

## Psykoosien hoitoon tarkoitetut lääkeaineet

Psykooseilla tarkoitetaan vakavia mielenterveydellisiä häiriöitä, joille on yhteistä todellisuudentajun vaikea-asteinen vääristyminen. Psykoottisia häiriöitä tavataan erityisesti skitsofreniassa ja sitä muistuttavissa oireyhtymissä. Tyypillisiä oireita ovat harhaluulot, aistiharhat ja hajanainen tai katatoninen käytös.

Antipsykoottiset lääkeaineet (neuroleptit) vähentävät psykoosipotilaiden harhaluuloja ja ahdistuneisuutta. Kliinisesti tärkeimpiä aineryhmiä ovat fentiatsiinin ja tioksanteenin johdokset sekä butyrofenonit (ks. kuvat 22-1–22-3). Tämän lisäksi on joukko perinteisistä antipsykoottisista lääkeaineista vaikutuksiltaan jossain määrin poikkeavia ns. epätyypillisiä neuroleptejä. Psykkisten sairauksien yleisiä piirteitä sekä psykykenlääkkeiden terminologiaan liittyviä seikkoja on selvitetty tietoruuudessa L22a.

### Fentiatsiinin johdokset

#### Historiaa

Fentiatsiini syntetisoitiin jo 1800-luvulla, ja sitä käytettiin matolääkkeenä 1930-luvulla. Sillä ei ole mainittavia keskushermostovaikutuksia. Antihistamiiniaine prometatsiini, joka syntetisoitiin 1940-luvun alussa, todettiin sedatiiviseksi, mutta sillä ei ole spesifisiä vaikutuksia psyykkisiin tiloihin. Sen johdoksena syntetisoitiin Ranskassa 1952 klooripromatsiini, jonka antihistamiinivaikutukset todettiin heikoiksi. Sen sijaan sillä huomattiin olevan hyvin monia muita vaikutuksia, joista myös nimi neurolepti johdetaan. Synnyttämättä ataksiaa ja hämärtämättä tajuntaa klooripromatsiini aiheutti välinpitämättömyyttä ulkomaailman ärsykeitä kohtaan ja vähensi aggressiivisuutta ja psykomotorista aktiivisuutta. Hyvin pian pystyttiin osoittamaan, että vaikutus skitsofreniassa ja muissa psykooseissa oli muutakin kuin epäspesifinen sedaatio: voidaan puhua antipsykoottisista vaikutuksista.

Klooripromatsiinin jälkeen on syntetisoitu monia fentiatsiinin johdoksia, mutta millään niistä ei ole kyetty osoittamaan periaatteessa erilaisia vaikutuksia. Sen sijaan eri vaikutusten keskinäisissä suhteissa on suuria eroja. Hyvin fentiatsiinin johdosten kaltaisia ovat tioksanteenin johdokset. Butyrofenonit, kuten haloperidoli ja melperoni, poikkeavat rakenteeltaan fentiatsiinin johdoksista, mutta muistuttavat niitä suuresti vaikutuksiltaan. Sen sijaan dibentsodiatsepiinijohdos klotsapiini ja mahdollisesti eräät muut uudet psykoosilääkkeet eroavat vaikutuksiltaan edellämainituista klassisista antipsykoottisista lääkeaineista. Klotsapiini luokitellaankin ns. epätyypilliseksi antipsykoottiseksi lääkeaineeksi.

Taulukko 22-1. Antipsykoottiset lääkeaineryhmät ja eräitä yleisesti käytettyjä antipsykoottisia lääkeaineita.

Ryhmä	Lääkeaine
<b>Fentiatsiinit</b>	Klooripromatsiini Levomepromatsiini Promatsiini Tioproperatsiini Tioridatsiini Perisiatsiini Flufenatsiini Perfenatsiini
<b>Tioksanteenit</b>	Tsuklopentiksoli Klooriprotikseeni Flupentiksoli
<b>Butyrofenonit</b>	Haloperidoli Melperoni
<b>Bentsamidit</b>	Sulpiridi Amisulpiridi
<b>Epätyypilliset</b>	Klotsapiini Risperidoni Sertindoli Olantsapiini Ketapiini Tsiprasidoni

## Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

- *reserpiini*

Vaikutusmekanismiltaan fentiatsiinin johdoksista poikkeava aine on reserpiini, jota käytettiin lyhyen aikaa psykoosien hoidossa. Sen sukuisia luonnon alkaloidoja on käytetty Intiassa vuosisatoja, mutta aine tuli länsimaisen lääketieteen tietoisuuteen vasta 1954. Fentiatsiinin johdotukset syrjäyttivät sen kuitenkin paremman tehonsa, helpomman ohjattavuutensa ja vähäisempien sivuvaikutustensa takia.

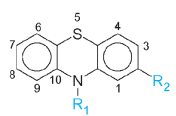
## Rakenne

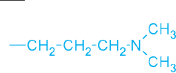
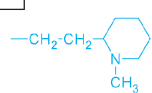
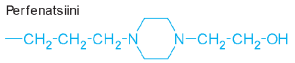
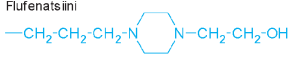
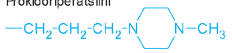
Fentiatsiinin johdosten molekyylin ydin on kolmirengas, jonka muodostavat rikin ja typen yhteen sitomat bentseenirenkaat. Rakenetta voidaan modifioida muuttamalla lähinnä kahden teholle välttämättömän substituuatin, tyypeen liittyvän sivuketjun ja asemassa 2 olevaan hiileen liittyvien radikaalien, rakennetta.

- *10-substituutti*
  - *alifaattiset*
  - *piperidiini*
  - *piperatsiini*

Asemassa 10 olevaan tyypeen liittyvän sivuketjun luonteen mukaan fentiatsiinijohdotukset jaetaan kolmeen ryhmään: alifaattisiin, piperidiinijohdotuksiin ja piperatsiinijohdotuksiin (kuva 22-1). Alifaattiset ja piperidiinijohdotukset ovat suunnilleen yhtä potentteja aineita. Niille ovat tyypillisiä melko vahva epäspesifinen sedatiivisuus erityisesti hoidon alussa sekä suhteellisen vahvat autonomiset vaikutukset. Niitä voimakkaampien piperatsiinijohdotusten antipsykoottiseen vaikutukseen ei liity merkittäviä sedatiivisia eikä autonomisia sivuvaikutuksia. Niiden tehoa ei kuitenkaan ole voitu osoittaa suuremmaksi kuin klooripromatsiinin.

Kuva 22-1. Eräiden fentiatsiinijohdotusten rakenteen ja vaikutusten suhde.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Annos (mg/vrk per os)	Sivuvaikutukset Sed. Ekstrap. Ortost. hypot.
<b>Alifaattiset johdotukset</b>				
Klooripromatsiini		—Cl	200-800	+++ ++ ++
<b>Piperidiinijohdotukset</b>				
Tioridatsiini		—SCH <sub>3</sub>	100-600	+++ + ++
<b>Piperatsiinijohdotukset</b>				
Perfenatsiini		—Cl	8-32	++ +++ (+)
Flufenatsiini		—CF <sub>3</sub>	2-10	+ +++ (+)
Proklooriperatsiini		—Cl	75-100	++ +++ (+)

## 22. Psykoosien hoitoon tarkoitetut lääkeaineet

Myös C<sub>2</sub>-substituutti on välttämätön antipsykoottiselle vaikutukselle. Aineet, joista tämä puuttuu (esim. promatsiini), ovat lähinnä epäspesifisesti sedatiivisia. Klooripromatsiinissa substituutti on -Cl. Tätä potentimman vaikutuksen tuo mukanaan esim. -CF<sub>3</sub>. Myös useita muita substituutteja on kokeiltu (esim. -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>); näiden välillä on kvantitatiivisia eroja mutta mainittavia kvalitatiivisia etuja ei ole saavutettu. Sähköisesti negatiivisen 2-substituutin olennainen vaikutus lienee 10-sivuketjun vetäminen epäsymmetriseen asentoon, niin että typhen etäisyys bentseenirenkaasta tulee samaksi kuin dopamiinissa.

- *2-substituutti*

### Keskushermostovaikutukset ja vaikutusmekanismi

Klooripromatsiinin ja muiden antipsykoottisten lääkeaineiden aiheuttama tyypillinen vaikutus potilaassa, samoin kuin koe-eläimissä, on ns. neuroleptinen oireyhtymä. Sille ovat tyypillisiä spontaanin aktiivisuuden väheneminen, emotionaalinen välinpitämättömyys ja aggressiivisuuden väheneminen ilman näihin liittyviä ataktisia ja hypnoottisia tai anesteettisia vaikutuksia. Näin ne eroavat esim. barbituraattien kaltaisista unilääkkeistä: pieninä annoksina myös unilääkkeet saavat aikaan sedaatiota, mutta annosta suurennettaessa seuraavat ataksia ja liikkeiden hallintavaikeudet (vrt. alkoholihumala), sitten uni, anestesia ja lopulta syvä tajuttomuus ja koomatila. Psykoottiset oireet, kuten hallusinaatiot ja harhaluulot, vähenevät klooripromatsiinilla vähitellen, ja pitkään hoitamatta olleilla potilailla antipsykoottisen vaikutuksen ilmenemiseen voi kulua kuukausiakin.

- *neuroleptinen oireyhtymä*

Useilla psykoosilääkkeillä (erityisesti fentiatsiinin alifaattisilla ja piperidiinijohdoksilla) on myös epäspesifisiä sedatiivisia vaikutuksia, mutta nämä eivät ole antipsykoottisen vaikutuksen edellytys. Sedatiivinen vaikutus tulee ilmi paitsi väsyttävänä ja siten levottoman potilaan hoidossa toivottunakin vaikutuksena varsinkin hoidon alussa, myös samanaikaisten unilääkkeiden, alkoholin ja kipulääkkeiden vaikutuksen voimistumisena. Sedatiivinen vaikutus menee usein ohi muutaman viikon kuluessa. Toisilla aineilla, erityisesti piperatsiinijohdoksilla, ei mainittavia sedatiivisia vaikutuksia ole. Vaikka välinpitämättömyys ulkomaailmasta huonontaa suorituskykyä eräissä psykologisissa testeissä, ei älyllisen suorituskyvyn ole testeissä havaittu heikentyneen.

- *sedatiiviset vaikutukset*

Eläinkokeissa tyypillinen vaikutus on ehdollisten refleksien, erityisesti välttämisen refleksien, estyminen. Tällöin esim. rotta, joka on opetettu pakenemaan sähköiskusta varoittavan valo- tai äänimerkin jälkeen, ei enää välitä varoituksesta. Epämiellyttävää ärsykettä eli itse sähköiskua se kuitenkin pakenee. Ehdottomat refleksit toimivat siis normaalisti. On epäselvää, onko tämä testi suoranaisesti yhteydessä antipsykoottiseen vaikutukseen, mutta sitä on yleisesti käytetty uusien johdosten testaamiseen. Suuri annos neuroleptiä aiheuttaa koe-eläimille katalepsian. Se on tila, jossa eläin pysyy liikkumattomana epätavallisessa asennossa. Se on tarkoin erotettava skitsofreniapotilailla joskus tavattavasta katatoniasta, joka on taudista johtuva tila.

- *ehdolliset refleksit ja katalepsia*

## Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

- *vaikutustasot* Klooripromatsiini näyttää vaikuttavan keskushermostossa useilla tasoilla varsin moniin välittäjäainejärjestelmiin. Se salpaa mm. dopamiinireseptoreita,  $\alpha$ -adrenergisiä reseptoreita, muskariinireseptoreita ja serotoniinireseptoreita. Antihistamiinivaikutus on melko vähäinen huolimatta prometatsiinin läheisestä sukulaisuudesta. Näitä vaikutuksia esiintyy useimmilla fentiatsiinijohdoksilla, mutta ne painottuvat hieman eri lailla yhdisteittäin (kuva 22-1). Antipsykoottisten vaikutusten kannalta tärkeinä pidetään erityisesti dopamiinia estäviä vaikutuksia. Muiden reseptorivaikutusten katsotaan osallistuvan ainakin sivuvaikutusten syntyyn, mutta niillä on merkitystä myös keskushermostovaikutusten säätelyssä (esim. tioridatsiini).
- *dopamiiniradastot* Tärkeitä vaikutuskohteita näyttävät olevan aivojen dopamiiniradastot, joista keskeisiä ovat nigrostriataalinen, tuberoinfundibulaarinen, mesolimbinen ja mesokortikaalinen dopaminerginen rata (ks. tietoruutu L22b). Eniten on tutkittu vaikutuksia basaaliganglioihin ja hypotalamukseen. Basaaliganglioissa klooripromatsiini sitoutuu postsynaptisiin dopamiinireseptoreihin ja estää niiden toimintaa. Tämä näkyy mm. siten, että dopamiinin aineenvaihdunta (turnover) lisääntyy kompensatorisesti, dopamiinin vaikutus adenyylaattisyklaasiin estyy ja suuret annokset aiheuttavat Parkinsonin tautia muistuttavan tilan. Parkinsonin taudissa dopamiinineuronien on todettu tuhoutuneen, joten samanlainen oireyhtymä näyttää seuraavan, johtuipa dopamiinireseptorien stimulaation puute dopamiinin puutteesta tai reseptorien salpautumisesta. Koska sitoutuminen dopamiinireseptoreihin (erityisesti reseptorialatyypin  $D_2$ ) korreloi erinomaisesti antipsykoottiseen vaikutukseen mutta sitoutuminen muihin reseptoreihin ei, monet tutkijat katsovat dopamiinireseptorien salpauksen antipsykoottisten lääkkeiden vaikutusmekanismiksi (ks. tietoruutu L22b). Tätä tukevat myös skitsofreniapotililla tehdyt positroniemissiotomografiatutkimukset (PET), jotka osoittavat kaikkien käytössä olevien neuroleptien salpaavan 70–90 % striatumin  $D_2$ -dopamiinireseptoreista.
- *basaaligangliot*
- *dopamiinireseptorit* Nykyään on opittu tuntemaan ainakin viisi ihmisen dopamiinireseptorialatyyppeä, joita kutakin koodaa oma geeninsä. Osa antipsykoottisista aineista salpaa sekä  $D_1$ - että  $D_2$ -reseptoreita, mutta osa yksinomaan  $D_2$ -reseptoreita.  $D_1$ -reseptorien merkitystä ei tarkkaan tunneta. Lisäksi hiljattain löydetty uudet dopamiinireseptorialatyypit ( $D_3$ -,  $D_4$ - ja  $D_5$ -reseptorit) saattavat osallistua antipsykoottisen vaikutuksen syntyyn. Terapeuttisesti toivottu vaikutus ei kohdistune basaaliganglioiden dopamiinireseptoreihin, vaan limbisen ja kortikaalisen systeemin vastaavanlaisiin reseptoreihin ( $D_3$ -,  $D_4$ - ja  $D_5$ -reseptoreita on suhteellisesti enemmän juuri näillä aivoalueilla). Siksi on pyritty rakenneaktiivisuustutkimuksin löytämään aineita, jotka salpaisivat mesolimbisten ja mesokortikaalisten ratojen dopamiinireseptoreita voimakkaammin kuin basaaliganglioiden reseptoreita eivätkä siten aiheuttaisi ekstrapyramidaalioireita hoitoannoksina käytettäessä. Tässä ei toistaiseksi ole kovin hyvin onnistuttu.
- *limbiset alueet ja korteksi*

## 22. Psykoosien hoitoon tarkoitetut lääkeaineet

Antipsykoottiset aineet, jotka aiheuttavat muita harvemmin ekstrapyramidaalioireita (mm. klotsapiini ja tioridatsiini), ovat usein myös antikolinergisiä ja saattavat siten epäsuorasti poistaa niiden omasta dopaminergisia reseptoreita salpaavasta vaikutuksesta johtuvaa parkinsonismia (vrt. luku 28). Antipsykoottisten aineiden terapeuttisille vaikutuksille ei yleensä kehity toleranssia pitkäkään hoidon aikana, vaikka mm. parkinsonismille kehittyy. Limbisten ja nigrostriataalisten ratojen toiminnan välillä on todettu vastaavia eroja myös biokemiallisen toleranssin kehittymisessä.

Hypotalamusvaikutukset näkyvät lähinnä sivuvaikutuksina, jotka johtuvat ehkä osin dopaminergisten, osin noradrenergisten reseptorien salpautumisesta. Esimerkiksi prolaktiinineritystä estävien hypotalaamisten dopamiinineuronien vähentynyt vaikutus johtaa prolaktiininerityksen lisääntymiseen ja galaktorreaan. Myös verenpaineen laskun selittää osaksi keskushermoston verenpainetta säätelevien mekanismien toiminnan häiriintyminen.

Klooripromatsiini ja piperatsiinijohdokset ovat myös tehokkaita antiemeettejä. Tämä vaikutus johtuu aivorungon kemoreseptorialueen dopaminergisten reseptorien salpauksesta.

o *antikolinerginen vaikutus*

o *hypotalamus*

o *oksennuskeskus*

### Farmakokinetiikka

Fentiatsiinin johdokset imeytyvät tyydyttävästi suun kautta otettuina, mutta injektioilla saavutetaan selvästi suurempi pitoisuus. Tämä johtuu aineiden metaboliasta maksassa (alkureitin metabolia). Yksilölläinen vaihtelu on myös huomattavan suuri. Useimmat antipsykootit sitoutuvat runsaasti plasman proteiiniin (90–99 %). Näennäinen jakaantumistilavuus on suuri (10–40 l/kg). Klooripromatsiini eliminoituu pääosin metaboloitumalla; tavallisimmat reitit ovat hydroksylaatio, sulfoksidaatio ja demetylaatio sekä hydroksylaatio tuotteiden glukuronidikonjugaatio. Metaboliitteja – eräät niistä aktiivisia – on kuitenkin lukuisia, ja niiden erityis elimistöistä voi kestää viikkoja tai kuukausia. Kanta-aineen eliminaation puoliintumisaika on vaihteleva, keskimäärin noin 30 tuntia.

Vaihtelevan hyötyosuuden ja yksilöllisen metabolianopeuden takia antipsykootteja on pyritty määrittämään plasmasta. Ns. radioreseptorimenetelmät mittaavat lääkevaikutusta reseptoriin, ja siten niillä saadaan tietoa kanta-aineen ja mahdollisten aktiivisten metaboliittien yhteisestä vaikutuksesta. Pitoisuusmääritysten kliininen merkitys on toistaiseksi vähäinen, koska terapeuttisista pitoisuuksista on vähän luotettavaa tietoa.

• *imeytyminen*

• *jakautuminen*

• *eliminaatio*

### Sivuvaikutukset

Fentiatsiinijohdosten akuutti myrkyllisyys on vähäinen, ja niitä on käytetty hyvinkin suurina annoksina. Suurin terapeuttinen indeksi on

## Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

spesifisillä piperatsiinijohdoksilla. Tärkeimmät sivuvaikutukset voidaan jakaa keskushermostoperäisiin, autonomisiin ja allergisiin oireisiin.

- *sentraaliset*
- *ekstrapyramidaaliset*

Sentraalisista sivuvaikutuksista tärkein on parkinsonismi, joka johtuu dopamiinireseptorien salpauksesta ja jota suuria annoksia käytettäessä tavataan melkein kaikilla johdoksilla. Se on kuitenkin erityisen tyypillinen piperatsiinijohdoksille. Tyypillisiä oireita ovat vapina, jäykkyys ja akinesia sekä syljen valuminen. Tämä saattaa johtua nielemisvaikeuksista. Myös muita ekstrapyramidaalioireita tavataan, esimerkiksi pakkoliikkeitä kuten akatisiaa (istumispelkoa, jolle on tyypillistä kyvyttömyys pysyä hiljaa paikallaan), tortikollista (kaulalihaskrampeja) ja silmän lihasten spasmeja. Kaulan ja kasvojen alueiden pakkoliikkeet ovat myös mahdollisia antiemeetteinä käytettävien dopamiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden käytön yhteydessä.

Erityisesti vanhoilla potilailla ilmenee pitkän hoidon jälkeen myös ns. tardiivia dyskinesiaa, johon liittyy stereotyyppisiä tahattomia liikkeitä (mm. suun ja kasvojen liikkeitä). Sen ehkäisy on tärkeää, koska sitä ei voida parantaa antikolinergisillä lääkkeillä kuten parkinsonismia, vaan antikolinergit päinvastoin pahentavat sitä. Se lienee eräänlainen reseptorisupersensitiivisyystila ja edellyttää lääkeannoksen pienentämistä vähitellen. Myös akatisian toteaminen on käytännössä tärkeää eikä sitä saa sekoittaa perustautiin mahdollisesti liittyvään levottomuuteen. Akatisian syntymekanismi on epäselvä. Yleensä diatsepaamin kaltaiset lääkkeet tai  $\beta$ -salpaajat vähentävät oireita. Antikolinergisten lääkeaineiden vaikutus sen sijaan on vähäinen. Usein akatisian paras hoito on annoksen vähentäminen.

- *hypotalaamiset*

Hypotalamuksen toimintojen salpautumisesta saattaa seurata galaktorreaa, gynekomastiaa, kuukautiskierron muutoksia ja muita endokriinisiä häiriöitä. Verenpaineen lasku on osittain peräisin myös hypotalamuksesta.

- *autonomiset*
- *reseptorit*

Vaikutukset autonomiseen hermostoon vaihtelevat johdoksittain. Kiusallisimpia ovat sivuvaikutukset verenkiertoon. Ortostaattinen hypotensio on tavallista etenkin hoidon alussa; se perustuu  $\alpha$ -reseptorivaikutuksiin sekä ilmeisesti osin sentraalisiin vaikutuksiin. Klooripromatsiini ja muut alifaattiset sekä piperidiinijohdokset ovat melko tehokkaita  $\alpha$ -reseptorien salpaajia. Sivuvaikutus on piperatsiinijohdoksilla selvästi vähäisempi kuin klooripromatsiinilla. Tämä perustuu piperatsiinijohdosten heikkoon  $\alpha$ -salpausvaikutukseen annoksina, jotka ovat antipsykoottisia. Toisin kuin antipsykoottista vaikutusta kohtaan, tälle sivuvaikutukselle kehittyä ainakin osittainen toleranssi.

- *muskariinireseptorit*

Kolinergisia reseptoreita salpaavia vaikutuksia on myös, mutta ne ovat  $\alpha$ -salpausta vähäisempiä. Antikolinergiset vaikutukset ovat voimakkaimmat piperidiinijohdoksilla, kuten tioridatsiinilla. Sivuvaikutuksina esiintyy siten myös tyypillisiä antikolinergisiä sivuvaikutuksia, esim. sydämentykytystä, suun kuivumista ja ummetusta. Varsinkin intoksikaatioiden yhteydessä tulee näiden yhdisteiden antiko-

## 22.Psykoosien hoitoon tarkoitetut lääkeaineet

linerginen vaikutus muistaa. Tioridatsiini on sydäntoksinen ja se voi aiheuttaa EKG-muutoksia jo hoitoannoksina. Seksuaalitoimintojen häiriöitä, kuten ejakulaation estymistä, ei voida selittää yksin  $\alpha$ -salpauksella.

Sentraaliset ja autonomiset sivuvaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia, allergiset sen sijaan eivät. Siksi allergisten oireitten ilmetessä aineen käyttö tulee kokonaan lopettaa.

Sivuvaikutuksista pelätymimpiä ovat luuydinvauriot. Agranulosytoosi on suhteellisen harvinainen, mutta lievempiä muutoksia valkosoluissa voi ilmetä etenkin hoidon alussa. Melko tavallinen sivuvaikutus (2–4 %) on obstruktiivinen ikterus, joka johtunee sapen viskositeetin lisääntymisestä ja kolestaasista. Ihottumia tavataan noin 5 %:lla potilaista; ne voivat olla joko nokkosihottumaa ja dermatiittia tai valolle kehittyvästä yliherkkyydestä johtuvia aurinonpoltamia (erityisesti klooripromatsiini). Pitkään jatkuneen käytön seurauksena on todettu myös epänormaalia pigmentaatiota iholla ja verkkokalvolla (erityisesti tioridatsiini) sekä kornean samentumia.

Antipsykoottihoidon aikana noin 0,5 %:lle potilaista kehittyy pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä. Siihen liittyy 10 %:n kuolleisuus. Sen patofysiologiaa ei tunneta riittävästi. Keskeisiä löydöksiä ovat lihasjäykkyys, nielemisvaikeudet, hypertermia, takykardia, seerumin kreatiinifosfokinaasin lisääntyminen ja leukosytoosi. Potilaan neuroleptihoito on lopetettava välittömästi, ja tehohoitoyksikössä alennetaan kehonlämpöä kylmähoidolla ja korjataan neste- ja suolatasapainoa. Bromokriptiini vastustaa dopamiiniagonistina neuroleptien vaikutuksia, ja samanaikaisesti annettu dantroleeni vähentää lämmöntuotantoa relaksoimalla lihaksia perifeerisesti.

- *allergiset*

- *luuydinvauriot*

- *ikterus*

- *ihottumat*

- *maligni neuroleptioireyhtymä*

### Tioksanteenin johdokset

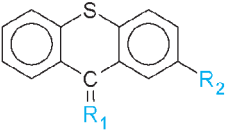
Klooriprotikseeni eroaa klooripromatsiinista vain siinä, että bentsyylirenkaita yhdistävät rikki ja hiiliatomit eivätkä rikki ja typpi (kuva 22-2). Ominaisuuksiltaan se vastaa läheisesti klooripromatsiinia. Myös siitä on johdettu piperatsiinijohdoksia kuten klooripromatsiinistakin, ja niille ovat tyypillisiä voimakas antipsykoottinen ja antiemeettinen vaikutus ja taipumus aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita. Tämän ryhmän aineiden sivuvaikutuksina ei tavata pigmentaatiota eikä sarveiskalvon samentumia.

### Butyrofenonin johdokset

Butyrofenonien tyyppiaine on haloperidoli (kuva 22-3), joka on varsin laajasti käytetty antipsykoottinen lääkeaine. Vaikka se poikkeaa rakenteeltaan fentiatsiinin johdoksista, se muistuttaa vaikutuksil-

- *haloperidoli*

## Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Annos (mg/yrk per os)	Sivuvaikutukset		
					Sed.	Ekstrap.	Ortost. hypot.
Klooriprotikseeni	$\text{=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$	$\text{-Cl}$		50-500	+++	++	+(+)
Flupentiksoli	$\text{=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{)}_6\text{-N(CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	$\text{-CF}_3$		1-6	+	+++	(+)

Kuva 22-2. Tioksanteenin johdoksia.

taan läheisesti piperatsiinijohdoksia. Se on hyvin potentti aine sekä antipsykoottina että antiemeettinä.

Haloperidoli salpaa D<sub>2</sub>-dopamiinireseptoreita kuten muutkin neuroleptit, joten sen vaikutusmekanismi lienee sama. Sen α-reseptoreita ja muskariinireseptoreita salpaava vaikutus on vähäinen.

- o *sivuvaikutukset*

Sivuvaikutuksista tunnetuimmat ovat ekstrapyramidaalioireet, ja niitä ilmenee varsin usein kuten fentiatsiinin ja tioksanteenin piperatsiinijohdoksillakin. Haloperidolin sedatiiviset ja autonomiset vaikutukset ovat vähäisiä, mutta prolaktiinin erityös lisääntyy hoidon aikana. Allergisia sivuvaikutuksia tavataan harvoin.

- *muut*

Melperonin dopamiinireseptoreita salpaava vaikutus on tavanomaista lyhytaikaisempi, ja tämä ehkä vähentää ekstrapyramidaalioireiden esiintymistodennäköisyyttä. Samoin melperonin prolaktiinin erityöstä lisäävä vaikutus on vähäisempi kuin tyypillisten psykoosilääkkeiden.

Paitsi skitsofrenian hoidossa, butyrofenonin johdoksia, esim. droperidolia, on käytetty mm. anestesiologiassa pahoinvoinnin estoon sekä myös ns. neuroleptianalgesiassa yhdessä analgeetin kanssa.


### Bentsamidit

- *sulpiridi*

Bentsamidijohdos sulpiridi vaikuttaa vain tiettyihin D<sub>2</sub>-reseptorien alamuotoihin. Pieninä annoksina (100–400 mg) sulpiridi salpaa lähinnä presynaptisia dopamiinireseptoreita, jolloin dopamiinivaikutus synapsiraossa lisääntyy. Tällöin sulpiridilla on antidepressiivistä vaikutusta. Isoina annoksina (600–800 mg) sulpiridi salpaa



## 22. Psykoosien hoitoon tarkoitetut lääkeaineet

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Annos (mg/vrk per os)	Sivuvaikutukset		
				Sed.	Ekstrap.	Ortost. hypot.
Haloperidoli	—OH		2-6	+	+++	(+)
Melperoni	—H	—CH <sub>3</sub>	75-300	++	+++	+

Kuva 22-3. Butyrofenonin johdoksia.

myös postsynaptisia dopamiinireseptoreita, jolloin voi ilmetä ekstrapyramidaalioireita ja melko voimakasta prolaktiineritystä. Sulpiridin sedatiiviset ja autonomiseen hermostoon kohdistuvat sivuvaikutukset ovat vähäisiä.

Sulpiridin johdos amisulpiridi vaikuttaa sulpiridia enemmän presynaptisiin dopamiinireseptoreihin, ja se on käytössä eräissä maissa etenkin skitsofrenian ns. negatiivisten oireiden (passiivisuus, sosiaalinen eristäytyminen ym.) hoidossa.

### Epätypilliset antipsykoottiset lääkeaineet

Hoitovaste klassisiin psykoosilääkkeisiin on epätydyttävä noin 30 %:lla kroonisista skitsofreniapotilaista. Lisäksi sivuvaikutuksia mm. motoriikkaan on melko runsaasti, osa vakavia, kuten tardiivi dyskinesia. Siksi on pyritty kehittämään antipsykoottisia aineita, jotka olisivat teholtaan parempia ja haitoiltaan siedettävämpiä. Näitä kutsutaan usein epätypillisiksi antipsykoottisiksi aineiksi, mikä voidaan määritellä eri tavoin.

Epätypillisten antipsykoottien kehittelylinjoja voidaan erottaa ainakin neljä: 1) selektiiviset dopamiinireseptorien alatyyppejä (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> ja D<sub>4</sub>) salpaavat aineet, 2) osittaiset D<sub>2</sub>-reseptorin agonistit, 3) ei-dopaminergiset aineet; ne vaikuttavat etenkin serotonergiseen järjestelmään (esim. 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreita salpaavat lääkeaineet ja 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonistit kuten ondansetroni), tai myös glutamaatti- ja GABA-järjestelmään, sekä 4) D<sub>2</sub>-reseptorin salpaus yhdistettynä erilaiseen salpausvaikutukseen muissa reseptoreissa; kirjoon

- vaikutusmekanismit

voivat kuulua esim.  $D_1$ -reseptori,  $5-HT_{2A}$ - ja  $5-HT_{2C}$ -reseptorit,  $1\alpha$ -adrenergiset reseptorit ja eri muskariinireseptorialatyypit. Ilmeisesti epätyypillinen vaikutusprofiili voidaan saada aikaan useammalla kuin yhdellä mekanismilla. Toistaiseksi näyttää kuitenkin siltä, että parhaat tulokset on saatu viimeksi mainitulla periaatteella, kun erilaisia vaikutuksia yhdistyy sopivalla tavalla (esim. klotsapiini).

Epätyypillisten antipsykoottien keskeisenä kliinisinä ominaisuuksena pidetään hyvän antipsykoottisen tehon ohella ekstrapyramidaalioireiden ja hormonaalisten vaikutusten vähäisyyttä. Epätyypillisten antipsykoottien tyypiaine on klotsapiini. Klotsapiini on lisäksi ainoa atyyppinen antipsykootti, jonka teho on luotettavasti osoitettu myös osalla sellaisista potilaista, joille muut hoitokeinot ovat osoittautuneet hyödyttömiksi.

- klotsapiinin teho

- sivuvaikutukset

- agranulosytoosi
  - muut

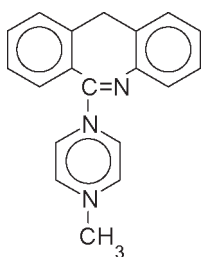
- neurokemia

Vakavien verenkuvaan kohdistuvien sivuvaikutusten vuoksi klotsapiinin käyttö rajoittuu kuitenkin vain ns. hoidolle resistentteihin potilaisiin tai potilaisiin, jotka eivät siedä perinteisiä neuroleptejä. Merkittävän agranulosytoosiriskin (n. 1:100) vuoksi klotsapiinihoito edellyttää verenkuvaan säännöllistä seuranta. Yleisiä sivuvaikutuksia ovat väsymys, painon nousu ja lisääntynyt syljeneritys. Etenkin hoidon alussa voi olla hypotensiota. Sen sijaan ekstrapyramidaalisia oireita esiintyy huomattavasti harvemmin kuin muita antipsykootteja käytettäessä, eikä tardiiviadyskinesiaa ole lainkaan raportoitu kirjallisuudessa. Klotsapiini ei liioin lisää prolaktiinin eritystä ihmisessä.

Klotsapiini sitoutuu hanakasti usean alatyypin serotoniinireseptoreihin (esim.  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2C}$ ,  $5-HT_7$ ),  $\alpha$ -reseptoreihin, muskariinireseptoreihin ja dopamiinin  $D_4$ -reseptoriin, mutta sillä on melko vaatimaton affiniteetti dopamiinin  $D_1$ - ja  $D_2$ -reseptoreihin. Useimmiten klotsapiini salpaa näitä reseptoreita, mutta agonistisiakni vaikutuksia on kuvattu mm. eräisiin muskariinireseptorien alatyyppeihin. PET-tutkimuksissa klotsapiini miehittää terapeuttisina annoksina vain 40–60 % striatumin  $D_2$ -reseptoreista toisin kuin perinteiset neuroleptit. Heikko  $D_2$ -reseptorien salpausvaikutus saattaa jo sinänsä selittää vähäisiä ekstrapyramidaalisia sivuvaikutuksia. On kuitenkin edelleen epäselvää, mitkä ominaisuudet ovat merkittäviä klotsapiinin terapeuttisten vaikutusten ja toisaalta esim. motoristen sivuvaikutusten vähäisyyden taustalla.

- risperidoni

Risperidonin vaikutusmekanismi lienee samanaikainen  $D_2$ - ja  $5-HT_{2C}$ -reseptorien salpaus kuten klotsapiinillakin. Risperidoni salpaa myös  $\alpha$ -adrenergisiä reseptoreita, mutta siltä puuttuvat mm. klotsapiinille tyypilliset vaikutukset muskariini- ja histamiinireseptoreihin. Risperidonin antipsykoottinen teho on haloperidolin luokkaa, mutta se aiheuttaa tavanomaisina hoitoannoksina (2–4 mg) yleensä vähemmän ekstrapyramidaalioireita kuin haloperidoli. Tosin kliinisissä kokeissa on käytetty varsin suuria haloperidoliaannoksia (10–15 mg/vrk). Risperidonin sedatiivinen vaikutus on vähäinen.



Klotsapiini

## 22. Psykoosien hoitoon tarkoitetut lääkeaineet

Uusina epätyypillisinä antipsykootteina kliiniseen käyttöön tulleita lääkeaineita ovat olantsapiini ja sertindoli. Ne aiheuttavat harvoin ekstrapyramidaalioireita hoitoannoksin käytettyinä, ja myös tardiivin dyskinesian riski niitä käytettäessä on vähäinen. Olantsapiini on melko sedatiivinen ja sen histamiini- ja serotoniinivaikutuksiin liittyy huomattavaa painon nousua osalla potilaista. Sertindoli ei ole sedatiivinen ja ekstrapyramidaalivaikutukset ovat harvinaisia isoillakin annoksilla. Sertindoli voi pidentää QT-aikaa sydämessä, kuten eräät muutkin psykenlääkkeet. Sertindolin kohdalla tämän ilmiön kliinistä merkitystä selvitetään, ja siksi se on tällä hetkellä saatavissa vain erityisluvalla.

Muita uusia antipsykootteja ovat mm. ketiapiini ja tsiprasidoni, joita odotetaan markkinoille lähiaikoina.

### Psykoosilääkkeiden kliininen käyttö

Psykoosien hoidossa ei ole pystytty vakuuttavasti osoittamaan, että mikään psykoosilääke olisi olennaisesti klooripromatsiinia tehokkaampi skitsofrenian ns. positiivisten oireiden (hallusinaatiot eli aistiharhat ja deluusiot eli harhaluulot) hoidossa, eikä liioin, että tietty neurolepti olisi erityisen tehokas tietyissä tiloissa (klotsapiini on poikkeus joidenkin muulle hoidolle resistenttien skitsofreniapotilaiden hoidossa sekä muutkin epätyypilliset antipsykootit ns. negatiivisten oireiden hoidossa).

Myös psykoosilääkkeiden kohdalla on tarkoin erotettava teho (efficacy) ja voimakkuus (potency). Voimakkuus määrää tarvittavan annoksen, ja se vaihtelee suuresti aineittain. Lisäksi eri ryhmien tyypillisillä sivuvaikutuseroilla on suuri merkitys. Alifaattisten ja piperidiini johdosten sedatiivisuus voi olla haitta mutta myös toivottu ominaisuus. Haluttaessa välttää kardiovaskulaarisia haittoja vain lievästi autonomiseen hermostoon vaikuttavat piperatsiini johdokset, butyrofenonit, sulpiridi ja molindoni lienevät parhaita. Jos potilaalla on maksavaurio, butyrofenonit saattavat olla fentiatsiineja turvallisempia, samoin tietysti, jos potilaalla on todettu allergia jollekin fen-tiatsiinien johdokselle. Tioridatsiini sopii, jos ekstrapyramidaalioireiden riski on tavallista suurempi (esim. vanhukset). Tällöin taas on varottava liiallista antikolinergista vaikutusta. Usein joudutaan kokemuseräiseen valintaan, ja valmistetta täytyy vaihtaa hoidon aikana. Tällöin eri ryhmien ominaisuuksien tunteminen antaa valinnalle luotettavan perustan.

Usean neuroleptin samanaikainen käyttö ei yleensä tuo mukanaan etuja. Hoito aloitetaan suhteellisen pienin annoksin (esim. 25–50 mg klooripromatsiinia kolmesti vuorokaudessa), ja annosta suurennetaan seuraavina päivinä tarpeen mukaan. Koska useimmat aineet

#### • olantsapiini ja sertindoli

#### Valmisteita

##### Alifaattiset johdokset

*Chlorpromazinum*, klooripromatsiini (Klorproman<sup>®</sup>, Klorproman embon<sup>®</sup>)  
*Levomepromazinum*, levomepromatsiini (Levozin<sup>®</sup>, Nozinan<sup>®</sup>)  
*Promazinum*, promatsiini (Sparine<sup>®</sup>)

##### Piperidiini johdokset

*Dixyrazinum*, diksyratsiini (Esucos<sup>®</sup>)  
*Periciazinum*, perisiatsiini (Neulactil<sup>®</sup>)  
*Thioridazinum*, tioridatsiini (Melleril<sup>®</sup>, Orsanil<sup>®</sup>)

##### Piperatsiini johdokset

*Fluphenazinum*, flufenatsiini (Pacinol<sup>®</sup>, Siqualone Decanoat inject<sup>®</sup>)  
*Perphenazinum*, perfenatsiini (Peratsin<sup>®</sup>, Peratsin Dekanoaatti inject<sup>®</sup>, Peratsin Enantaatti inject<sup>®</sup>)  
*Prochlorperazinum*, proklooriperatsiini (Stemetil<sup>®</sup>)

##### Tioksanteenin johdokset

*Chlorprothixenum*, klooriprotikseeni (Cloxan<sup>®</sup>, Truxal<sup>®</sup>)  
*Flupentixolym*, flupentiksoli (Fluanxol<sup>®</sup>, Fluanxol-Depot inject<sup>®</sup>)  
*Zuclopenthixolum*, tsuklopentiksoli (Cisordinol<sup>®</sup>, Cisordinol Depot inject<sup>®</sup>, Cisordinol-Acutard inject<sup>®</sup>)

##### Butyrofenonit

*Haloperidolum*, haloperidoli (Serenase<sup>®</sup>)  
*Melperonum*, melperoni (Buroni<sup>®</sup>, Melpax<sup>®</sup>)  
*Droperidolum*, droperidoli (Dehydrobenzperidol<sup>®</sup>)

##### Muut

*Clozapinum*, klotsapiini (Clozapine Alpha<sup>®</sup>, Froidir<sup>®</sup>, Leponex<sup>®</sup>)  
*Sulpiridum*, sulpiridi (Suprium<sup>®</sup>)  
*Risperidonum*, risperidoni (Risperdal<sup>®</sup>)  
*Olanzapinum*, olantsapiini (Zyprexa<sup>®</sup>)

ovat melko pitkävaikutteisia, on anto kerran päivässä saanut viime aikoina jalansijaa. Vaikutus potilaan oireistoon ilmenee vähitellen. Psykoosipotilaan oireista lievittyvät ensimmäisinä levottomuus ja unettomuus (keskimäärin 1–2 viikossa), sitten pelkotilat ja eristäytyneisyys (3–5 viikkoa) ja viimeisenä harhaluulot ja harha-aistimukset (4–8 viikkoa).

Pitkäaikaishoitoa varten on eräistä antipsykooteista pitkävaikutteisia estereitä, joita annetaan injektiona 1–4 viikon välein. Öljymäinen esteri imeytyy ja hydrolysoituu hitaasti, joten plasmaan saadaan tasainen ja varma pitoisuus. Vaikutusajan pituus on suhteessa käytetyn rasvahapon hiiliketjun pituuteen. Tällä hetkellä enantaatti-, dekanoaatti- tai palmitaattiestereitä on seuraavista antipsykoottisista aineista: perfenatsiini, flufenatsiini, pipotiatsiini, haloperidoli, flupentiksoli ja tsuklopentiksoli. Valmisteiden farmakologisenä etuna on mm. alkureitin metabolian välttäminen lihakseen annettaessa, jolloin kokonaisannosta voidaan vähentää. Myös epäsäännöllisen lääkkeenoton ja liika-annon vaaraa voidaan vähentää. Haittoja ovat injektioon liittyvät käytännön hankaluudet ja paikallinen kipu, joiden vuoksi injektiohoito epäonnistuu keskimäärin 5–10 %:lla potilaista. Annoksen nopea muuttaminen on myös vaikeaa, ja pitkäaikaisen hoidon loputtua lääkevaikutus voi kestää kuukausia.

- *ahdistuneisuushäiriöt*

Eräissä ahdistuneisuushäiriöissä käytetään myös pieniä annoksia antipsykoottisia aineita. Tällainen vaihtoehto tulee kyseeseen toisinaan, kun vaste anksiolyyttihoitoon on huono tai kun riippuvuuden ja väärinkäytön riski on suuri. Sivuvaikutusten riski on kuitenkin merkittävästi suurempi kuin bentsodiatsepiineilla.

- *muut*

Myös vanhusten levottomuus- ja paranoidisten oireiden hoidossa neurolepteistä voi olla hyötyä, samoin kuin orgaanisissa aivohäiriöissä ja toksisten aineiden aiheuttamissa levottomuustiloissa. Neuroleptit ovat vasta-aiheisia parkinsonismissa ja ne poistavat levodopan vaikutukset. Neuroleptejä käytetään myös lukuisissa somaattisissa sairauksissa oireenmukaiseen hoitoon. Oksennuksia ja pahoinvointia ne estävät etenkin, jos syy on kemiallinen (uremia, lääkeaineet). Ne tehoavat myös leikkauksen tai sädehoidon jälkeen ilmenevään pahoinvointiin. Usein antiemeettinä käytettäviä aineita ovat droperidoli, klooripromatsiini, proklooriperatsiini ja tietyyliperatsiini. Hoidon tulee olla hyvin lyhytaikainen. Matkapahoinvointiin neuroleptit tehoavat yleensä huonosti. Harvinaisia käyttöaiheita ovat huimaus ja vaikea nikottelu. Fentiatsiinin johdoksia käytetään myös kutinan hoitoon, mutta lähinnä vain niitä, joilla on myös voimakas antihistamiinivaikutuksia (prometatsiini).

- *pahoinvointi*

*Erkka Syvälahti ja Jarmo Hietala*