuttaa keskushermoston lamaa ja heikentää motorisia taitoja. Näytönaste: hyvä Mekanismi: heikentynyt maksapuhdistuma → additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus	Alkoholista tulisi pidättäytyä etenkin ensimmäisten lääkeannosten aikana, jotta elimistö tottuu mahdollisiin keskushermostoa lamaaviin vaikutuksiin.
Doksepiini	Alkoholin aiheuttama intoksikaatio vasta-aihe. Voi voimistaa alkoholin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Käytetään lieviin alkoholivieroitusoireisiin.	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Kohtalainen	Voi aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää motorisia taitoja. Näytönaste: kohtalainen Mekanismi: heikentynyt maksapuhdistuma → additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus	Alkoholista tulisi pidättäytyä etenkin ensimmäisten lääkeannosten aikana, jotta elimistö tottuu mahdollisiin keskushermostoa lamaaviin vaikutuksiin.
Klomipramiini	Alkoholin keskushermostoa lamaava vaikutus voi lisääntyä (farmakodynaaminen yhteisvaikutus). Alkoholi voi voimistaa lääkkeen haittavaikutuksia; näön hämärtyminen, uneliaisuus, keskittymiskyvyn häiriöt, sekavuus, desorientaatio, masennuksen paheneminen, sekavuustila → vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttöön. Trisykliset masennuslääkkeet voivat	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka) (R).	Kohtalainen	Voi aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää motorisia taitoja. Näytönaste: kohtalainen Mekanismi: heikentynyt maksapuhdistuma → additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus	Alkoholista tulisi pidättäytyä etenkin ensimmäisten lääkeannosten aikana, jotta elimistö tottuu mahdollisiin keskushermostoa lamaaviin vaikutuksiin.

	alentaa kouristuskynnystä erityisesti alkoholin lopettamisen yhteydessä.				
Nortriptyliini	Alkoholin käytössä noudatettava varovaisuutta. Alkoholin keskushermostoa lamaava ja rauhoittava vaikutus voi lisääntyä (farmakodynaaminen yhteisvaikutus). Tutkimuksen mukaan nortriptyliinin vapaa plasmapitoisuus kasvoi alkoholin vaikutuksesta.	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Kohtalainen	Voi aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää motorisia taitoja. Näytönaste: kohtalainen Mekanismi: heikentynyt maksapuhdistuma → additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus	Alkoholista tulisi pidättäytyä etenkin ensimmäisten lääkeannosten aikana, jotta elimistö tottuu mahdollisiin keskushermostoa lamaaviin vaikutuksiin.
Muut					
Agomelatiini	Alkoholia ei suositella. Jos lääkkeen käyttäjällä on alkoholin käyttöhäiriö tai runsasta alkoholin käyttöä, lääkkeen käyttö tulee harkita tarkoin. Maksavaurion vaara.	Psykomotorinen toimintakyky voi heikentyä: kliinisesti merkittävä interaktio, yhteiskäyttöä parasta välttää (CO-luokka), (I). Lievästi suurentunut riski annosriippuvaiselle sedaatiolle (B-luokka), (R).	Ei tietoa	Ei tietoa	Ei tietoa
Bupropioni	Alkoholin käyttö tulee minimoida tai sitä tulee välttää kokonaan. Lääke vasta-aiheinen, jos alkoholi lopetetaan äkillisesti, koska kouristuskynnys alenee. Alkoholin väärinkäyttö altistaa myös kouristuksille hoidon aikana. Neuropsykiatrisista tapahtumista joitakin tuloksia yhteiskäytön aikana. Alkoholinsietokyky voi heiketä.	Lievästi suurentunut riski hyponatremialle (B-luokka), (R).	Merkittävä	Voi lisätä kouristuskohtausten, neuropsykiatristen tapahtumien riskiä tai heikentää alkoholinsietokykyä. Näytönaste: hyvä Mekanismi: additiivinen kouristuskynnyksen aleneminen	Alkoholin käyttö tulisi minimoida ja mieluiten välttää kokonaan.
Duloksetiini	Alkoholin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Ei systemaattisia tutkimuksia yhteisvaikutuksen osalta.	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Merkittävä	Voi lisätä riskiä maksavauriolle. Näytönaste: hyvä Mekanismi: additiivinen maksatoksisuus	Voi aiheuttaa maksavaurion tai pahentaa olemassa olevaa maksasairautta. Duloksetiinia ei tule määrätä potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia tai joilla on krooninen maksasairaus.
Esketamiini (Spravato®) 	Lääkkeen käyttö vain terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Alkoholin käyttö varoen. Seuranta tärkeää, koska yhteiskäyttö voi lisätä sedaatiota.	Kohtalaisesti suurentunut riski annosriippuvaiselle sedaatiolle (C-luokka), (R).	Merkittävä	Lisääntynyt sedaation riski. Näytönaste: kohtalainen Mekanismi: additiivinen keskushermostolama	Alkoholi voi voimistaa lääkkeen sedatoivaa vaikutusta.

Mianseriini	Alkoholia tulisi välttää. Voi vahvistaa alkoholin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.	Lievästi suurentunut riski hyponatremialle ja annosriippuvalle sedaatiolle (B-luokka), (R).	Ei tietoa	Ei tietoa	Ei tietoa
Mirtatsapiini	Alkoholia tulisi välttää. Voi lisätä alkoholin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta (farmakodynaaminen yhteisvaikutus).	Lievästi suurentunut riski hyponatremialle ja annosriippuvalle sedaatiolle (B-luokka), (R).	Kohtalainen	Voi aiheuttaa kognitiivisia ja motorisia häiriöitä. Näytönaste: hyvä Mekanismi: additiiviset farmakologiset vaikutukset	Potilaita tulee varoittaa koneiden käytöstä tai moottoriajoneuvojen ajamisesta, kun he käyttävät mirtatsapiinia alkoholin kanssa.
Tratsodoni	Alkoholia tulisi välttää. Alkoholi-intoksikaatio vasta-aihe lääkkeelle. Voi lisätä alkoholin väsyttävää vaikutusta.	Lievästi suurentunut riski hyponatremialle ja annosriippuvalle sedaatiolle (B-luokka), (R).	Merkittävä	Voi lisätä keskushermostolaman riskiä. Näytönaste: kohtalainen Mekanismi: additiivinen keskushermostolama	Potilasta täytyy informoida siitä, että alkoholin vaikutukset voivat voimistua.
Venlafaksiini	Alkoholia tulisi välttää kuten muidenkin keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden kanssa. Ei voimista alkoholin aiheuttamaa kognitiivisten ja motoristen taitojen heikkenemistä. Yliannostustapauksissa alkoholi usein mukana.	Kohtalaisesti suurentunut riski hyponatremialle (C-luokka), (R).	Vähäinen	Valmistaja suosittelee välttämään. Voi lisätä riskiä keskushermostovaikutuksille. Näytönaste: Kohtalainen Mekanismi: Yhteiskäyttö ei voimistanut alkoholin aiheuttamaa kognitiivisten tai motoristen taitojen heikkenemistä.	Alkoholin käyttöä tulisi neuvoa välttämään.
Vortioksetiini	Alkoholia ei suositella. Tutkimuksessa alkoholin kerta-annoksen yhteydessä ei farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia eikä merkittävää kognitiivisten toimintojen heikkenemistä.	Kohtalaisesti suurentunut riski annosriippuvalle sedaatiolle (C-luokka), (R).	Ei tietoa	Ei tietoa	Ei tietoa

Inxbase: Lääkäri-seura Duodecimin ylläpitämä lääkeinteraktiotietokanta, jossa luokka A (Vähäpätöinen) – D (Kliinisesti merkittävä interaktio) kertoo yhteisvaikutuksen merkityksen ja koodi 0 (Yhteiskäytön seuraukset päätelty samankaltaisilla lääkeaineilla tehtyjen tutkimusten perusteella) – 4 (Interaktio kuvattu kontrolloiduissa, relevanteilla potilasaineistoilla tehdyissä tutkimuksissa) näytönasteen (Terveysportti 2023). Riskbase: Lääkäri-seura Duodecimin haittakuormatietokanta, joka kertoo lääkkeiden haittariskin luokan A (Suurentunutta riskiä ei tiedossa) – D (Riski merkittävästi suurentunut).

Yhteisvaikutuksen vakavuusasteet Micromedex -tietokannassa: Merkittävä yhteisvaikutus voi olla hengenvaarallinen ja/tai vaatia lääketieteellisiä toimenpiteitä vakavien haittavaikutusten minimoimiseksi tai estämiseksi (Micromedex 2023). Kohtalainen yhteisvaikutus voi johtaa potilaan tilan heikkenemiseen ja/tai voi vaatia lääkitysmuutoksia. Vähäisessä yhteisvaikutuksessa kliiniset vaikutukset ovat rajalliset, ja haittavaikutusten lisääntyminen voi olla mahdollista, mutta yleensä ei tarvitse tehdä esimerkiksi suuria lääkitysmuutoksia.

Yhteisvaikutusten tutkimustulosten näytönaste Micromedex -tietokannassa: Hyvä näytönaste tarkoittaa, että dokumentaatio viittaa vahvasti siihen, että yhteisvaikutus on olemassa, mutta hyvin kontrolloidut tutkimukset puuttuvat (Micromedex 2023). Kohtalainen näytönaste kertoo, että saatavilla oleva dokumentaatio on heikkoa ja kliinikot epäilevät yhteisvaikutusten olemassaoloa farmakologisten tietojen takia, tai dokumentaatio on hyvä farmakologisesti samankaltaiselle lääkkeelle.

Hyponatremia: alhainen veren natriumpitoisuus (Mustajoki 2022). Sedaatio: tajunnantason lasku (Terveyskylä 2021). Psyykenlääke: lääke, joka vaikuttaa psyykkisiin eli henkisiin toimintoihin, esim. masennuslääke ja psykoosilääke (Terveysportti 2023). Farmakodynaaminen yhteisvaikutus: lääkkeen vaikutus muuttuu ilman, että pitoisuus muuttuu (Neuvonen 2012). Farmakokineettinen yhteisvaikutus: yhteisvaikutus, joka vaikuttaa lääkkeen pitoisuuteen. Desorientaatio: paikan ja ajantajun hämärtyminen (Terveysportti 2023). Punainen kolmio: lääke voi vaikuttaa reaktiokykyyn heikentävästi (Duodecim lääketietokannan toimitus 2022).

3.2 Kirjallisuushaun tulokset

Tutkimuksen varsinaisessa kirjallisuushaussa löydettiin kuusi sisäänottokriteerit täyttävää julkaisua (Fraser 1997, Weathermon ja Crabb 1999, Tanaka 2003, Koski ym. 2005, Menkes ja Herxheimer 2014, Suzuki ja Otani 2019) (**Taulukko 2**). Julkaisujen joukossa oli yksi tapausraportti (Suzuki ja Otani 2019), kaksi kirjallisuuskatsausta (Koski ym. 2005, Menkes ja Herxheimer 2014) ja kolme katsausartikkelia (Fraser 1997, Weathermon ja Crabb 1999, Tanaka 2003). Tutkimusten tulokset vahvistivat terveydenhuollon tietolähteistä löytyneitä tietoja. Tutkimusten mukaan SSRI-lääkkeet olivat turvallisempia yhdessä alkoholin kanssa kuin muut masennuslääkkeet (Weathermon ja Crabb 1999, Koski ym. 2005).

Muita yksittäisiä julkaisuja löytyi kirjallisuuskatsausten kirjallisuusviitteistä (Van Harten 1992, Torrens ym. 2005). Google -haulla löytyi yksi opas terveydenhuollon ammattilaisille Spravato® -lääkkeen käytöstä (Pharma Fennica 2023). Yksittäiset julkaisut ja Google -haun tulokset taulukoitiin (**Taulukko 2**). Lisähaussa moklobemidin ja alkoholin yhteisvaikutuksista löytyi viisi julkaisua, joita ei taulukoitu (Berlin ym. 1990, Zimmer ym. 1990, Gibert Rahola 1993, Uzbay ym. 1995, Deniz ja Celik 1996). Kaikkien tutkimusten mukaan moklobemidillä ja alkoholilla ei ole yhteisvaikutuksia. Tutkimusten tulosten todettiin tukevan Terveysportista löytyneitä tietoja.

Taulukko 2. Kooste kirjallisuushaun tuloksista.

Tutkimusartikkeli ja maa	Tutkimuksen tavoitteet	Aineisto	Menetelmät	Keskeiset tulokset
Varsinainen haku Scopus -tietokannasta				
Serotonin syndrome after an alcohol intake in a patient treated with escitalopram and clomipramine (Suzuki ja Otani 2019) Japani	Raportoida serotoniinioireyhtymästä alkoholiannoksen jälkeen miehellä, jolla vaikea masennus ja käytössä essitalopraami sekä klomipramiini.	Yksi 26-vuotias mies.	Tapausraportti vuodelta 2019.	Alkoholin ja masennuslääkkeiden yhteiskäyttö voi johtaa serotoniinisyndroomaan. Raportin mukaan serotoniinisyndrooman oireet voivat johtua alkoholin, essitalopraamin ja klomipramiinin farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta, jossa serotoniinin puhdistuma aivoissa vähenee. Klomipramiininipitoisuus voi myös nousta alkoholin seurauksena farmakokineettisen yhteisvaikutuksen takia.
Interaction between antidepressants and alcohol: Signal amplification by multiple case reports (Menkes ja Herxheimer 2014) Uusi-Seelanti	Tutkia kirjallisuutta ja tapauksia ja selvittää miksi, jotkin SSRI lääkkeiden käyttäjät tulivat alttiiksi patologisille myrkytyksille.	201 tapausraporttia.	Yksityiskohtainen kirjallisuushaku vuosilta 1806–2014 ja tapausraporttien analysointi. Keskustelufoorumin 5000 tapausta vuosilta 1998–2007. Yksi tapaus vuodelta 2006. Lisäksi kolme muuta tapausraporttilähdettä, joiden vuosilukuja ei ilmoitettu.	Aikaisempien tutkimusten mukaan SSRI-lääkkeillä ja alkoholilla on vain vähän tai ei ollenkaan yhteisvaikutuksia. Yhdysvaltojen ja Iso-Britannian tietolähteissä ei ole syitä alkoholin välttämiseksi esim. SSRI-lääkkeiden kanssa. Vain sedaatiosta varoitettu trisykliisiin masennuslääkkeisiin liittyen. Tämän tutkimuksen mukaan mm. murhia, väkivaltaa, muistinmenetystä ja alkoholin käytön lisääntymistä on kuitenkin esiintynyt yhteiskäytössä.
Newer antidepressants: Evaluation of fatal toxicity index and interaction with alcohol based on Finnish postmortem data (Koski ym. 2005) Suomi	Tutkia uusimpien masennuslääkkeiden toksisuusindeksiä ja yhteisvaikutusta alkoholin kanssa.	Tutkittiin 284 uudempien masennuslääkkeiden aiheuttamaa myrkytyskuolemaa Suomessa.	Suomalaisten kuolemanjälkeisten toksikologisten tietojen analysointi vuosilta 1995–2002.	Uudempien masennuslääkkeiden (esim. venlafaksiini, mianseriini, moklobemidi, mirtatsapiini) mahdollinen vuorovaikutus alkoholin kanssa vaihtelee, mutta erot lääkkeiden välillä ovat pieniä. Yllä olevia voidaan pitää uusista masennuslääkkeistä vähiten turvallisina. Venlafaksiinilla on lisääntynyt riski kuolemaan johtavaan myrkytykseen käytettäessä alkoholin kanssa. SSRI-lääkkeillä myrkytysriski vaikuttaa olevan alhainen. Trisykliset masennuslääkkeet ovat yleisimpiä lääkeaineita, jotka johtavat myrkytyskuolemiin. Amitriptyliinillä ja doksepiinilla vaikuttaa olevan vakava yhteisvaikutus alkoholin kanssa. Iällä ja sukupuolella ei merkittävää vaikutusta myrkytyskuolemiin.

Toxicological interactions involving psychiatric drugs and alcohol: an update (Tanaka 2003) Japani	Alkoholin sekä masennus- ja psykoosilääkkeiden toksikologiset yhteisvaikutukset.	Perustuu 133 julkaisuun.	Katsaus	Amitriptyliinin maksapuhdistuma heikkenee alkoholin vaikutuksesta ja vapaan amitriptyliinin plasmapitoisuus kasvaa (farmakokineettinen yhteisvaikutus). Amitriptyliinillä ja alkoholilla voi olla additiivisia rauhoittavia vaikutuksia (farmakodynaaminen yhteisvaikutus). Nämä mekanismit yhdessä vaikuttavat yhteisvaikutuksen toksisuuteen ja psyykkisten ja motoristen taitojen heikentymiseen.
Alcohol and medication interactions (Weathermon ja Crabb 1999) Yhdysvallat	Alkoholin ja lääkkeiden yhteisvaikutukset.	Perustuu 23 julkaisuun.	Katsaus	Trisykliset masennuslääkkeet: Alkoholi lisää sedaation ja ylös noustessa äkillisen verenpaineen laskun riskiä. Amitriptyliinin ensikierron metabolia hidastuu ja pitoisuus kasvaa. Maksasairaus hidastaa metaboliaa entisestään ja seurauksena voi olla kouristuksia ja rytmihäiriöitä. SSRI: Paras turvallisuusprofiili vaikka käytettäisiin paljon alkoholia (esim. itsemurha ja yliannostustilanteissa). Ei vakavia interaktioita kohtuullisten alkoholiannosten yhteydessä. Ovat paljon vähemmän rauhoittavia kuin trisykliset masennuslääkkeet. MAO-estäjät: Voi aiheuttaa yhdessä punaviinin tyramiinin kanssa vakavan korkean verenpaineen. Tratsodoni: Alkoholi lisää sedaation riskiä. Turvallista alkoholinkulutuksen tasoa ei voida suositella, koska alkoholin ja lääkkeiden väliset mahdolliset vuorovaikutukset ovat niin monimutkaisia.

Pharmacokinetic Interactions Between Alcohol and Other Drugs (Fraser 1997) Uusi-Seelanti	Alkoholin ja lääkkeiden farmakokineettiset yhteisvaikutukset ja alkoholin muut vaikutukset lääkkeiden määräämiseen.	Perustuu 151 julkaisuun.	Katsaus	Alkoholi voi vaikuttaa lääkkeiden farmakokinetiikkaan muuttamalla mahalaukun tyhjenemistä ja maksan aineenvaihduntaa. Lääkkeet voi vaikuttaa alkoholin farmakokinetiikkaan muuttamalla mahalaukun tyhjenemistä ja estämällä mahalaukun alkoholiidehydrogenaasia. Asetaldehyydin metabolian estymisen seurauksena voi olla antabusreaktio. Farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ovat mm. rahoittavat vaikutukset ja muut interaktiot trisyklisen masennuslääkkeiden kanssa.
Tulokset muista tietokannoista				
Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis (Torrens ym. 2005) Espanja	Kuinka tehokkaita masennuslääkkeet ovat päihderiippuvuuden hoidossa ilman samanaikaista depressiota tai depression kanssa.	Satunnaistetut, kaksoissokkoutetut, kontrolloidut tutkimukset. Englannin, ranskan ja espanjankieliset julkaisut.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi. Tulokset PubMed -tietokannasta vuosirajauksella 1966–2004.	Samanaikaisen alkoholiriippuvuuden ja depression hoidossa masennuslääkkeistä saattaa olla hyötyä, mutta tutkimuksia tarvitaan lisää. Päihderiippuvuuden hoidossa SSRI-lääkkeillä ei ole välttämättä merkittäviä etuja trisyklisiin masennuslääkkeisiin verrattuna.
Fluvoxamine does not interact with alcohol or potentiate alcohol-related impairment of cognitive function (Van Harten 1992) Englanti	Tutkia vaikuttaako fluvoksamiini alkoholin farmakokinetiikkaan ja lisääkö se alkoholin psyykkisiä toimintoja heikentäviä vaikutuksia.	Kaksi tutkimusta, joissa molemmissa oli 12 tervettä vapaaehtoista miestä.	Kliininen tutkimus. Osittain sokkoutetut, tasapainotetut vaihtovuoroiset tutkimukset, joissa tutkimushenkilöille annettiin 40 mg alkoholia joko suonensisäisesti tai suun kautta sen jälkeen, kun he olivat saaneet 50 mg kerta-annoksen tai useamman 50 mg annoksen fluvoksamiinia.	Fluvoksamiinilla ja alkoholilla ei ole merkittävää yhteisvaikutusta. Fluvoksamiini ei lisää alkoholin aiheuttamaa psyykkisten toimintojen heikentymistä.
Terveydenhuollon ammattilaisen opas – SPRAVATO (suomi) (Pharmacia Fennica 2023) Suomi	Antaa tietoa ammattilaisille lääkkeen käytöstä.	-	-	Alkoholia tulisi välttää päivä ennen ja jälkeen lääkkeen annostelun. Sedaatio-riski kasvaa yhteiskäytössä. Dissosiaatio-oireita eli tunteiden, muistin, ajattelun ja toiminnan yhteyden hetkellistä katkeamista voi esiintyä, jos henkilöllä ollut alkoholin väärinkäyttöä aikaisemmin (Rovasalo 2021, Pharmacia Fennica 2023).

3.3 Lääkeneuvonta

Terveystieteiden eri tietolähteistä löytyvien masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutusten (**Taulukko 1**) sekä kirjallisuushaun tulosten perusteella (**Taulukko 2**) tehtiin yhteenveto lääkehoitoa varten (**Taulukko 3**). Taulukkoon kirjattiin, mitä terveydenhuollon ammattilaisen tulisi kertoa alkoholin käytöstä osana lääkehoitoa masennuslääkkeen käyttäjälle. **Taulukossa 3** hyödynnettiin liikennevalojärjestelmää, joka jakaa yhteisvaikutuksen vakavuuden eri luokkiin; punaiseen, keltaiseen ja vihreään. Neljäntenä värinä on valkoinen, joka kuvaa epäselviä tapauksia, joissa tutkimustietoa suositusten antamiseksi lääkehoitoon ei ole riittävästi. Punainen väri tarkoittaa, että alkoholia tulisi välttää masennuslääkkeen kanssa. Keltainen väri tarkoittaa, että alkoholin käyttöä ei suositella lääkehoidon aikana. Vihreä väri kertoo, että tutkimuksissa ei ole tullut esiin yhteisvaikutuksia eikä tietolähteiden tiedoissa ole tullut ilmi, että alkoholia ei suositeltaisi yhtäaikaiseen käyttöön.

Taulukko 3. Yhteenveto lääkeneuvontaan alkoholin yhteiskäytöstä masennuslääkkeiden kanssa. (Soveltaen: van Harten 1992, Fraser 1997, Weathermon ja Crabb 1999, Tanaka 2003, Koski ym. 2005, Torrens ym. 2005, Menkes ja Herxheimer 2014, Suzuki ja Otani 2019, Micromedex 2023, Pharmaca Fennica 2023, Terveysportti 2023)

Masennuslääke	Yhteenveto lääkeneuvonnassa huomioitavista asioista
SSRI	
Essitalopraami	- Alkoholia ei suositella. - Tutkimuksissa ei yhteisvaikutuksia. - Teoriassa voi lisätä alkoholin aiheuttamaa kognitiivisten ja motoristen taitojen heikkenemistä.
Fluoksetiini	- Alkoholia ei suositella. - Tutkimusten mukaan ei vaikutusta veren alkoholipitoisuuteen tai alkoholin tehoon.
Fluvoksamiini	- Alkoholia ei suositella. - Tutkimuksissa ei yhteisvaikutuksia.
Paroksetiini	- Alkoholia ei suositella. - Tutkimuksissa alkoholin vaikutukset eivät voimistuneet. - Lääkkeen yliannostuksen haitat kasvavat yhteiskäytössä (kooma, EKG-häiriöt, kuolema).
Sertraliini	- Alkoholia ei suositella. - Tutkimuksissa ei yhteisvaikutuksia terveillä. - Teoriassa voi lisätä alkoholin aiheuttamaa kognitiivisten ja motoristen taitojen heikkenemistä. - Kuolemaan johtaneita yliannostuksia esiintynyt alkoholin kanssa.
Sitalopraami	- Alkoholia ei suositella. - Tutkimuksissa ei yhteisvaikutuksia / korkeintaan hyvin vähäinen rauhoittava vaikutus (Septram®). - Teoriassa voi lisätä alkoholin aiheuttamaa kognitiivisten ja motoristen taitojen heikkenemistä. - Kuolemaan johtaneita yliannostuksia esiintynyt alkoholin kanssa.
MAO-A-estäjä	
Moklobemidi	Ei yhteisvaikutusta alkoholin kanssa tutkimusten mukaan.
TRISYKLISET MASENNUSLÄÄKKEET	
Amitriptyliini	- Alkoholia tulisi välttää. - Heikentää lääkkeen maksapuhdistumaa: keskushermostolaman riski. - Motoristen taitojen heikkeneminen. - Tahallisia ja tahattomia kuolemia ilmennyt.
Doksepiini	- Alkoholia tulisi välttää. - Heikentää lääkkeen maksapuhdistumaa: keskushermostolaman riski. - Motoristen taitojen heikkeneminen. Uneliaisuus.
Klomipramiini	- Alkoholia tulisi välttää. - Heikentää lääkkeen maksapuhdistumaa: keskushermostolaman riski. - Muut keskushermosto-oireet: näön hämärtyminen, uneliaisuus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, masennus, sekavuus, motoristen taitojen heikkeneminen, ajan ja paikan tajun hämärtyminen.
Nortriptyliini	- Alkoholia tulisi välttää. - Heikentää lääkkeen maksapuhdistumaa: keskushermostolaman riski. - Motoristen taitojen heikkeneminen. Uneliaisuus.
MUUT	
Agomelatiini	- Alkoholia tulisi välttää. - Ei ainakaan runsasta alkoholin käyttöä. - Kognitiivinen ja motorinen toimintakyky voi heiketä (CO-luokan interaktio). - Maksavaurioriski.
Bupropioni	- Alkoholin käyttö minimoitava tai parasta välttää. - Kouristuskynnys ja alkoholinsietokyky alenee.
Duloksetiini	- Alkoholia ei suositella. - Maksavaurioriski, erityisesti runsas alkoholinkäyttö lisää riskiä.
Esketamiini  (Spravato®)	- Lääkkeen käyttö vain terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. - Alkoholia tulisi välttää päivä ennen ja jälkeen lääkkeen annostelun. - Kohtalaisesti lisääntynyt riski tajunnantason laskulle.
Mianseriini	- Alkoholia tulisi välttää. - Keskushermostolaman riski.
Mirtatsapiini	- Alkoholia tulisi välttää. - Keskushermostolaman riski.

Tratsodoni	• Alkoholia tulisi välttää. • Keskushermostolaman riski.
Venlafaksiini	• Alkoholia tulisi välttää. • Tutkimuksissa alkoholin vaikutukset eivät voimistuneet. • Teoriassa voi lisätä riskiä keskushermostovaikutuksille. • Yliannostustapauksissa usein mukana alkoholi.
Vortioksetiini	• Alkoholia ei suositella. • Tutkimuksissa ei merkittäviä yhteisvaikutuksia.

4 POHDINTA

4.1 Tulosten pohdinta

Tämän kirjallisuuskatsauksena toteutetun tutkimuksen tavoitteena oli selvittää masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksia ja niiden mekanismeja. Tietoa löytyi vaihtelevasti eri masennuslääkkeistä. SSRI-lääkkeistä löytyvä tieto oli rajallista, koska lääkeryhmää ei ole tutkittu yhtä paljon kuin esimerkiksi vanhempia trisyklisiä masennuslääkkeitä. Useimpien SSRI-lääkkeiden valmisteyhtenvetojen mukaan tutkimuksissa ei ole tullut esille merkittäviä yhteisvaikutuksia alkoholin kanssa, mutta alkoholia suositeltiin silti välttämään (Terveysportti 2023). Perusteeksi oli annettu vain, että yleisesti psyykenlääkkeiden kanssa ei suositella alkoholia. Kirjallisuushaussa löydetyn tieteellisen kirjallisuuden perusteella tutkimukset SSRI-lääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksista olivat hieman ristiriitaisia (Weathermon ja Crabb 1999, Koski ym. 2005, Menkes ja Herxheimer 2014, Suzuki ja Otani 2019). Näiden tietojen perusteella lääkeneuvonnassa on vaikea perustella lääkkeenkäyttäjälle, miksi alkoholia ei suositella nautittavaksi SSRI-lääkkeiden kanssa. Neuvonnan tulisi perustua tutkittuun tietoon, joten eettisestä näkökulmasta on hieman kyseenalaista neuvoa välttämään alkoholia, jos selkeitä yhteisvaikutuksia ei ole.

Moklobemidi on ainoa masennuslääke, jolla ei ollut tutkimusten mukaan yhteisvaikutuksia alkoholin kanssa, ja terveydenhuollon tietolähteissä ei ollut mainintaa, että alkoholia ei suositeltaisi lääkkeen kanssa (Berlin ym. 1990, Zimmer ym. 1990, Gibert Rahola 1993, Uzbay ym. 1995, Deniz ja Celik 1996, Terveysportti 2023). Yhden artikkelin mukaan moklobemidin ja alkoholin yhteiskäytössä oli esiintynyt kuitenkin kuolemaan johtaneita myrkytyksiä (Koski ym. 2005). Moklobemidi vaikuttaa keskushermostoon kuten muutkin masennuslääkkeet, mutta muiden masennuslääkkeiden kohdalla on

annettu suositus välttää alkoholia (Terveysportti 2023). Tämän takia tiedot moklobemidistä ovat hieman ristiriitaisia suhteessa muihin masennuslääkkeisiin.

Vaikka selkeitä masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksia ei löydy kaikkien masennuslääkkeiden kohdalla, ei alkoholin käyttö depressiota sairastavilla ole välttämättä silti ongelmatonta. Masennuslääkehoidon alussa voi ilmetä haittavaikutuksena esimerkiksi ahdistuneisuutta, masennuksen pahenemista ja itsemurha-ajatuksia etenkin alle 25-vuotiailla (Terveysportti 2023). Alkoholin käyttö voi itsessään lisätä samoja oireita, jolloin depressiopotilaan vointi voi heikentyä entisestään (Alkoholiongelmat: Käypä hoito -suositus 2018). Alkoholin käytön takia myös pidempään masennuslääkettä käyttäneen mieliala voi laskea. Vaikka masennuslääkkeellä ja alkoholilla ei olisi merkittäviä yhteisvaikutuksia, alkoholin mielialaa laskevan vaikutuksen takia alkoholia ei kannattaisi käyttää, mikäli sairastaa depressiota. Tämä on hyvä huomioida kaikkien masennuslääkkeiden kohdalla lääkeneuvonnassa, kun alkoholin yhteiskäytöstä keskustelelee masennuslääkkeen käyttäjän kanssa.

Masennuslääkkeitä voidaan käyttää myös depressiota sairastavien alkoholiriippuvaisten lääkehoitona (Torrens ym. 2005). Depression hoidossa voidaan käyttää niin trisyklisiä masennuslääkkeitä kuin muitakin masennuslääkkeitä. Trisyklisillä masennuslääkkeillä vaikuttaisi tutkimusten mukaan olevan kuitenkin eniten yhteisvaikutuksia alkoholin kanssa. Hoidettaessa alkoholiriippuvuudesta kärsivää depressiopotilasta hyödyt ovat luultavasti suurempia kuin haitat, mutta tämä saa pohtimaan sitä, kuinka suuri riski alkoholin ja masennuslääkkeiden yhteiskäytössä todellisuudessa on.

Lääkeneuvontatilanteita varten tulisi olla selkeä linja, miten masennuslääkkeitä käyttäviä tulisi neuvoa alkoholin käytön suhteen. Jos lääkkeenkäyttäjää neuvotaan välttämään alkoholia kokonaan niin sanotusti varotoimenpiteenä, voi olla riski, että lääkkeen käyttäjä tauottaa masennuslääkkeen alkoholin käytön ajaksi. Tämä ei ole

lääkkeen oikean käytön ja hoitoon sitoutumisen kannalta toivottua. Masennuslääkehoitoa ei yleensä saisi lopettaa kerralla vaan annosta tulisi pienentää vähitellen (Rytsälä 2022). Lisäksi neuvonnan kannalta käsitteistö on melko hankalaa ja monitulkintaista. Esimerkiksi valmisteyhteenvedoissa käytetään monia eri sanoja tai ilmaisuja liittyen alkoholin käytön rajoittamiseen. Missään ei ole määritelty, mitä esimerkiksi ”ei suositella”, ”tulisi välttää” tai ”tulisi pidättäytyä” käytännössä tarkoittavat. Jos lääkkeen käyttäjälle neuvotaan esimerkiksi, että alkoholia voi nauttia kohtuudella, jokainen voi tulkita asian eri tavalla. Toiselle kohtuullinen määrä voi olla 1–2 alkoholiannosta ja toiselle taas suurempi määrä. Tämän vuoksi lääkeneuvontaan tarvitaan konkreettisia perusteluita alkoholin käytön välttämiseen ja suuntaa antavia esimerkkejä alkoholin määrästä.

4.2 Virhelähteet ja vahvuudet

Tässä farmaseutin lopputyössä hyödynnettiin eri terveydenhuollon tietolähteitä ja niistä löytyvää tietoa vertailtiin keskenään. Tiedot olivat suurimmaksi osaksi linjassa keskenään. Joidenkin lääkeaineiden kohdalla toiset tietolähteet täydensivät toisista tietolähteistä puuttuvia tietoja. Yhdessä valmisteyhteenvedossa (Septram®) oli tarkempaa tietoa muiden valmistajien valmisteyhteenvedoihin verrattuna. Kirjallisuushaussa ei otettu mukaan kaikkia tutkimuksia materiaalin suuren määrän vuoksi. Tutkimustulokset olivat usean vuoden takaisia, mutta voidaan olettaa, että tieto esimerkiksi yhteisvaikutusten mekanismeista ei ole juurikaan muuttunut. Lisäksi haussa etsittiin yhteisvaikutuksia kaikkien masennuslääkkeiden kanssa kerralla, eikä hakuja yksittäisten lääkeaineiden ja alkoholin yhteisvaikutuksista tehty, lukuun ottamatta moklobemidiä. Tutkimusten näytönastetta ei arvoitu.

4.3 Tulosten hyödyntäminen

Tämän farmaseutin lopputyön tuloksia voi hyödyntää jatkossa nuorille tai nuorille aikuisille suunnatun Masennuslääkkeet ja alkoholi -tietopaketin laadinnassa. Huomioitavaa kuitenkin on, että tiedot perustuvat tutkimuksiin, jotka on tehty pääasiassa aikuisilla (Karlsson 2004). Tutkitun tiedon puutteen vuoksi aikuisten masennuslääkesuosituksia kuitenkin sovelletaan myös nuorille. Nuorten tai nuorten aikuisten tietopakettia koostettaessa on otettava huomioon myös se, miten tietopaketti laaditaan niin, että kohderyhmä ymmärtää tiedon yksiselitteisesti. Tietopaketin ulkoasulla ja kielellä on suuri merkitys tässä.

Lisäksi tulee huomioida, että tähän farmaseutin lopputyöhön ei ole sisällytetty kaikkia olemassa olevia tutkimuksia ja tieteellisiä julkaisuja. Laadittaessa tietopakettia nuorille aikuisille, olisi hyvä etsiä tutkimuksia vielä yksittäisten masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksista tieteellisestä kirjallisuudesta, jotta voidaan varmistua tulosten oikeellisuudesta. Ennen tietopaketin julkaisemista olisi hyvä konsultoida psykiatria tai kliiniseen farmakologiaan erikoistunutta lääkäriä, koska kaikkien masennuslääkkeiden suositukset alkoholin suhteen eivät ole yksiselitteisiä.

4.4 Jatkotutkimus

Useiden masennuslääkkeiden kohdalla ei löytynyt tieteellistä perustelua sille, miksi masennuslääkettä ja alkoholia ei kannattaisi käyttää yhtäaikaisesti. Tietolähteistä puuttui myös tarkempi tieto siitä, kuinka paljon alkoholia pystyisi nauttimaan turvallisesti, jos sitä haluaisi käyttää samanaikaisen masennuslääkityksen kanssa. Tämän vuoksi tarvitaan lisää tutkimustietoa masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksista, jotta masennuslääkkeiden käyttäjien turvallinen ja tehokas lääkehoito voidaan varmistaa. Myöhemmin, kun tietopaketti on saatu koostettua

nuorille aikuisille, tulisi sille tehdä soveltuvuustutkimus. Sen tarkoituksena olisi selvittää, onko tietopaketti soveltuva juuri kyseiselle kohderyhmälle ja palveleeko se nuorten aikuisten tiedon tarvetta masennuslääkkeistä ja alkoholista.

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Masennuslääkkeiden valmisteyhtenvetojen mukaan alkoholia ei suositella käytettäväksi lähes minkään masennuslääkkeen kanssa. Moklobemidi on ainoa masennuslääke, jolla ei ole tutkimusten mukaan yhteisvaikutuksia alkoholin kanssa, ja valmistaja ei ole ilmaissut, että alkoholia tulisi välttää. Myös Terveysportin lääkeinteraktiot ja -haitat -tietokannan sekä Micromedex -tietokannan mukaan ohjeistukset ovat samankaltaiset.

Monien masennuslääkkeiden kohdalla puuttuu kuitenkin tieto siitä, miksi masennuslääkettä ja alkoholia ei tulisi käyttää yhtäaikaista. Lääkeneuvonnassa olisi hyvä perustella kaikki suositukset, jotta lääkkeenkäyttäjä saadaan ymmärtämään yhteisvaikutusten mahdolliset riskit ja toisaalta myös lääkehoidon merkitys. Tämän vuoksi masennuslääkkeiden ja alkoholin yhteisvaikutuksista ja niiden mekanismeista tarvitaan lisää tutkimustietoa.

6 KIITOKSET

Kiitän lämpimästi kaikkia tässä farmaseutin lopputyöprosessissa mukana olleita. Asiantuntijaproviisori Henna Kyllönen Suomen Apteekkariliitto, asiantuntija Mikko Lemettilä ja tutkimuspäällikkö Jukka Koskelo A-klinikkasäätiö, työelämän asiantuntija

Timo Nerkko Ehkäisevä päihdetyö EHYT ry, tietoasiantuntija Terhi Sandgren Helsingin yliopiston kirjasto.

7 KIRJALLISUUS

A-klinikkasäätiö (viitattu 21.4.2023). www.a-klinikkasaatio.fi

Alkoholiongelmien Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Päihdelääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Helsinki, 2018 (viitattu 2.2.2023). www.kaypahoito.fi

Berlin I, Cournot A, Zimmer R, ym.: Evaluation and comparison of the interaction between alcohol and moclobemide or clomipramine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 100(1): 40–5, 1990. DOI: 10.1007/BF02245787.

Deniz G ja Celik T: An investigation of the effects of moclobemide on blood ethanol level in rats. *Bulletin of Gulhane Military Medical Academy*. 38(1): 1–3, 1996. ISSN: 13000543.

Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Helsinki, 2023 (viitattu 9.2.2023). www.kaypahoito.fi

Duodecim lääketietokannan toimitus: Lääketietoa – lääkemuodot, kolmiolääkkeet ja lääkkeiden säilyttäminen. Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim, 2022 (viitattu 29.4.2023). www.terveyskirjasto.fi

Ehkäisevä päihdetyö EHYT ry (viitattu 21.4.2023). www.ehyt.fi

Fraser AG: Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. *Clin Pharmacokinet*. 33(2): 79–90, 1997. DOI: 10.2165/00003088-199733020-00001.

Gibert Rahola J: Reversible inhibitors of MAO (RIMA) in the depressions. *Anales de Psiquiatria*, 9(2): 89–93, 1993. ISSN: 02130599.

Karlsson L: Nuorten masennus - vakavasti otettava sairaus. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim, 2004 (viitattu 25.4.2023). www.duodecimlehti.fi

Koski A, Vuori E, Ojanperä I: Newer antidepressants: Evaluation of fatal toxicity index and interaction with alcohol based on Finnish postmortem data. *Int J Legal Med*. 119(6): 344–8, 2005. DOI: 10.1007/s00414-005-0528-x.

Menkes DB, Herxheimer A: Interaction between antidepressants and alcohol: signal amplification by multiple case reports. *Int J Risk Saf Med*. 26(3): 163–70, 2014. DOI: 10.3233/JRS-140632.

Merative: Micromedex (viitattu 20.4.2023) www.merative.com

Micromedex (viitattu 2.2.2023) www.micromedexsolutions.com

Mustajoki P: Hyponatremia. Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim, 2022 (viitattu 5.4.2023). www.terveyskirjasto.fi

Neuvonen PJ: Lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat yleensä hallittavissa. Sic!. Fimea, 2012 (viitattu 29.5.2023). www.sic.fimea.fi

Pharmaca Fennica: Terveysthuollon ammattilaisen opas – SPRAVATO (suomi) (viitattu 20.4.2023). www.pharmacafennica.fi

Rovasalo A: Dissosiaatiohäiriöt. Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim, 2021 (viitattu 24.4.2023). www.terveyskirjasto.fi

Rytsälä: Depression lääkehoito. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim, 2022 (viitattu 23.4.2023). www.terveysportti.fi

Suomen Apteekkariliitto (viitattu 21.4.2023). www.apteekkariliitto.fi

Suzuki A, Otani K: Serotonin Syndrome After an Alcohol Intake in a Patient Treated With Escitalopram and Clomipramine. Clin Neuropharmacol. 42(3): 103–104, 2019. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000331.

Tanaka E: Toxicological interactions involving psychiatric drugs and alcohol: an update. J Clin Pharm Ther. 28(2): 81–95, 2003. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2003.00459.x.

Terveysten ja hyvinvoinnin laitos: Suomalaisten alkoholinkäyttötavat 2016. Päivitetty 15.12.2022 (viitattu 28.4.2023). www.thl.fi

Terveyskylä: Palliatiivinen sedaatio. Päivitetty 1.11.2021 (viitattu 29.4.2023). www.terveyskyla.fi

Terveysportti (viitattu 2.2.2023). www.terveysportti.fi

Kansaneläkelaitos: Tilastotietokanta Kelasto, Sairasvakuutuksesta korvattavat lääketoimitukset 2020–. Päivitetty 17.4.2023 (viitattu 18.4.2023). www.tietotarjotin.fi

Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M: Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 78(1): 1–22, 2005. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2004.09.004.

Uzbay IT, Sever B, Celik T, Ayhan IH: Investigation of the effects of moclobemide in chronic ethanol feeding rats. Pharmacol Res. 32(5): 287–92, 1995. DOI: 10.1016/s1043-6618(05)80016-7.

Valvira: Alkoholin valmistus ja tilastoitu kulutus laskivat vuonna 2022. 2023 (viitattu 28.4.2023). www.valvira.fi

Van Harten J, Stevens LA, Raghoobar M, Holland RL, Wesnes K, Cournot A: Fluvoxamine does not interact with alcohol or potentiate alcohol-related impairment of cognitive function. Clin Pharmacol Ther. 52(4): 427–35, 1992. DOI: 10.1038/clpt.1992.166.

Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. Alcohol Res Health 23(1): 40–54, 1999. PMID: 10890797; PMCID: PMC6761694.

World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) (viitattu 20.4.2023). www.who.int

Zimmer R, Gieschke R, Fischbach R, Gasic S: Interaction studies with moclobemide. Acta Psychiatr Scand Suppl. 360: 84–6, 1990. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1990.tb05343.x.