

**MITKÄ TEKIJÄT LIITTYVÄT HOITOVASTEeseen HOITORESISTENTISSÄ  
SKITSOFRENIASSA?**

**Systemaattinen katsaus**

Jenny Risku  
Syventävien opintojen tutkielma  
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö,  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
09/2018  
Ohjaajat: Dos. Erika Jääskeläinen, LK  
Annika Seppälä

TIIVISTELMÄ

Risku, Jenny: Mitkä tekijät liittyvät hoitovasteeseen  
hoitoresistentissä skitsofreniassa?  
systemaattinen katsaus  
Syventävien opintojen tutkielma: 27 sivua

---

Skitsofrenian hoito on haasteellista. Psykoosilääkehoito on tärkeä osa skitsofrenian hoitoa. Tutkimusten mukaan noin 20-30% potilasta ei saa vastetta psykoosilääkehoidolle, ja tällöin kyseessä on hoitoresistentti skitsofrenia. Tutkimukseni tavoitteena oli selvittää hoitoresistentin skitsofrenian lääkehoitovasteeseen liittyviä tekijöitä. Näiden tekijöiden avulla voitaisiin ennustaa potilaan todennäköisyyttä saada lääkevaste ja pyrkiä siten muodostamaan yksilöllisesti tehokkain hoitokokonaisuus, jolla saataisiin mahdollisimman nopea ja tehokas apu. Tutkimukseni aineistona toimi Suzukin ym. vuonna 2011b julkaisema systemaattinen katsaus, jossa oli koottu yhteen hoitoresistenttiä skitsofreniaa koskevat kliiniset lääketutkimukset. Etsin ja kokosin yhteen Suzuki ym. (2011b) katsauksesta mukana olevista 33 alkuperäisartikkelista tulokset hoitovastetta ennustavista tekijöistä. Näistä 33:sta alkuperäisartikkelista mukaan luettiin artikkelit, joissa kaikki potilaat olivat jo tutkimuksen alkuhetkellä hoitoresistentejä. Ennustavista tekijöistä huomioitiin sellaiset hoitovastetta ennustavat tekijät, jotka oli arvioitu ennen lääkehoidon aloittamista (mm. sosiodermografiiset tekijät, oireiden vakavuus).

Tuloksia hoitovastetta ennustavista tekijöistä löytyi 10:stä alkuperäisartikkelista. Yksiselitteisiä hoitovasteeseen liittyviä ennustetekijöitä ei juurikaan löytynyt. Ainoastaan sairauden puhkeaminen myöhemmällä iällä liittyi kahden tutkimuksen mukaan parempaan hoitovasteeseen. Paranoidisen skitsofrenian ja lyhyen sairauden keston katsottiin kahdessa kolmesta alkuperäisjulkaisusta liittyvän parempaan lääkehoitovasteeseen. Yksittäisissä tutkimuksissa vähäinen masennus, varhainen hoitovaste, motorinen levottomuus, tardiivi dyskinesia ja kognition osalta käsitteellinen epäjärjestys liittyivät parempaan hoitovasteeseen. Usean tutkimuksen mukaan sukupuoli ja ikä eivät liittyneet hoitovasteeseen.

Artikkeleissa ennustetekijöiden määritelmät olivat vertailtavuuden kannalta puutteellisia. Suurimmassa osassa alkuperäisartikkeleista hoitovastetta ennustavien tekijöiden kartoittaminen oli sivuroolissa ja pääfokus oli lääkehoidon tehon selvittäminen. Tämä voi osaltaan vaikuttaa tuloksiin. Lisäksi alkuperäisartikkeleissa hoitoresistentin skitsofrenian hoitovasteen määritelmät poikkesivat toisistaan, joka voi osittain vaikuttaa tuloksiin.

Hoitoresistentin skitsofrenian vakavuus, yleisyys ja hoitokustannukset huomioiden tämänkaltaisella tutkimuksella on varmasti lisätarvetta. Ennen kuin lisätutkimuksia aiheesta tehdään, olisi mielestäni kuitenkin hyvä huomioida esille tulleet epäkohdat. Esimerkiksi hoitoresistentin skitsofrenian hoitovasteelle tulisi sopia yhtenäinen määritelmä, jotta tulokset olisivat vertailtavissa keskenään, luotettavia ja siten kliinisesti käyttökelpoisia.

Avainsanat: Hoitoresistentti skitsofrenia, TRS, ennustetekijä, lääkehoitovaste, skitsofrenia

# Sisällysluettelo

1. JOHDANTO .....	1
2. KIRJALLISUUSKATSAUS .....	2
2.1 Mitä on skitsofrenia? .....	2
2.1.1 <i>Epidemiologia</i> .....	4
2.1.2 <i>Hoito</i> .....	5
2.1.3 <i>Ennuste</i> .....	7
2.2 Hoitoresistentti skitsofrenia .....	8
2.2.1 <i>Epidemiologia</i> .....	9
2.2.2 <i>Hoito</i> .....	10
2.2.3 <i>Ennuste</i> .....	11
2.2.4 <i>Hoitovaste</i> .....	11
3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET .....	13
4. MENETELMÄT .....	13
5. TULOKSET .....	14
5.1 Sairastumisikä ja sairauden kesto .....	14
5.2 Oireiden vakavuus .....	15
5.3 Ekstrapyramidaalioireet .....	15
5.4 Muut ennustetekijät .....	16
6. POHDINTA .....	18
6.1 Päätulokset .....	18
6.2 Omien tulosten kliininen tarkastelu .....	19
6.3 Tutkimusmenetelmiin liittyvä pohdinta .....	20
6.4 Johtopäätökset .....	21
7. LÄHDELUETTELO .....	22

## 1. JOHDANTO

Tässä syventävien opintojen työssä tutkitaan hoitoresistentin skitsofrenian hoitovastetta ennustavia tekijöitä. Lukija pääsee aluksi tutustumaan skitsofrenian ja hoitoresistentin skitsofreniaan määritelmiin, epidemiologiaan, riskitekijöihin, oireisiin, hoitoihin ja ennusteeseen. Aiheeseen perehtymisen jälkeen käsitellään tulokset, jotka mahdollisesti avaavat uusia tutkimusmahdollisuuksia tärkeän aiheen parista ja antavat uutta näkökulmaa kliiniseen työhön.

Skitsofrenia on yksi vaikeimmista ja haasteellisimmista mielenterveyshäiriöihin kuuluvista sairauksista, joka luokitellaan psykooseihin. Skitsofreniaan sairastuu Suomessa noin yksi prosentti ja se alkaa tavallisimmin nuorella aikuisiällä (Perälä ym. 2008, Suvisaari ym. 2011). Hoito voi useinkin olla haasteellista muun muassa sairauden ilmiästä riippuen. Skitsofrenian etiologia on epäselvä ja diagnostiikka osin haasteellista. Oirekuva on laaja ja yksilöstä riippuen vaihteleva, kuten myös taudinkulkukin. (Suvisaari ym. 2011) Oireet ovat vakavia ja sairaus kuormittaa niin potilasta kuin hänen omaisiaankin. Hoitoresistentti skitsofrenia on skitsofrenian alatyyppejä, jossa potilas ei saa riittävää vastetta lääkehoidosta (Seppälä ym. 2016). Noin yksi viidesosa tai jopa yksi kolmasosa skitsofreniapotilaista sairastaa hoitoresistenttiä muotoa (Conley ja Kelly, 2001). Osa potilaista (noin 0-76 %) voi kuitenkin saada pitkäjänteisen hoidon myötä hoitovasteen alkuperäisestä hoitoresistenttiydestä huolimatta (Suzuki ym. 2011<sup>b</sup>).

Hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavista potilaista 40-70 %:lla on huono ennuste (Kennedy ym. 2014). Potilaiden terveyden ja elämänlaadun heikentymisen lisäksi sairaus aiheuttaa myös suuria hoitokustannuksia (Jääskeläinen ym. 2018). Hoitovastetta ennustavien tekijöiden avulla voitaisiin pyrkiä kohdentamaan erilaiset hoidot yksilöllisesti, jolloin hoitovaste voitaisiin saavuttaa nopeammin ja tehokkaammin alusta alkaen. Näin mahdollisesti saataisiin vähennettyä turhia sairaalahoitajaksoja, parannettua potilaiden ja omaisten elämänlaatua sekä vähennettyä hoitokustannuksia.

## 2. KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1 Mitä on skitsofrenia?

Skitsofrenia on mielenterveyden häiriö, joka luokitellaan psykoosiksi. Skitsofrenian etiologia on vielä osittain tuntematon, mutta sairaudelle altistavia geenejä on löydetty useita ja lähes jokaisella ihmisellä on vähintään yksi tällainen geeni perimässään. Geenit yksin eivät kuitenkaan riitä sairauden puhkeamiseen vaan tarvitaan muitakin tekijöitä. Skitsofrenian kliininen oirekuva jaetaan positiivisiin ja negatiivisiin oireisiin. Positiivisia oireita ovat aistiharhat sekä harhaluulot ja negatiivisia oireita puheen köyhtyminen, tunne-elämän poikkeavuus, tahdottomuus ja mielihyvän puute. Kognitiivisiin oireisiin kuuluu muistin, keskittymisen, tarkkaavaisuuden sekä toiminnanohjauksen häiriöt (mm. vaikeuksia uuden oppimisessa ja puutetta päätöksentekokyvyssä sekä ongelmaratkaisukyvyssä). Näitä voi ilmetä jo ennen psykoosioireita. Omana joukkonaan ovat hajanaiset oireet kuten hajanainen puhe ja käytös. Positiivisia oireita voidaan arvioida Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) ja negatiivisia oireita Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) arviointiasteikolla. Suomessa enemmän käytössä olevalla PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) menetelmällä voidaan arvioida sekä positiivisia että negatiivisia oireita samanaikaisesti. PANSS menetelmään sisältyy myös kognitiivisten oireiden arviointia. (Suvisaari ym. 2011)

Ennen sairauden puhkeamista suurimmalla osalla ilmenee ennakko-oireita, jotka ovat vaihtelevia tai saattavat liittyä ihmisen normaaliin kasvuun ja kehitykseen. Tyypillisimpiä ennakko-oireita ovat esimerkiksi unihäiriöt, ahdistuneisuus, motivaation heikkeneminen, käytöshäiriöt ja koulunkäynti- sekä oppimisvaikeudet. Ennakko-oireiden jälkeen alkaa ilmetä psykoosityyppisiä oireita kuten pakkoajatuksia, kielen ymmärtämisen häiriöitä, vaikeutta erottaa kuviteltua todesta ja muutoksia minä-kokemuksessa. Itse sairaudessa ilmenee useimmiten toistuvia psykoosijaksoja eli aktiivivaiheita. Aktiivivaihetta ennen voi olla ennakkovaihe ja jälkeen jälkitilavaihe, joissa negatiiviset oireet ovat tyypillisimpiä. Psykoosin puhjetessa alun oirekuva on epämääräinen, vaihteleva, yksilöllinen ja se saattaa muuttua sairauden edetessä. Usein alkuvaiheessa oireita on enemmän ja potilaan toimintakyky on alentunut, ja tällöin hoidon tarve on suurempi. Toimintakyky alenee useimmiten eniten jo ennakko-oireiden ja sairauden ensimmäisten vuosien aikana.

Sairauden edetessä oireet saattavat lieventyä tai potilas sopeutuu paremmin elämään oireidensa kanssa. (Suvisaari ym. 2011)

Skitsofreniadiagnoosi annetaan harkiten, koska vaikean sairauden aiheuttamaa taakkaa pyritään välttämään. Diagnostiikka on muuttunut vuosien aikana, mutta vähitellen on vakiintunut ICD ja DSM tautiluokituksiin perustuvat menetelmät. Taulukossa 1 on esitetty ICD tautiluokituksen mukaiset skitsofrenian oirekriteerit, joiden perusteella voidaan antaa skitsofreniadiagnoosi. Toinen diagnosointi menetelmä on DSM-5 tautiluokitukseen perustuva, joka poikkeaa jossain määrin ICD:stä esim. siinä että häiriön keston on oltava vähintään kuusi kuukautta ja alatyyppejä ei ole. (Suvisaari ym. 2011)

Taulukko 1. Skitsofrenian (F20) diagnostiset kriteerit ICD-10 tautiluokituksen mukaan. (WHO, 1992)

---

Vähintään yksi seuraavista oireista tai oireyhtymistä kuukauden ajan:

---

Ajatusten kaikuminen, ajatusten siirto tai riisto tai ajatusten lähettäminen.

Kuuloharhat, jotka kuuluvat ruumiinosasta, kommentoivat potilaan käyttäytymistä tai keskustelevat potilaasta keskenään.

Harhaluulot, jotka eivät sovi kulttuuriin ja ovat täysin mahdottomia esim. sään kontrollointi.

Harhaluulot liittyen kontrolloimiseen, vaikuttamiseen ja ohjatuksi tulemiseen, jotka yhdistyvät vartalon tai raajojen liikkeisiin tai tiettyihin ajatuksiin, toimintoihin tai tuntemuksiin.

---

Vähintään kaksi seuraavista kuukauden ajan:

---

Päivittäin esiintyvät minkä tahansa aistin aistiharhat joihin liittyy harhaluuloja (liittymättä mielialan sisältöön) tai hellittämättömiä yliarvostettuja ajatuksia.

Puheen hajanaisuus tai merkityksen menetys esim. potilaan itsensä keksimien sanojen tai irrallisten väliin tulevien ajatusten seurauksena.

Katatoniset oireet esim. kiihtymys, pysähtyminen outoihin asentoihin tai puhumattomuus.

Negatiivisia oireita esim. puheen vähyys tai tunteiden latistuminen.

---

Lisäehdot: Ylläolevat oireet tai oireyhtymät eivät saa selittyä millään muulla mielenterveyshäiriöllä, eivätkä ne saa liittyä elimellisiin aivosairauksiin tai aiheutua alkoholista tai muista päihteistä tai niiden vieroitusoireista.

---

### **2.1.1 Epidemiologia**

Suomessa skitsofreniadiagnoosin saaneita ihmisiä on noin 50 000. Skitsofrenia alkaa tavallisimmin varhaisaikuisuudessa. Miehillä sairastumisen ikähuippu on hieman varhaisempi kuin naisilla (miehillä 20-28 ja naisilla 24-32 vuotta), mutta skitsofrenia voi puhjeta myös alle 10 vuotiaana tai yli 50 vuotiaana. Kaksi kolmasosaa alle 30 vuotiaana sairastuneista on miehiä ja yli 40 vuotiaana sairastaneista suurin osa naisia. (Suvisaari ym. 2011)

Skitsofrenian ilmaantuvuus vuosittain maailmanlaajuisesti on 0,8-4,3/10 000. Esiintyvyys on maailmanlaajuisesti 0,2-1,2 %. Muihin maihin verrattuna Suomessa skitsofreniaa esiintyy runsaasti ja ilmaantuvuus on korkea. Suomessa esiintyvyys on ollut 1-1,5 % luokkaa. (Suvisaari ym. 2011) Perälä ym. (2008) tutkimuksen mukaan esiintyvyys Itä-Suomessa on 1.07 % ja Pohjois-Suomessa 1,8 % eli poikkeuksellisen suuri muuhun maahan verrattuna. Sairastuneen sisaruksilla ja lapsilla on 5-10 kertainen riski sairastua myös skitsofreniaan (Suvisaari ym. 2011).

Skitsofrenian taustalla ajatellaan olevan sikiöajalta alkanut hermoston kehityksen häiriö, minkä lisäksi sairauden puhkeamiseen vaikuttavat stressi ja useat riskitekijät. Skitsofrenian riskitekijöitä on löydetty lähes jokaisesta ihmisen kasvuvaiheesta. Näitä tekijöitä on paljon, ja osa tutkimustuloksista on ristiriitaisia. (Keskinen, 2015) Tutkimusten mukaan aika raskauden 20 viikolta syntymän jälkeisille viikoille 1-4 on erityisen merkityksellistä verrattuna myöhempään elämänvaiheisiin. Isän ikä voi lisätä skitsofrenia riskiä lapsilla, johtuen sukusoluissa tapahtuneista mutaatioista ja epigeneettisistä poikkeavuuksista. Raskauden ja syntymän aikaisilla komplikaatioilla kuten raskauskouristuksilla, raskaudenaikaisella verenvuodolla, äidin diabeteksella ja liian vähäisellä raskaudenaikaisella makro- ja hivenaineiden saannilla on havaittu olevan yhteys lisääntyneeseen riskiin sairastua skitsofreniaan perustuen epäotollisiin kehitysolosuhteisiin esimerkiksi aivojen kehityksen kannalta. Lisäksi vastasyntyneen sekä alhainen että korkea syntymäpaino voivat lisätä riskiä sairastua skitsofreniaan. (Keskinen, 2015) Äidin raskauden aikainen tupakointi lisää riskiä sairastua skitsofreniaan. Mitä suurempi äidin nikotiinialtistus on raskauden aikana, sitä korkeampi riski syntyvällä lapsella on sairastua skitsofreniaan. (Niemelä ym. 2016)

Lapsuusaikana ilmeneviä riskitekijöitä sairastua skitsofreniaan on myös havaittu. Alhainen kognitiivinen ja motorinen toimintakyky sekä älykkyysosamäärä, sosiaalisen vuorovaikutuksen puute ja myöhäinen puheen kehitys ovat yhdistetty skitsofrenian puhkeamisriskiin. Riskiryhmään kuuluvilla lapsilla saattaa esiintyä myös eriasteisia fyysisiä poikkeavuuksia etenkin kallon ja kasvojen alueella merkinä raskaudenaikaisista kehityshäiriöistä. Lapsuuden aikaiset vastoinkäymiset kuten vanhempien alhainen sosioekonominen tila, yksinhuoltajaperheessä asuminen ja perheen sosiaalietuuksien saaminen lisäävät riskiä skitsofrenian puhkeamiselle. Lisäksi vanhempien mielenterveyshäiriöt ja lapsen psyykkiset, seksuaaliset ja psykologiset hyväksikäytöt lisäävät sairastumisriskiä. (Keskinen, 2015)

Kaupunkiympäristö on yhdistetty lisääntyneeseen skitsofrenian puhkeamisriskiin. Myös infektiot, ympäristön epäpuhtaudet, ravintoköyhä ruokavalio ja epäterveelliset elämäntavat sekä kannabiksen käyttö voivat lisätä sairastumisriskiä skitsofreniaan. (Keskinen, 2015)

### **2.1.2 Hoito**

Skitsofrenian hoito on pitkäaikaista, monipuolista ja räätälöity yksilölle sopivaksi. Hoidon onnistumisen kannalta on tärkeää potilaan hyvä hoitomyöntyvyys ja läheisten hyvä suhtautuminen potilaan hoitoon ja kuntoutukseen. Epäselvän etiologian vuoksi skitsofreniaan ei ole parantavaa hoitoa. Hoidolla pyritään estämään, vähentämään ja lievittämään uusia psykoosijaksoja, vähentämään oireita, parantamaan psykososiaalista toimintakykyä sekä tukemaan potilasta. Lääkehoidon ohella psykoterapiat, psykoedukaatio ja kognitiivinen kuntoutus sekä työhön liittyvä/ammattillinen kuntoutus ovat tärkeä osa hoitokokonaisuutta. (Suvisaari ym. 2011).

Alussa, ennen diagnoosia, keskeisin hoito on psykoosiriskipotilaiden tunnistaminen, seuranta ja hyvän hoitosuhteen luominen. Psykoosin akuuttivaihetta voidaan saada lyhennettyä onnistuneella hoidolla. Akuutissa vaiheessa pyritään psykoottisten oireiden ja häiritsevän käyttäytymisen mahdollisimman nopeaan lievittämiseen sekä toiminnallisen kuntoutumisen aloittamiseen. Alkuvaiheen hoito voidaan toteuttaa avohoidossa. Hoitoympäristön tulisi olla mahdollisimman rauhallinen ja ärsykkeetön sekä toiminnan hyvin organisoitua. Viivästyneellä lääkehoidon aloituksella voi olla yhteys huonoon hoitotulokseen. Tasaantumisvaiheessa uuden psykoosin puhkeamista pyritään ehkäisemään

ja oireita vähentämään entisestään. Psykoosilääkehoitoa on tarpeen jatkaa riittävän kauan, koska muutoin riskinä on taudin nopea uusiutuminen. Potilasta informoidaan sairaudesta, ja psykososiaalisia stressitekijöitä pyritään poistamaan. Kuntoutus tapahtuu potilaan omien voimavarojen mukaan. Vakaassa vaiheessa pyritään parantamaan potilaan elämänlaatua ja pitämään oireet kokonaan poissa tai mahdollisimman vähäisinä lääkehoidon ja kuntoutuksen avulla. Lääkehoidon vähentämistä ja lopettamista voidaan harkita, kun oireet ovat pysyneet poissa 2-5 vuoden ajan. Pitkäaikaista tai elinikäistä lääkitystä suositellaan potilaille, joilla psykoosijaksoja on ollut useita. Psykoosin uusiutuessa pyritään miettimään, mikä voisi olla uusiutumisen syynä, jolloin pyritään mahdollisuuksien mukaan vaikuttamaan tähän. Lääkityshoitoa tehostetaan tarpeen mukaan tai aloitetaan uudelleen, jos se on lopetettu. (Suvisaari ym. 2011)

Psykoosilääkehoidon viivästyttäminen voi aiheuttaa lääkehoitoresistenttiyden ja hoidon ennusteen huonontumisen. Lääkkeillä pyritään vaikuttamaan aivojen välittäjäainemuutoksiin sekä niiden reseptoreihin. Lääkkeet jaetaan tyypillisiin ja epätyypillisiin eli uudentyypisiin psykoosilääkkeisiin. Tyypilliset psykoosilääkkeet vaikuttavat pääasiassa salpaamalla D2-dopamiinireseptoreita, kun taas useimmilla epätyypillisillä psykoosilääkkeillä on suurempi affiniteetti 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreihin D2-reseptorisalpauksen lisäksi. Haittavaikutukset riippuvat lääkevalmisteesta. Erilaisesta vaikutusmekanismista johtuen tyypilliset psykoosilääkkeet aiheuttavat enemmän ekstrapyramidaalioireita kuin epätyypilliset psykoosilääkkeet ja epätyypilliset psykoosilääkkeet taas enemmän metabolisia oireita kuin tyypilliset psykoosilääkkeet. (Korpi ja Piepponen, 2017) Muita yleisimpiä psykoosilääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia ovat muun muassa painon nousu, väsymys ja ummetus. Klotsapiini, ensimmäinen uuden polven psykoosilääke, on tehokkain antipsykootti. Klotsapiini ei aiheuta juurikaan ekstrapyramidaalisia sivuvaikutuksia, mutta se on kallis ja vaatii säännöllistä verikoeseurainta agranulosytoosin vuoksi. Muita mahdollisia haittavaikutuksia klotsapiinilla on muun muassa liiallinen syljen erityys, painonnousu ja väsymys sekä ummetus. Psykoosilääkeannos vaihtelee yksilöllisesti, mutta pääsääntöisesti teho saavutetaan parhaiten, kun psykoosilääkkeen vuorokausiannos ylittää 200 mg klooripromatsiiniekvivalenttia. Sivuvaikutuksien on havaittu suurenevan yli 800 mg annoksilla ilman vasteen parantumista. Lääkityksen tulisi kestää vähintään kolme viikkoa, ennen kuin tehoa pystytään kunnolla arvioimaan. Ensimmäisessä psykoosissa riittää usein pienemmät lääkeannokset kuin uusiutuneissa psykooseissa. Suurin osa lääkkeistä on suun

kautta otettavia, mutta osa voidaan esim. annostella lihakseen depot-lääkeruiskeena. (Suvisaari ym. 2011)

Yksilöpsykoterapioita on erilaisia, joista kognitiivis-behavioraalisen terapian (KBT) on havaittu lievittävän positiivisia ja negatiivisia oireita. Tukea antavasta eli supporttiivisesta psykoterapiasta on ristiriitaista tietoa, eikä se ole tehokas hoitomuoto oireiden vähentämisen kannalta. Kokemus on kuitenkin osoittanut, että etenkin ahdistuneilla ja masentuneilla potilailla supporttiivisesta psykoterapiasta on hyötyä. Psykofyysinen fysioterapia saattaa lievittää ahdistusta ja negatiivisia oireita rentoutusharjoitusten avulla sekä kehittämällä potilaan tietoisuutta omasta kehosta ja kehonkuvasta. Ryhmäterapia on osoitettu tehokkaaksi hoitomuodoksi esimerkiksi terveiden elämäntapojen edistämiseksi. Ryhmäpsykoterapioista voi olla hyötyä myös esimerkiksi sosiaalisen ahdistuneisuuden ja sosiaalisten pelkojen lievittämiseen sekä häpeäleiman purkamiseen. Ammatillisella kuntoutuksella pyritään tukemaan ja parantamaan skitsofreniaan sairastuneiden työllistymismahdollisuuksia. Kuntoutus on yksilöllistä, tavoitteena voi olla portaittain eteneminen yksinkertaisista tehtävistä kohti vaikeampia tai selviytyminen vapailla työmarkkinoilla. Kognitiiviset kuntoutusohjelmat vaativat vielä lisää tutkimuksia, eivätkä ne siksi kuulu rutiinisti osana hoitokokonaisuutta. Tulokset ovat kuitenkin olleet hyviä esimerkiksi potilaiden toiminnanohjauksen, tarkkavaisuuden, sanallisen muistin ja sosiaalisen kognition parantamiseksi. Osana hyvää hoitokokonaisuutta on tärkeää antaa tukea myös sairastuneen läheisille. Psykoedukaatiolla tarkoitetaan koko perheen koulutuksellista ja kuntouttavaa terapiaa, joka sisältää esimerkiksi tietoa sairaudesta, hoidosta sekä pyrkii lievittämään potilaan ja hänen omaistensa emotionaalista taakkaa ja parantamaan kommunikaatiota ja ongelmanratkaisukykyä. (Skitsofrenia: Käypä hoito –suositus 2015)

Hoitoa ja kuntoutusta voidaan arvioida ja seurata standardoiduilla arviointimittareilla, joista oireiden arviossa tärkeimpiä ovat PANSS, SANS, SAPS ja BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Myös lääkehoidon aiheuttamia ekstrapyramidaalioireita voidaan seurata esim. Simpson-Angus Scale -mittarilla. (Suvisaari ym. 2011) ja toimintakyvyn seuraamiseen ja arviointiin voi käyttää esim. SOFAS-asteikkoa (Skitsofrenia: Käypä hoito –suositus 2015).

### **2.1.3 Ennuste**

Skitsofreniassa sairauden ennuste on yksilöllinen. Sairaus häiritsee eri elämän vaiheita kuten aikuistumista, itsenäistymistä, kouluttautumista ja työelämään siirtymistä. Suomalaisen väestötutkimuksen mukaan 20 vuotta skitsofreniaa sairastaneista 7 % kävi töissä. (Suvisaari ym. 2011) Euroopassa skitsofreniapotilaiden työllisyysaste on 10-20 %. Heikko kognitiivinen toimintakyky ja somaattiset sairaudet heikentävät työkykyä. Skitsofreniapotilailla elinajanodote on 10-25 vuotta lyhyempi ja kuolleisuusriski 2-3 kertainen yleisväestöön verrattuna. Elinajanodotetta huonontavat muun muassa epäterveelliset elämäntavat kuten tupakointi ja alkoholin käyttö. Lisäksi psykoosilääkkeet aiheuttavat painonnousua ja huonontavat rasva-arvoja. Skitsofreniapotilailla ilmenee myös sydän- ja verisuonitauteja, diabetesta sekä syöpää tavanomaista enemmän. Itsemurhariski on 13 kertainen. Skitsofreniaan sairastuneista potilaista kuitenkin noin 13.5 % toipuu sosiaalisesti ja kliinisesti. Yleensä myös skitsofrenian aktiiviset oireet vähenevät, kun ikää tulee lisää. Aktiivisten oireiden vähentyessä myös lääkitystä voidaan usein keventää. (Penttilä ym. 2015) Tutkimukset ovat myös osoittaneet, että oiretasoisesti toipumista tapahtuu jopa 50 %. Hyvään ennusteeseen liittyvät muun muassa naissukupuoli, myöhäinen taudin alku, hyvä sairautta edeltävä koulutus, hoitomyöntyvyys, hyvä sosiaalinen tukiverkosto sekä varhainen ja hyvä hoito. Huonoon ennusteeseen liittyvät muun muassa perinnöllinen alttius, pitkäaikaiset ennakko-oireet, liiallinen lääkitys, aivojen rakennemuutokset, muut samanaikaiset psykiatriset häiriöt ja hajanaistyyppinen taudinkuva. (Suvisaari ym. 2011)

## **2.2 Hoitoresistentti skitsofrenia**

Hoitoresistentissä skitsofreniassa asianmukaisesta lääkehoidosta huolimatta potilaan oireita ei saada riittävästi lievitettyä. Se on skitsofrenian vakava muoto, joka on huonosti tunnettu sen yleisyydestä, kliinisestä ja taloudellisesta merkityksestä sekä huonosta ennusteesta huolimatta. Hoitoresistentille skitsofrenialle on olemassa useita erilaisia määritelmiä, joiden moninaisuus vaikeuttaa tulosten vertailua. (Seppälä ym. 2016) Kane ym. (1988) ovat määritelleet hoitoresistentin skitsofrenian seuraavalla tavalla; potilaalla on täytynyt olla vähintään kolme psykoosijaksoa viimeisen viiden vuoden aikana, joihin on kokeiltu hoidoksi tavanomaisia psykoosilääkkeitä vähintään kahdesta eri kemiallisesta luokasta. Näiden hoitokokeilujen on täytynyt kestää vähintään kuusi viikkoa ja lääkeannokset ovat olleet klooripromatsiiniekvivalentiksi muunnettuna vähintään 1000 mg vuorokaudessa. Hoidosta huolimatta havaittavissa ei ole ollut merkittävää oireiden vähenemistä ja BPRS

asteikolla arvioituna oireiden kokonaispisteissä ei ole tapahtunut yli 20 % muutosta parempaan suuntaan. Potilaalla ei myöskään ole viimeisen viiden vuoden aikana ollut jaksoa, jolloin hän olisi kokenut toimintakykynsä hyväksi. (Kane 1998) Suzuki ym. (2012) määrittelee hoitoresistentin skitsofrenian seuraavasti: Potilaalla on täytynyt olla vähintään kaksi epäonnistunutta hoitokokeilua eri psykoosilääkkeillä vastaten 600 mg päiväannosta klooripromatsiiniekvivalentteina kuuden viikon ajan. CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) pistemäärän tulee olla yhtä suuri tai suurempi kuin neljä ja FACT-Sz (Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia) pistemäärän on oltava pienempi tai yhtä pieni kuin 49 tai GAF (Global Assessment of Functioning) pistemäärän pienempi tai yhtä pieni kuin 50. (Suzuki ym. 2012)

Hoitoresistentissä skitsofreniassa saattaa olla joitain biologisia ominaisuuksia, jotka eroavat hoitoon reagoivasta skitsofreniasta esimerkiksi vähemmän dopamiinisynteesin poikkeavuuksia, enemmän merkittäviä glutamaattiin liittyviä poikkeavuuksia ja enemmän pieniä fyysisiä poikkeavuuksia. On mahdollista, että hoitoresistentti skitsofrenia vielä jonain päivänä pystytään etiologialtaan ja diagnostiselta kokonaisuudeltaan erottamaan tavanomaisesta skitsofreniasta. (Seppälä ym. 2016)

### ***2.2.1 Epidemiologia***

Kaikista skitsofreniaa sairastavista potilaista yksi viidesosa tai jopa yksi kolmasosa ovat hoitoresistenttejä (Conley ja Kelly, 2001). Wimberley ym. (2016a) tutkimuksen mukaan hoitoresistenttiä skitsofreniaa esiintyy enemmän maaseudulla kuin kaupunkialueilla. Hoitoresistentin skitsofrenian ilmentymiseen on yhdistetty myös nuori ikä, matala peruskoulutuksen taso, enemmän kuin kolmekymmentä osastopäivää psykiatrisessa sairaalassa ennen skitsofreniadiagnoosin saamista, psykotrooppisten lääkeaineiden käyttö (esim. bentsodiatsepiini) ja aikaisempi itsemurhayritys. (Wimberley ym. 2016b) Jääskeläinen ym. 2018 olevan kirjallisuuskatsauksen mukaan n. 80 % hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavista potilaista on hoitoresistenttejä ensipsykoosista lähtien. Ensipsykoosissa hoitoresistenttiyttä ennustavia tekijöitä ovat negatiiviset oireet, nuori ikä ja pitkä hoitamaton psykoosi (Jääskeläinen ym. 2018). Mäkikyrö ym. vuonna 1998 julkaisemassa tutkimuksessa oli verrattu eroja varhaisessa kehityksessä klotsapiinilla ja muilla tyypillisillä neurolepteilla hoidettujen potilaiden välillä. Tutkimuksen mukaan

vakavampaan skitsofrenian muotoon (klotsapiinilla hoidetut) liittyi keskimääräistä pidempi syntymäpituus ja keskimääräistä korkeampi paino vuoden iässä (Mäkikyrö ym. 1998).

### **2.2.2 Hoito**

Hoitoresistentin skitsofrenian hoito on haastavaa. Hoidon ja seurannan tulisi olla alusta alkaen aktiivista. Kulmakivinä hyvälle hoidolle ovat hoitoresistenttiyden tunnistaminen ajoissa, pseudoresistenssin poissulku, fyysisten sairauksien tunnistaminen ja hoito sekä kokonaisvaltainen ja aktiivinen psykiatrinen hoito. Hoitoresistentin skitsofrenian yksilöllisen hoitosuunnitelman laatimisessa tulisi myös ottaa huomioon mitkä hoidolle resistentit oireet potilaalla korostuvat esimerkiksi positiiviset oireet, negatiiviset oireet, kognitiiviset oireet vai masennus. (Jääskeläinen ym. 2018) Hoitojen tehon tutkimisen kannalta olisi tärkeää, että hoitoresistentin skitsofrenian määritelmä olisi yksimielinen. (Suzuki ym. 2011b)

Uusia olennaisesti parempia lääkeaineita ei ole kehitetty useampaan vuosikymmeneen. Klotsapiinia on pidetty tehokkaimpana lääkkeenä, mutta viime aikaisen verkostometanalyysin perusteella klotsapiini ei välttämättä ole niin paljon tehokkaampi kuin tietyt muut psykoosilääkkeet. (Seppälä ym. 2016) Klotsapiinin lisäksi tehokkaina lääkkeinä pidetään olanzapiinia ja risperidonia (Samara ym. 2016). Klotsapiiniresistentissä eli ultraresistentissä skitsofreniassa potilas ei merkittävästi hyödy klotsapiinilääkityksestään (noin 40-70 % potilaista). Tällaisessa tapauksessa klotsapiinin rinnalle kokeillaan toista psykoosilääkettä, mielialantasaajaa tai sähköhoitoa. (Jääskeläinen ym. 2018).

Myös hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavien potilaiden lääkehoitoon suositellaan yhdistämään muita psykososiaalisia hoitomuotoja. Kognitiivis-behavioraalisella terapialla (KBT) on havaittu kohtalainen hyöty hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa. Tayside-Fife-tutkimuksessa on todettu, että KBT yhdistettynä tukea antavaan terapiaan vähentävät tavanomaiseen hoitoon verrattuna enemmän harhaluuloja. (Skitsofrenia: Käypä hoito – suositus 2015) Sähköhoidon vaikutus ja mekanismi hoitomuotona ovat vielä tuntemattomia. Sähköhoidolla on kuitenkin havaittu olevan myönteisiä vaikutuksia osalle hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavista potilaista yhdistettynä lääkehoitoon. (Seppälä ym. 2016) Magneettistimulaatio (rTMS) hoitomuotona vaatii vielä lisää tutkimuksia, mutta sillä saattaa

olla vaikutusta skitsofreniapotilaan ääniharhoihin. (Skitsofrenia: Käypä hoito –suositus 2015)

### **2.2.3 Ennuste**

Hoitoresistenttiin skitsofreniaan liittyy lisääntynyttä työkyvyttömyyttä, sekä hoitoon ja sairauteen liittyviä liitännäissairauksia (Seppälä ym. 2016). Hoitovasteen saaneisiin verrattuna potilaat joilla on hoitoresistentti skitsofrenia (tai jotka eivät siedä hoitoa) kokevat elämänlaatunsa keskimäärin noin 20 prosenttia matalammaksi. Hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavilla ilmenee yleisväestöön verrattuna enemmän terveyteen vaikuttavia riskitekijöitä kuten tupakointia sekä alkoholin ja muiden päihteiden väärinkäyttöä. Lähes puolella potilaista on itsemurha-ajatuksia tai –yrityksiä. (Kennedy ym. 2014) Sairaalahoidon jälkeinen paluu yhteiskunnan pariin jää usein lyhyemmäksi potilailla joilla ilmenee vaikeita negatiivisia oireita. (Seppälä ym. 2016)

### **2.2.4 Hoitovaste**

Hoitoresistentissä skitsofreniassa hoitovasteen saaminen voi olla usein haastavaa. Turhat vasteettomat hoitokokeilut ja sairaalahajaksot heikentävät niin potilaiden kuin omaistenkin elämänlaatua, puhumattakaan potilaan oireista, joita ei saada riittävästi helpotettua asianmukaisista hoidoista huolimatta. Vaikka potilas ei saisikaan odotettua vastetta lääkehoidosta, saattaa hän silti kokea lääkkeen rauhoittavana ja ahdistusta vähentävänä. (Suvisaari ym. 2011) Hoitoresistentin skitsofrenian hoitovastetta tutkivien artikkelien mukaan hoitoresistentissä skitsofreniassa hoitovasteen saavuttaa 0-76 % potilaista. Suuri prosentuaalinen vaihtelevuus saattaisi selittyä esimerkiksi hoitoresistentin skitsofrenian ja hoitoresistentin skitsofrenian lääkehoitovasteen vaihtelevalla määritelmällä tai tutkimuksissa käytettävien psykoosilääkkeiden ja eri pituisten hoitajaksojen vaihtelevuudella. (Suzuki ym. 2011b) Taulukossa 2. on esitetty kolme erilaista lääkehoitovasteen määritelmää skitsofreniassa. Howes ym. ovat ottaneet kantaa vuonna 2017 julkaistussa katsauksessa hoitovasteen määritelmän käyttökelpoisuuteen ja ehdottaneet omaa määritelmää hoitovasteen määrittämiseksi. Yleisimmin hoitovastetta määriteltäessä käytetään oireita mittaavia asteikkoja, joissa hoitovaste saavutetaan oirekuvan parantuessa 20 % PANSS tai BPRS asteikolla mitattuna. Howes ym. 2017 julkaisemassa katsauksessa on ehdotettu tavanomaisesta poikkeavaa määritelmää hoitovasteelle. Hoitovasteen

tavoitteena on oireiden prosentuaalisen laskun sijaan mahdollisimman alhaisen oiretason saavuttaminen, jolloin oireiden määrä tai vakavuus voi jäädä korkeaksikin, jos lähtötaso on vakava. (Howes ym. 2017)

Suzuki ym. tutki vuonna 2011a julkaistussa ei-systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tekijöitä, jotka liittyivät klotsapiinivasteeseen. Katsauksessa ei löydetty yksiselitteisiä tekijöitä klotsapiinilääkevasteeseen liittyen. Katsauksessa Suzuki ym. (2011a) toteavat, ettei viime aikoina ole julkaistu kattavia tutkimuksia lääkevasteeseen (klotsapiini) vaikuttavista tekijöistä. (Suzuki ym. 2011a)

Tämänkaltaiselle tutkimukselle olisi ehdottomasti tarvetta, jotta voitaisiin jo varhaisessa vaiheessa tunnistaa lääkeshoidosta ja lääkkeettömästä hoidosta hyötyvät potilaat. Tällöin potilaille osattaisiin yksilöllisesti valita tehokkaimmat hoitovaihtoehdot ja panostaa jo alkuvaiheessa tiettyyn hoitomuotoon enemmän. Näin saataisiin vähennettyä myös turhia sairaala- ja lääkehoitajaksoja sekä potilaille ja potilaiden omaisille aiheutuvaa kärsimystä. Hoitoresistentti skitsofrenia aiheuttaa myös huomattavat kustannukset niin potilaalle ja omaisille kuin yhteiskunnallekin. Ei-hoitoresistenttiin skitsofreniaan verrattuna terveydenhuollolle aiheutuneet kulut hoitoresistentissä skitsofreniassa ovat noin 3-11 kertaiset ja 60-80 % kaikista skitsofrenian kokonaiskustannuksista. (Jääskeläinen ym. 2018) Hoitoresistentin skitsofrenian hoidon tehostamiseen tähtäävät tutkimukset voisivat tuoda säästöjä potilaille, omaisille sekä terveydenhuollolle.

Taulukko 2. Taulukossa on esitelty esimerkkejä skitsofrenian hoitovasteen määrittämisestä. Tässä määrittämisessä on esitetty alkuperäisellä kielellä, jotta ne olisivat paremmin vertailtavissa keskenään.

Artikkeli	Hoitovasteen määrittäminen
Suzuki ym. 2011b	Katsauksessa on koottu yhteen useiden tutkimusten käyttämiä hoitovasteen määrittämiä. Treatment response has been defined by a relative change in the representative scales, most commonly at least 20 % decrease in the Positive and Negative Syndrome Scale or the Brief Psychiatric Rating Scale.

Kane ym. 1998	Esimerkki määritelmästä, jossa vaaditaan oireiden muutoksen lisäksi tietyn raja-arvon saavuttamista oireasteikolla.	20 % decrease in the BPRS total score plus either a post-treatment CGI Scale rating of mildly ill ( $\leq 3$ ) or a post-treatment BPRS score of 35 or less.
Howes ym. 2016	Kansainvälisen asiantuntijaryhmän tekemä ehdotus määritelmäksi.	Symptom severity: Symptoms rated at no more than mild severity. Duration: Response sustained for minimum of 12 weeks. Functioning: Impairment rated as mild or better on a standardized scale (e.g. SOFAS <sup>1</sup> ).

<sup>1</sup> Social and occupational Functioning Scale

<sup>2</sup> Functional Assessment of Comprehensive Treatment of Schizophrenia

### 3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää, onko kliinisissä kokeissa tutkittu hoitoresistentin skitsofrenian lääkevasteeseen liittyviä tekijöitä esimerkiksi sairastumisikää, sukupuolta tai sairauden kestoa, ja miten nämä liittyvät lääkevasteeseen. Lääkevastetta ennustavien tekijöiden avulla voitaisiin jo lääkehoidon alussa arvioida potilaan todennäköisyyttä saada lääkevaste ja muodostaa siten potilaan kannalta järkevin hoitokokonaisuus. Tällöin saataisiin mahdollisimman nopea ja tehokas apu hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastaville potilaille sekä säästettyä yhteiskunnalle aiheutuvia hoitokuluja.

### 4. MENETELMÄT

Tutkimuksen aineistona käytettiin Suzukin ym. vuonna 2011b julkaisemaa systemaattista katsausta ”Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review”, jossa oli koottu yhteen hoitoresistenttiä skitsofreniaa koskevat kliiniset lääketutkimukset. Suzuki ym. (2011b) tarkoituksena oli tutkia miten hoitoresistentti skitsofrenia ja hoitovaste on määritelty kirjallisuudessa ja selvittää mitä haasteita tähän liittyy. Suzuki ym. (2011b) kokosi aineistonsa käyttämällä hakukoneina PubMed:a, EMBASE:a ja PsycINFO:a.

Systemaattisella kirjallisuushaulla Suzuki ym. (2011b) pyrki löytämään kliiniset kokeet, joissa oli tutkittu psykoosilääkkeiden tehoa potilaille, joilla on hoitoresistentti skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö. Mukaan otettavien alkuperäisjulkaisujen tuli täyttää tietyt kriteerit. Esimerkiksi tutkimuksissa täytyi olla mukana ainoastaan hoitoresistenttejä aikuispotilaita, hoitovaste ja hoitoresistenttiys tuli olla asianmukaisesti määriteltynä ja otoskoon tuli olla riittävän iso. (Suzuki ym. 2011b)

Etsin ja kokosin yhteen Suzuki ym. (2011b) katsauksessa mukana olevista 33 alkuperäisartikkelista tulokset hoitovastetta ennustavista tekijöistä hoitoresistentissä skitsofreniassa.

Näistä 33:sta alkuperäisartikkelista otin mukaan sellaiset artikkelit, joissa kaikki potilaat olivat hoitoresistenttejä tutkimuksen alkuhetkellä. Ennustavista tekijöistä huomioitiin sellaiset hoitovasteeseen liittyvät tekijät, jotka oli mitattu ennen tutkimuskohteena olevan lääkehoidon (tai plasebon) aloittamista esimerkiksi sosiodermografiset tekijät, sairastumisikä, laitoshoidon kesto, oireiden määrä, sosiaaliseen ympäristöön liittyvät tekijät.

## **5. TULOKSET**

Kävin läpi 33 Suzuki ym. (2011b) katsauksessa mukana ollutta alkuperäisartikkelia. Kymmenessä alkuperäisartikkelissa oli tutkittu hoitovasteeseen liittyviä tekijöitä. Olen koonnut yhteen näiden 10 alkuperäisartikkelien tutkimukset ja esittelen ne tulososiossa.

### **5.1 Sairastumisikä ja sairauden kesto**

Taulukossa 3 on kuvattu sairastumisiän ja sairaudenkeston yhteys hoitovasteen todennäköisyyteen. Sairauden puhkeaminen myöhemmällä iällä oli kahden tutkimuksen (Semiz ym. 2007 ja Lieberman ym. 1994) mukaan hoitovastetta parantava tekijä. Kolmessa alkuperäisjulkaisussa oli tutkittu sairauden kestoa. Zhang ym. (2001) julkaiseman tutkimuksen mukaan sairauden kestolla ei ollut vaikutusta vasteeseen. Lindenmayer ym. (2001) ja Lieberman ym. (1994) julkaisemien tutkimusten mukaan pitkä sairauden kesto liittyi huonompaan vasteeseen.

## 5.2 Oireiden vakavuus

Taulukossa 4 on kuvattu potilailla esiintyvien oireiden yhteyttä lääkehoitovasteeseen. BPRS asteikolla mitattujen oireiden vakavuuden yhteyttä hoitovasteeseen oli tutkittu neljässä eri alkuperäisjulkaisussa. Näistä tutkimuksista vain yhdessä (Zito ym. 1993) oli tilastollisesti merkitsevä löydös, jonka perusteella vähäiset oireet lähtötilanteessa liittyivät parempaan hoitovasteeseen.

PANSS asteikolla mitattujen oireiden vakavuuden yhteyttä hoitovasteeseen oli tutkittu myös neljässä eri alkuperäisjulkaisussa. Ainoastaan yhdessä (Hong ym. 1997) oli tilastollisesti merkitsevä löydös, jonka perusteella matala PANSS arvo lähtötilanteessa ennusti parempaa hoitovastetta. Positiivisten oireiden vaikutusta hoitovasteeseen oli tutkittu kahdessa eri tutkimuksessa. Hong ym. (1997) mukaan positiiviset oireet eivät liittyneet hoitovasteeseen. Wirshing ym. (1999) mukaan vakavat positiiviset oireet lähtötilanteessa liittyivät parempaan hoitovasteeseen. Semiz ym. (2007) artikkelin mukaan SAPS asteikolla mitattuna tilastollista merkittävyyttä ei positiivisten oireiden ja lääkehoidon välillä todettu.

Semiz ym. (2007) julkaiseman tutkimuksen mukaan SANS asteikolla mitattuna runsaat negatiiviset oireet lähtötilanteessa ennustivat parempaa lääkehoitovastetta, kun taas Hong ym. (1997) julkaiseman tutkimuksen mukaan vähäiset negatiiviset oireet lähtötilanteessa liittyivät parempaan hoitovasteeseen.

CGI (Clinical Global Impression Scale) asteikolla mitattuna oireilla ja hoitovasteella ei löytynyt tilastollisesti merkittävää yhteyttä artikkelissa Chiu ym. (2003).

Paranoidisen skitsofrenian alatyypin yhteyttä hoitovasteeseen, oli tutkittu kolmessa eri alkuperäisjulkaisussa. Paranoidinen skitsofrenia liittyi parempaan hoitovasteeseen kahdessa alkuperäisjulkaisussa (Lieberman ym. 1994, Zito ym. 1993).

## 5.3 Ekstrapyramidaalioireet

Taulukossa 4 on kuvattu ekstrapyramidaalioireiden lääkehoitovastetta ennustavaa vaikutusta. Chiu ym. (2003) tutkimuksen mukaan SAS (Simpson–Angus Scale) ja BARS (Barnes Akathisia Scale) arvot eivät liittyneet hoitovasteeseen, mutta AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) asteikolla mitattujen liikehäiriöiden todettiin liittyvän parempaan hoitovasteeseen. Lieberman ym. (1994) tutkimuksen mukaan korkea SAS arvo ennusti parempaa hoitovastetta. Wirshing ym. (1999) julkaiseman tutkimuksen mukaan runsaampi motorinen levottomuus ja runsaampi tardiivi dyskinesia liittyivät parempaan hoitovasteeseen.

#### 5.4 Muut ennustetekijät

Taulukossa 5 on esitetty muiden tekijöiden yhteyttä hoitovasteeseen. Kognition osalta käsitteellinen epäjärjestys lähtötilanteessa liittyi parempaan hoitovasteeseen (Wirshing ym. 1999). Sairaalahoidon vaikutusta oli tutkittu kolmessa eri tutkimuksessa. Hong ym. (1997) mukaan lyhyt sairaalahoidon pituus ennustaa parempaa hoitovastetta. Zito ym. (1993) mukaan sairaalahoidon pituus ei ennustanut vastetta. Semiz ym. (2007) mukaan sairaalahoidon korkea lukumäärä (kolme tai enemmän) ei liittynyt lääkehoitovasteeseen. Wirshing ym. (1999) alkuperäisjulkaisussa todettiin, että vähäisempi masennus lähtötilanteessa ennusti parempaa hoitovastetta. Semiz ym. (2007) mukaan varhainen vaste (neljän viikon kohdalla) ennusti parempaa hoitovastetta.

Sukupuoli (Semiz ym. 2007, Zito ym. 1993, Spina ym. 2000, Hong ym. 1997, Lieberman ym. 1994), ikä tutkimushetkellä (Lieberman ym. 1994, Hong ym. 1997, Spina ym. 2000, Zito ym. 1993, Zhang ym. 2001, Lindenmayer ym. 2001, Semiz ym. 2007), koulutusvuosien määrä, siviilisääty (Chiu ym. 2003), maa jossa potilasaineisto oli kerätty (Ranska, Kanada) (Azorin ym. 2001), paino ja tupakointi (Spina ym. 2000) sekä rotu (Lieberman ym. 1994) eivät liittyneet hoitovasteeseen.

Taulukko 3. Sairastumisiän ja sairauden keston yhteys hoitovasteeseen sekä alkuperäisjulkaisujen otoskoko.

Ennustetekijä	Artikkeli	Paransi vastetta (p-arvo)	Huononsi vastetta (p-arvo)	Ei liittynyt vasteseen (p-arvo)	N
Sairaus puhjennut myöhemmällä iällä	Semiz ym. 2007	0.03			97

<b>Sairaus puhjennut nuorella iällä (alle 19 v)</b>	Lieberman ym. 1994		0.04	66
<b>Sairauden kesto</b>	Zhang ym. 2001		> 0.05	78
(lyhyt)	Lindenmayer ym. 2001	< 0.07		43
(pitkä, yli 9 vuotta)	Lieberman ym. 1994		0.08	66

Taulukko 4. Psykkisten oireiden, ekstrapyramidaalioireiden ja skitsofrenian alatyypin yhteys hoitovasteeseen sekä alkuperäisjulkaisujen otoskoko.

Ennustetekijä	Artikkeli	Paransi vastetta (p-arvo)	Huononsi vastetta (p-arvo)	Ei liittynyt vasteeseen (p-arvo)	N
<b>Psyykkiset oireet</b>					
<b>BPRS</b>	Semiz ym. 2007			0.17	97
	Spina ym. 2000			EM	45
	Hong ym. 1997			0.349	19
(matala BPRS arvo)	Zito ym. 1993	<0.01			184
<b>CGI</b>	Chiu ym. 2003			EM	51
<b>PANSS</b>	Chiu ym. 2003			EM	51
	Zhang ym. 2001			> 0.05	78
(matala PANSS arvo)	Hong ym. 1997	0.006			19
<b>Korkea SANS arvo</b>	Semiz ym. 2007	0.005			97
<b>Vähäiset negatiiviset oireet</b>	Hong ym. 1997	<0.001			19
<b>SAPS</b>	Semiz ym. 2007			0.61	97
<b>Vakavat positiiviset oireet</b>	Wirshing ym. 1999	X			33
<b>Positiiviset oireet</b>	Hong ym. 1997			0.203	19
<b>Yleiset oireet</b>	Hong ym. 1997			0.023	19
<b>Skitsofrenian alatyypit</b>					
<b>Paranoidinen</b> (kuuden viikon kohdalla)	Semiz ym. 2007			0.71	97
	Zito ym. 1993	X			202
	Lieberman ym. 1994	0.02			66
<b>Ekstrapyramidaalioireet</b>					
<b>AIMS</b>	Chiu ym. 2003	0.056			51
<b>BARS</b>	Chiu ym. 2003			EM	51
	Wirshing ym. 1999				33
<b>SAS</b>	Chiu ym. 2003			EM	51
	Lieberman ym. 1994	< 0.05			66
<b>Runsaampi motorinen levottomuus</b>	Wirshing ym. 1999	0.02			33
<b>Runsaampi tardiivi dyskinesia</b>	Wirshing ym. 1999	0.04			33

EM = Ei-merkitsevä p-arvo, jonka tarkkaa arvoa ei ole alkuperäistutkimuksessa kerrottu

X = p-arvoa ei mainittu artikkelissa

Taulukko 5. Muiden ennustetekijöiden yhteys hoitovasteeseen sekä alkuperäisjulkaisujen otoskoko tutkimuksen aikana.

Ennustetekijä	Artikkeli	Paransi vastetta (p-arvo)	Huononsi vastetta (p-arvo)	Ei liittynyt vasteeseen (p-arvo)	N
<b>Ikä</b>	Semiz ym. 2007			0.36	97
	Lindenmayer ym. 2001			EM	43
	Zhang ym. 2001			> 0.05	78
	Zito ym. 1993			EM	202
	Spina ym. 2000			EM	45
	Hong ym. 1997			0.02	19
	Lieberman ym. 1994			X	66
<b>Käsitteellinen epäjärjestys lähtötilanteessa</b>	Wirshing ym. 1999	X			33
<b>Koulutusvuodet</b>	Chiu ym. 2003			EM	51
<b>Maan vaikutus (Ranska, Kanada)</b>	Azorin ym. 2001			0.25	256
<b>Vähäisempi masentuneisuus</b>	Wirshing ym. 1999	X			33
<b>Paino</b>	Spina ym. 2000			EM	45
<b>Rotu</b>	Lieberman ym. 1994			X	66
<b>Sairaalahakson lukumäärä (3 tai enemmän)</b>	Semiz ym. 2007			0.41	97
<b>Sairaalahakson pituus</b>	Zito ym. 1993			EM	202
<b>Lyhyempi sairaalahakson pituus</b>	Hong ym. 1997	0.006			19
<b>Siviilisäätö</b>	Chiu ym. 2003			EM	51
<b>Naissukupuoli</b>	Lieberman ym. 1994			0.09	66
<b>Sukupuoli</b>	Semiz ym. 2007			0.43	97
	Zito ym. 1993			EM	202
	Spina ym. 2000			EM	45
	Hong ym. 1997			0.129	19
<b>Tupakointi</b>	Spina ym. 2000			EM	45
<b>Varhainen hoitovaste</b>	Semiz ym. 2007	< 0.001			97

EM = Ei-merkittävä p-arvo, jonka tarkkaa arvoa ei ole alkuperäistutkimuksessa kerrottu

X = p-arvoa ei mainittu artikkelissa

## 6. POHDINTA

### 6.1 Päätulokset

Yksiselitteisiä hoitovasteeseen liittyviä tekijöitä ei juurikaan löytynyt. Ainoastaan sairauden puhkeaminen myöhemmällä iällä oli kahden tutkimuksen mukaan lääkehoitovastetta parantava tekijä. Lyhyen sairauden keston katsottiin kahdessa eri alkuperäistutkimuksessa liittyvän parempaan lääkehoitovasteeseen ja yhdessä tutkimuksessa sairauden keston

todettiin liittyvän huonompaan lääkehoitovasteeseen. Yksittäisessä tutkimuksessa sairauden kesto ei liittynyt lääkehoitovasteeseen.

Useammassa alkuperäisjulkaisussa oli tutkittu oireita mittaavia arviointiasteikkoja käyttämällä oireiden ja hoitovasteen välistä yhteyttä. Näissä tutkimuksissa tulokset olivat hyvin ristiriitaiset. Osassa tutkimuksista oli havaittu, että potilaan oirekuva ennen lääkehoidon aloittamista liittyy hoitovasteeseen, mutta suurimmassa osassa tutkimuksista yhteyttä ei löytynyt.

Paranoidisen skitsofrenian yhteyttä lääkehoitovasteeseen oli tutkittu kolmessa eri alkuperäisjulkaisussa, joista kahden tutkimuksen mukaan paranoidinen skitsofrenia liittyi parempaan lääkehoitovasteeseen. Kahdeksassa tutkimuksessa oli todettu, että ikä ei liity merkittävästi hoitovasteeseen. Viidessä tutkimuksessa oli taas todettu, ettei sukupuoli liity merkittävästi hoitovasteeseen.

## **6.2 Omien tulosten kliininen tarkastelu**

Kliinisesti merkittävimpinä tekijöinä voidaan pitää sukupuolta, ikää, sairastumisikää, sairauden kestoja, skitsofrenian alatyyppejä ja oirekuvan vaikeusastetta ennen lääkehoitoa. Edellä mainitut tekijät ovat kohtuullisen yksiselitteisiä sekä helposti ja nopeasti määriteltävissä jokaiselta potilaalta, jolloin niitä on mielekästä käyttää potilastyössä. Usein kyseiset tiedot ovat myös sellaisia, jotka lääkäri haluaa potilaalta kuulla sairauden esitietoihin muutoinkin. Yksiselitteisten ja helposti määriteltävien tekijöiden avulla voitaisiin luoda esimerkiksi havainnollistavia kaavioita potilastyöhön, jotka auttaisivat kliinikkoa kokoamaan jokaiselle potilaalle yksilöllisen hoitokokonaisuuden.

Tällä hetkellä tuloksistani voitaisiin toki hyödyntää vain sairauden puhkeamisikää hoitovasteeseen liittyvänä tekijänä kliinisessä työssä, enkä toki pitäisi tätäkään kovin absoluuttisena muut tulokset huomioiden. Mielestäni nämä tulokset eivät tällä hetkellä sovellu lääkärin/psykiatrin käyttöön kliinisessä työssä, ottaen huomioon esimerkiksi kirjallisuuskatsauksessani esiintyvien alkuperäisjulkaisujeni vertailukelpoisuuden (josta lisää kappaleessa 6.3 Tutkimusmenetelmiin liittyvä pohdinta) ja katsaukseni tulosten ristiriitaisuuden tarkasteltaessa tiettyä ennustetekijää. Uskoisin kuitenkin näiden tulosten

osoittavan, että tulevaisuudessa voisi olla mahdollista suunnata hoitoresistentin skitsofrenian hoitomuodot yksilöllistetyksi aiempaa tehokkaammin.

Vaikka hoitovastetta ennustavia tekijöitä ei vielä voida hyödyntää hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavien potilaiden hoidossa, voidaan ennustetta pyrkiä parantamaan muilla keinoin. Hoitokeinoja on useita ja hoitoresistentissä skitsofreniassa pääpaino kannattaa siirtää muihin hoitokeinoihin kuin lääkehoitoon. Skitsofrenian käypähoitosuosituksen mukaan psykososiaalisilla hoitomuodoilla on enemmän merkitystä hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa ja sähköhoidosta sekä magneettistimulaatiosta saattaa olla apua. (Skitsofrenia: Käypä hoito –suositus 2015) Kirjallisuuskatsauksessani osiossa 2.2.2 Hoito, olen käsitellyt enemmän hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa huomioitavia asioita.

### **6.3 Tutkimusmenetelmiin liittyvä pohdinta**

Suurimmassa osassa kirjallisuuskatsauksessani mukana olevien alkuperäisjulkaisujen pääfokus oli tutkittavan lääkkeen tehon arvioinnissa (eli lääkehoitovasteen selvittämisessä). Tämän seurauksena lääkehoitovasteeseen liittyvien ennustetekijöiden tutkimiseen ei oltu panostettu yhtä paljon ja käyttökelpoisuus jatkotutkimuksia varten, vertailtavuus muiden julkaisujen kanssa tai käytettävyys kliinisessä työssä kärsii. Esimerkiksi sairauden puhkeamisikää tutkivissa artikkeleissa vain toisessa oli määritelty nuori ikä tarkoittamaan alle 19-vuotiasta, jolloin vertailtavuutta saadaan parannettua. Kirjallisuuskatsaukseni alkuperäisjulkaisuissa mukana olevat tutkimusjoukot vaihtelivat kooltaan huomattavasti ja olivat keskimäärin melko pieniä (N = 19-256), jolloin sattumallakin voi olla osuutta tuloksien ilmiäsuun. Hoitovasteeseen liittyvien tekijöiden selvittämiseksi pitäisi tehdä tutkimuksia, joissa päätavoitteena olisi selvittää hyvää hoitovastetta ennustavat tekijät.

Kirjallisuuskatsauksessani mukana olevien tutkimusten hoitoresistentin skitsofrenian hoitovasteen määritelmät vaihtelivat myös huomattavasti, joka osaltaan hankaloittaa tutkimuksien vertailtavuutta ja käyttöä. Esimerkiksi tutkittava X saattaisi täyttää tutkimuksen Y hoitovasteen kriteerit, mutta jäädä tutkimuksen Z kriteerien mukaan ilman hoitovastetta. Jos kaikki tutkimukset käyttäisivät tiettyä kansainvälisesti hyväksyttyä määritelmää hoitoresistentin skitsofrenian hoitovasteesta, voitaisiin olla täysin varmoja, että ryhmät ovat keskenään luotettavasti vertailtavissa. Jos esimerkiksi tässä kirjallisuuskatsauksessani käytettyjen tutkimusten ryhmät muodostettaisiin uudelleen

käyttämällä jokaisessa tutkimuksessa samoja kriteerejä määriteltäessä hoitoresistentin skitsofrenian hoitovastetta, voisivat tulokset olla ihan erilaiset.

Hoitovasteeseen liittyviä tekijöitä yhteen kokoavia ei-kliinisiä tutkimuksia hoitoresistentin skitsofrenian lääkehoitovastetta ennustavista tekijöistä on vaikea löytää. Suzuki ym. on julkaissut vuonna 2011 artikkelin ”Factors Associated with Response to Clozapine in Schizophrenia”. Tässä julkaisussa käydään läpi useampia satoja tutkimuksia, joissa on tutkittu klotsapiinihoitoon liittyviä tekijöitä hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavilla potilailla.

#### **6.4. Johtopäätökset**

Tulokset ovat vielä liian suppeat hyödynnettäväksi, eikä niitä voi mielestäni pitää luotettavina esimerkiksi hoitoresistentin ja hoitovasteen vaihtelevien määritelmien vuoksi. Hoitoresistentin skitsofrenian vakavuus, yleisyys ja hoitokustannukset huomioiden tämänkaltaisille tutkimuksille on varmasti lisätarvetta. Kuitenkin tätä ennen olisi mielestäni hyvä saada hoitoresistentin skitsofrenian hoitovasteen ja hoitoresistentin skitsofrenian määritelmät kansainvälisesti yhtenäisiksi, jotta tulosten vertailtavuus keskenään ja käytettävyys olisi luotettavampaa. Todennäköisesti myös tutkimuksien keskittyminen ainoastaan hoitoresistentin skitsofrenian hoitovastetta ennustavien tekijöiden kartoittamiseen auttaisi parantamaan tulosten tarkkuutta ja voitaisiin ottaa paremmin huomioon erilaisia muuttujia.

## 7. LÄHDELUETTELO

- Azarin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Péré JJ, Giguere M & Bourdeix I. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158(8): 1305-13.
- Chiu NY, Yang YK, Chen PS, Chang CC, Lee IH & Lee JR. Olanzapine in Chinese treatment-resistant patients with schizophrenia: an open-label, prospective trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2003; 57(5): 478-84.
- Conley RR & Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2001; 50(11): 898-911.
- Hong CJ, Chen JY, Chiu HJ & Sim CB. A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 1997; 12(3): 123-30.
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O ym. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry* 2017; 174(3): 216-229.
- Jääskeläinen E, Isohanni M, Seppälä J, Seppälä A, Miettunen J, Koponen H. Hoitoresistentin skitsofrenian hoitomahdollisuudet. *Duodecim* 2018; 134(7):687-95.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J & Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry* 1998; 45(9): 789-796.
- Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I & Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *International Clinical Psychopharmacology* 2014; 29(2): 63-76.
- Keskinen E. Parental Psychosis, risk factors and protective factors for schizophrenia and other psychosis. *Acta universitatis ouluensis. D 1334. Väitöskirja. Oulun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta* 2015.
- Korpi ER & Piepponen P. Psykoosien lääkehoito. Kirjassa: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K toim. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki* 2017.
- Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P & Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151(12): 1744-52.
- Lindenmayer JP, Volavka J, Lieberman J, Sheitman B, Citrome L, Chakos M, Czobor P, Parker B & Iskander A. Olanzapine for schizophrenia refractory to typical and atypical antipsychotics: an open-label, prospective trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001; 21(4): 448-53.
- Mäkikyrö T, Leinonen E, Koponen H, Järvelin MR, Hakko H, Saarnisaari O & Isohanni M. Early developmental differences between DSM-III-R schizophrenics treated with clozapine and typical neuroleptics. *Journal of Psychiatric Research* 1998; 32(2): 105-10.
- Niemelä S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Cheslack-Postava K, Brown AS. Prenatal nicotine exposure and risk of schizophrenia among offspring in a national birth cohort. *American Journal of Psychiatry* 2016; 173(8): 799-806.
- Penttilä M, Juola P, Seppälä J, Kaivosoja M, Raiskila T, Niemelä S & Jääskeläinen E. Skitsofrenian ennustetta voidaan parantaa. *Suomen lääkäri* 2015; 70(13): 875-880.

- Perälä J, Saarni I, Ostamo A, Pirkola S, Haukka J, Härkänen T, Koskinen S, Lönnqvist J & Suvisaari J. Geographic variation and sociodemographic characteristics of psychotic disorders in Finland. *Schizophrenia Research* 2008; 106(2-3): 337-47.
- Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G & Leucht S. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 2016; 73(3): 199-210.
- Semiz UB, Cetin M, Basoglu C, Ebrinc S, Uzun O, Herken H, Balibey H, Algul A & Ates A. Clinical predictors of therapeutic response to clozapine in a sample of Turkish patients with treatment-resistant schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007; 31(6):1330-6.
- Seppälä A, Molins C, Miettunen J, Hirvonen N, Corripio I, Juola T, Isohanni M, Koponen H, Moilanen J, Seppälä J, Jääskeläinen E & m-RESIST GROUP. What do we know about treatment-resistant schizophrenia? A systematic review. *Psychiatria Fennica* 2016; 47: 95-127.
- Skitsofrenia: Käypä hoito –suositus. Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi). Luettu 10.1.2018.
- Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia AG, Ventimiglia A & Perucca E. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148(1): 83-9.
- Suvisaari J, Isohanni M, Kiesepä T, Koponen H, Hietala J & Lönnqvist J. Skitsofrenia ja muut psykoosit. Kirjassa: Lönnqvist J, Marttunen M, Henriksson M, Partonen T toim. *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2017.
- Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, Mimura M & Mamo DC. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Research* 2012; 15;197(1-2): 1-6.
- Suzuki T, Uchida H, Watanabe K & Kashima H. Factors associated with response to clozapine in schizophrenia: a review. *Psychopharmacol Bull* 2011a; 44(1): 32-60.
- Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A & Mamo DC. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophrenia Research* 2011b; 133(1-3): 54-62.
- WHO. International Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. World Health Organization, Geneva 1992.
- Wimberley T, Pedersen CB, MacCabe JH, Støvring H, Astrup A, Sørensen HJ, Horsdal HT, Mortensen PB & Gasse C. Inverse association between urbanicity and treatment resistance in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2016a; 174(1-3): 150-155.
- Wimberley T, Støvring H, Sørensen HJ, Horsdal HT, MacCabe JH & Gasse C. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2016b; 3(4): 358-66.
- Wirshing DA, Marshall Jr BD, Green MF, Mintz J, Marder SR & Wirshing WC. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156(9): 1374-9.
- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Risperidone versus haloperidol in the treatment of acute exacerbations of chronic inpatients with schizophrenia: a

randomized double-blind study. *International Clinical Psychopharmacology* 2001; 16(6): 325-30.

Zito JM, Volavka J, Craig TJ, Czobor P, Banks S & Vitrai J. Pharmacoeconomics of clozapine in 202 inpatients with schizophrenia. *Annals of Pharmacotherapy* 1993; 27(10): 1262-9.