

Anksiolyyttiset lääkeaineet ja unilääkkeet

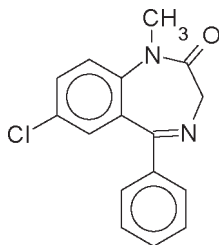
Tuskaisuutta, epävarmuutta ja pelkoa poistamaan on käytetty ihmiskunnan historian aikana lukuisia aineita. Eräät niistä, varsinkin alkoholi, on ymmärretty pikemminkin nautintoaineiksi kuin lääkeaineiksi. Oopiumi on tehokkaasti tuskaisuutta poistava aine, mutta koska se aiheuttaa nopeasti riippuvuuden, se on tällaiseen käyttöön soveltumaton. Lääkeriippuvuus on aina otettava huomioon muidenkin anksiolyyttisten aineiden käytössä, vaikka eri aineiden taipumus aiheuttaa riippuvuutta vaihtelee. Usein ne potilaat, jotka tällaisia aineita nimenomaan tarvitsevat, ovat erityisen taipuvaisia tulemaan psyykkisesti riippuvaisiksi niistä.

Rauhoittavina lääkeaineina on historian aikana käytetty alkoholin ja oopiumin lisäksi mm. hasista, belladonna-alkaloideja, bromia, myöhemmin barbituraatteja, antihistamiineja, meprobamaattia ja bentsodiatsepiinin johdoksia. Joskus on käytetty myös neuroleptejä pienin annoksin. Tässä luvussa kuvataan lähinnä bentsodiatsepiinien ja eräiden muiden GABA_A-reseptoriin vaikuttavien lääkkeiden sekä buspironin farmakologisia ominaisuuksia ja kliinistä käyttöä.

Bentsodiatsepiinin johdokset

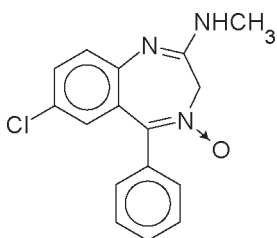
Bentsodiatsepiinin johdosten tyypillisiä edustajia ovat diatsepaami, oksatsepaami, loratsepaami ja klooridiatsepoksiidi. Alpratsolaami saattaa poiketa hieman muista markkinoilla olevista bentsodiatsepiinin johdoksista, ja sillä voi olla myös lievää antidepressiivistä vaikutusta. Koska diatsepaami on tämän ryhmän tyyppiaine, rajoitetaan tässä lähinnä sen kuvaukseen. Nitratsepaami sekä muut, lähinnä unilääkkeinä käytettävät bentsodiatsepiinijohdokset midatsolaami, tematsepaami ja triatsolaami kuvataan unilääkkeiden yhteydessä, samoin kuin niiden kaltaisesti vaikuttavat tsopikloni, tsolpideemi ja tsaleploni. Lähinnä epilepsialääkkeinä käytetyt klobatseami ja klonatsepaami kuvataan luvussa 27.

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

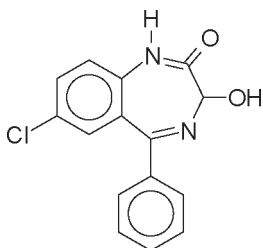


Diatsepaami

- *anksiolyttinen vaikutus*
 - *rauhoittava vaikutus*
 - *antikonvulsiivisuus*
 - *lihasrelaksaatio*



Klooridiatsepoksidi



Oksatsepaami

Kemia

Diatsepaami ja muut bentsodiatsepiinit ovat toisilleen läheistä sukua olevia aromaattisia yhdisteitä, joita on syntetisoitu yli 2 000 ja joita on kliinisessäkin käytössä parikymmentä eri puolilla maailmaa. Suomessa anksiolyyttinä käytetyt bentsodiatsepiinit ovat rakenteeltaan ns. 1,4-bentsodiatsepiini johdoksia ja hyvin lähellä toisiaan lukuun ottamatta triatsolijohdosta alpratsolaamia. Epilepsialäkkeenä käytetty klobatsaami on ns. 1,5-bentsodiatsepiini johdos.

Farmakologiset vaikutukset

Bentsodiatsepiinien vaikutukset kohdistuvat lähes pelkästään keskushermostoon, jossa bentsodiatsepiini johdoksilla katsotaan olevan neljä pääasiallista vaikutusta: anksiolyyttinen eli ahdistusta lievittävä vaikutus, rauhoittava ja hypnoottinen vaikutus, antikonvulsiivinen vaikutus sekä lihaksia relaksoiva ominaisuus. Tämän vuoksi bentsodiatsepiineja voidaan käyttää anksiolyyttinä, unilääkkeinä, epilepsialäkkeinä ja anestesiassa. Vain suurilla bentsodiatsepiiniannoksilla on lamaavia vaikutuksia verenkierto- ja hengityselimistöön. Vaikutukset autonomiseen hermostoon ovat vähäisiä.

Tyypillinen psyykinen vaikutus on pelon ja tuskaisuuden väheneminen. Se voidaan osoittaa helposti sekä eläinkokeissa että ihmisessä. Kokeellisessa ristiriitatilanteessa bentsodiatsepiinit poistavat rangaistuksen pelon aiheuttamia jarruttavia vaikutuksia. Tässä suhteessa ne eroavat neurolepteistä. Villeihin aggressiivisiin eläimiin diatsepaamilla on selvä ”kesytysvaikutus”. Vaikutuksia ei ole kuitenkaan helppo osoittaa spesifiseksi, ja monissa koetilanteissa bentsodiatsepiinien ja esim. barbituraattien vaikutuksia on mahdotonta erottaa toisistaan. Tyypillisenä erona voi kuitenkin pitää sitä, että bentsodiatsepiinit eivät terapeuttista annosta suurempinakaan annoksina yleensä aiheuta hengityksen lamautumista, koomaa tai yleisanestesiaa kuten barbituraatit. Myös terapeuttisina annoksina useimmat bentsodiatsepiinit nukuttavat vähemmän kuin barbituraatit ja muut samankaltaiset unilääkkeet, ja potilas on tarvittaessa helpommin herätettävissä. Neurolepteistä poiketen bentsodiatsepiinit eivät estä ehdollisia refleksiä koe-eläimillä.

Kaikilla bentsodiatsepiineilla on kouristuksia estäviä ja laukaisevia vaikutuksia, ja diatsepaamia käytetään siksi erityisesti status epilepticuksen hoitoon (ks. luku 27). Bentsodiatsepiinit vaikuttavat relaksoivasti poikkijuovaiseen lihakseen. Vaikutus on sentraalinen: aineet estävät polysynaptisia refleksiä mutta eivät monosynaptisia (esim. patellarefeksiä). Vaikutus perustuu selkäytimen ja aivorungon interneuronien estoon. Lihasrelaksaatioissa lienee kuitenkin oleellinen osuus myös sedaatiolla.

Vaikutusmekanismi

Aivoista löydettiin 1970-luvun loppupuolella spesifisiä bentsodiatsepiinireseptoreita, joita on eniten isojen aivojen kuorikerroksessa, mutta melko paljon myös pikkuaivoissa ja limbisessä järjestelmässä. Farmakologisista vaikutuksista mm. anksiolyyttisen vaikutuksen voimakkuudella näyttää olevan yhteys aineen bentsodiatsepiinireseptoriaffiniteettiin.

Bentsodiatsepiinien sitoutumiskohdat ovat osa GABA-bentsodiatsepiinireseptorikompleksia, ja bentsodiatsepiinien pääasiallisena vaikutusmekanismina pidetään GABAn vaikutusten voimistamista aivoissa. GABA on keskushermoston yleisin inhibitorinen välittäjäaine, ja sen vaikutukset keskushermostossa välittyvät kahden reseptorialatyypin kautta (GABA_A ja GABA_B). Näistä GABA_A-reseptori on oleellinen bentsodiatsepiinin vaikutusten kannalta.

GABA_A-reseptori on kloridikanavareseptori, jossa bentsodiatsepiinireseptori toimii GABA_A-allosteerisenä säätelykohtana (ks. kuva 10-31). GABA_A-reseptorit koostuvat viidestä eri alayksiköstä; alayksikköjä on löydetty yli 20 erilaista, joten GABA_A-reseptorit voivat koostua lukuisista eri yhdistelmistä. Tämän vuoksi niiden täsmällinen luokittelu on ollut vaikeaa ja terminologiassa esiintyy paljon kirjavuutta. Bentsodiatsepiinien sitouminen GABA_A-reseptorikompleksiin aiheuttaa reseptorin konformaatiomuutoksen, joka edistää GABAn inhibitorisia vaikutuksia.

Bentsodiatsepiiniagonistien (esim. diatsepaami) vaikutuksia, esim. niiden indusoimaa unta, voidaan kumota bentsodiatsepiiniantagonisteilla, kuten flumatseniililla. Flumatseniiliä käytetään bentsodiatsepiinimyrkytyksissä diagnoosin varmistamiseen ja tarvittaessa hoitoon. Lisäksi on kuvattu ns. käänteisagonisteja (mm. eräät β-karboliniinijohdokset), joilla on päinvastaisia farmakologisia vaikutuksia kuin bentsodiatsepiiniagonisteilla: ne ovat anksiogeenisia, alentavat kouristuskykyä ja jarruttavat GABA_A-reseptorin toimintaa. Lisäksi on olemassa osittaisia agonisteja tai osittaisia käänteisagonisteja (ks. luku 10). Myös perifeerisistä kudoksista on tunnistettu lähinnä mitokondrioihin assosioituneina bentsodiatsepiinien sitoutumiskohtia, jotka eivät kuitenkaan liity GABA_A-reseptoriin. Perifeeristen bentsodiatsepiinien sitoutumiskohtien fysiologinen merkitys on toistaiseksi tuntematon.

Farmakokinetiikka

Diatsepaami imeytyy suun kautta otettuna nopeasti, lihakseen annettuna sen sijaan hitaasti ja vaihtelevasti. Eliminoituminen tapahtuu lyhyen uudelleenjakaantumisvaiheen jälkeen hyvin hitaasti; puoliintumisaika on vuorokausia. Siksi aine kumuloituu jatkuvasti annettuna noin viikon ajan, ennen kuin saavutetaan vakaa taso. Diatsepaami on hyvin rasvaliukoinen, ja se pääsee nopeasti vaikutuskohtiinsa. Lääke-

- *bentsodiatsepiinireseptorit*

- *yhteys GABA-reseptoreihin*

- *antagonistit*

- *perifeeriset bentsodiatsepiinireseptorit*

- *imeytyminen*
- *jakaantumisen ja eliminaatio*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

Valmisteita

Alprazolamum, alpratsolaami (Alprazolam[®], Alprox[®], Xanor[®])
Diazepamum, diatsepaami (Diapam[®], Diazepam Desitin[®], Gastrodyn comp[®], Medipam[®], Nitrapamil[®], Relapamil[®], Stesolid[®], Vertipam[®])
Chlordiazepoxidum, klooridiatsepoksidi (Klotripty[®], Librax[®], Limbitrol[®], Risolid[®])
Nitrazepamum, nitratsepaami (Insomin[®])
Oxazepamum, oksatsepaami (Alopam[®], Opamox[®], Oxamin[®], Oxepam[®])
Lorazepamum, loratsepaami (Temesta[®])
Temazepamum, tematsepaami (Normison[®], Tenox[®])
Triazolamum, triatsolaami (Halcion[®])
Midazolamum, midatsolaami (Dormicum[®], Midazolam[®])
Zopiclonum, tsopikloni (Imovane[®], Zopiclone[®], Zopinox[®])
Zolpidenum, tsolpideemi (Stilnoct[®])
Zalelonum, tsaleploni (Sonata[®])

Taulukko 24-1. Bentsodiatsepiinien ja uusien unilääkkeiden ryhmittely; perusteena eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2}$). Lisäksi on esitetty huippupitoisuuden aika (T_{max}) ja johdosten annokset, jotka vastaavat hypnoottiselta vaikutukseltaan 10 mg:aa diatsepaamia.

	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (min)	Annos ¹ (mg)
Pitkävaikutteiset			
Diatsepaami ²	30–50	20–90	10
Klooridiatsepoksidi ²	–	50–120	15
Nitratsepaami	25–30	30–240	10
Keskipitkävaikutteiset			
Alpratsolaami	1–2	6–20	0,5–1
Loratsepaami	10–20	60–120	1–2
Oksatsepaami	5–25	120–240	20
Tematsepaami	5–20	30–60 ³	20
Tsopikloni	3–6	30–90	10
Lyhytvaikutteiset			
Midatsolaami	1–3	20–45	15
Triatsolaami	2–5	50–120	0,5
Tsolpideemi	2–3	50–150	5–10
Tsaleploni	1	60	5–10

¹ Huom. Etenkin hoidon alkuvaiheessa sekä vanhuksia lääkittäessä tulisi määrätä vain 1/3–1/2 taulukon annoksista.

² Metaboloituvat pitkävaikutteiseksi N-desmetyyliidiatsepaamiksi ($T_{1/2}$ = 32–200 h).

³ Pehmeä kapseli. Tabletti imeytyy hieman hitaammin.

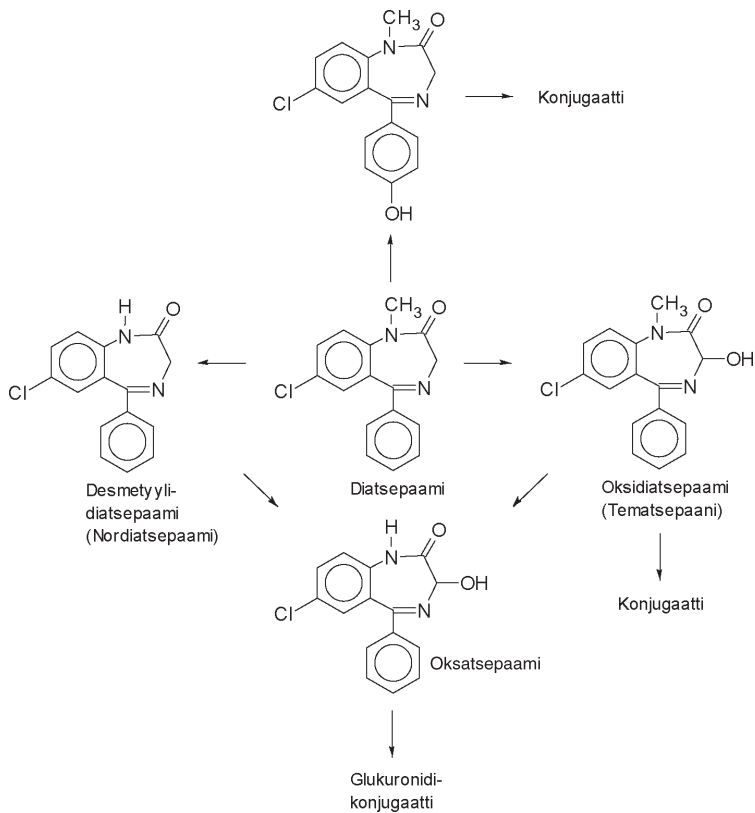
pitoisuudet aivoissa pienenevät kerta-annoksen jälkeen nopeasti ja vaikutus on lyhytkestoinen, mikä johtuu juuri jakaantumisvaiheen lyhyestä puoliintumisajasta, mutta toisaalta myös reseptoritason adaptaatiotapahtumista. Diatsepaami erittyy pääasiassa metaboliitteina, joista osa on aktiivisia (kuva 24-1).

Klooridiatsepoksidi ja useat muutkin anksiolyyteinä käytettävät bentsodiatsepiinit imeytyvät suun kautta otettuina diatsepaamia hitaammin. Bentsodiatsepiinien yleisiä farmakokineettisiä ominaisuuksia on esitetty taulukossa 24-1.

Sivuvaikutukset

Bentsodiatsepiinin johdosten akuutti toksisuus on vähäinen. Ne voimistavat kuitenkin barbituraattien ja muiden unilääkkeiden sekä alkoholin lamaavia vaikutuksia, ja etenkin diatsepaamin nopea anto laskimoon voi lamata hengitystä. Uneliaisuus ja koordinaatiohäiriöt ovat vähäisempiä kuin barbituraattien tai alkoholin nauttimisen jälkeen. Väsyttävälle vaikutukselle kehittyy toleranssia jatkuvassa käytössä. Aineet vaikuttavat haitallisesti autolla ajoon, koska huonontuneeseen suorituskykyyn saattaa liittyä itsetunnon vahvistuminen. Tämän vuoksi autolla ajoon ja työkoneiden käyttöön liittyvästä mahdollisesta vaarasta tulee informoida potilasta. Joskus bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä esiintyy paradoksaalisesti lisääntyneitä agitoitumista ja aggressiivisuutta (vrt. alkoholi). Ohimeneviä muisti-häiriöitä, etenkin ns. anterogradista amnesiaa, on myös esiintynyt.

- *seadaatio*



Kuva 24-1. Diatsepaamin metabolia.

Vaikeaa uniapneaa ja hengityksen vajaatoimintaa sekä harvinaista myasthenia gravista voidaan pitää vasta-aiheina bentsodiatsepiinien käytölle.

Bentsodiatsepiineja pitkään käytettäessä kehitty riippuvuus, etenkin jos annokset ovat suuria. Siksi pitkäaikaista käyttöä ja isoja annoksia tulee välttää. Vieroitusoireiston välttämiseksi suuriannoksisista bentsodiatsepiinihoitoa ei saa lopettaa yhtäkkiä, vaan annosta on pienennettävä asteittain. Vieroitusoireet ovat yleensä melko lieviä, esim. unettomuus, hermostuneisuus, hikoilu, vatsakivut, takykardia. Näitä oireita voi olla vaikeaa erottaa perustaudin (ahdistuneisuuden) oireista, jotka saattavat myös palautua hoidon loputtua. Lääkehoito tulisi pyrkiä lopettamaan viimeistään 4–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, jolloin taustalla olevia syitä on voitu jo selvittää. Pieni erityisryhmä potilaita tarvitsee jatkuvaa lääkettä. Fyysinen riippuvuus ei yleensä ole kovin voimakasta, mutta psyykinen riippuvuus on aina otettava huomioon näitä aineita käytettäessä. Potilaat suurentavat harvoin oma-aloitteisesti lääkettänsä, mutta huumaavien aineiden väärinkäyttäjät ovat usein ongelmakäyttäjiä.

Somaattiset sivuvaikutukset ovat harvinaisia bentsodiatsepiineja käytettäessä. Ihottomia ilmaantuu joskus, luuydinvaurioita harvoin.

o *vasta-aiheet*

• *riippuvuus*

• *muut*

Bentsodiatsepiinien kliininen käyttö anksiolyyteinä

- *tuskaisuus*
- *paniikkihäiriöt*
- *toleranssi ja riippuvuus*
- *johdoksen valinta*

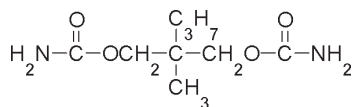
Anksiolyyttien ylivoimaisesti yleisin käyttöaihe on sekä neurootististen potilaiden että terveiksi luokiteltavien henkilöiden tuskaisuus. Tällöin on huomattava, että lääkehoito on puhtaasti oireenmukaista eikä voi se muuttaa tai poistaa taustalla olevaa perussyötä. Siksi se ei voi myöskään korvata elämäntilanteen korjaamista tai psykoterapiaa.

Paniikkihäiriöpotilailla bentsodiatsepiinit yleensä lievittävät jonkin verran ahdistuskohtausten vaikeutta, mutta eivät ilmeisesti estä kohtausten uusiutumista (alpratsolaami saattaa olla tässä poikkeus).

Anksiolyyttien käytön esteenä on lähinnä toleranssin ja riippuvuuden kehittyminen. Pitkäaikaisessa hoidossa voi ilmetä tehon vähenemistä ja samanaikaista kykenemättömyyttä luopua hoidosta. Pitkäaikainen lääkehoito tuleekin lopettaa vähitellen. Siitä huolimatta voi esiintyä selviä vieroitusoireita etenkin isoja annoksia käytäneillä.

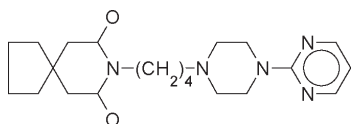
Tuskaisuuden akuutissa hoidossa bentsodiatsepiinit ovat turvallisuutensa vuoksi ylivoimaisesti tärkein lääkeaineryhmä. On vaikea osoittaa, että jokin bentsodiatsepiini olisi muita parempi. Meprobamaatin ja barbituraattien haittana on niiden paljon pienempi terapeuttinen indeksi, minkä takia niitä ei nykyään enää käytetä ilman erityisyyttä. Etenkin jos itsemurhan vaara on olemassa, pieni annos neuroleptistä ainetta voi olla varsinaista anksiolyyttiä parempi. Nämä aiheuttavat kuitenkin usein autonomisia ja neurologisia sivuvaikutuksia, jotka ovat potilaalle kiusallisia. Sama pätee sedatiivisiin antihistamiiniaineisiin.

Meprobamaatti



Meprobamaatti

Meprobamaatti on melko yksinkertainen alifaattinen yhdiste, joka muistuttaa vaikutuksiltaan barbituraatteja läheisemmin kuin bentsodiatsepiinit. Meprobamaatilla on tuskaisuutta poistava vaikutus ilman, että psykologisin testein voitaisiin todeta ainakaan pienten annosten aiheuttavan suorituskyvyn heikkenemistä. Muutoin ainetta on kliinisesti vaikea erottaa barbituraateista. Meprobamaatilla on myös antikonvulsiovinen vaikutus ja lihasrelaksaatiovaikutus, mutta niitä ei kuitenkaan ole käytetty hyväksi. Bentsodiatsepiinijohdokset ovat käytännössä syrjäyttäneet meprobamaatin. Eräät yhdistelmävalmisteet sisältävät sedatiivisena osanaan meprobamaattia. Useita meprobamaatin johdoksia käytetään lihasrelaksanteina.



Buspironi

Buspironi

- *vaikutukset*

Buspironi on atsapironien ryhmään kuuluva anksiolyytti, joka poikkeaa kemiallisesti, farmakologisesti ja kliinisesti bentsodiatsepiineista. Se lievittää konfliktitilanteeseen liittyvää oireistoa koe-eläimillä, joiden aivojen serotoniinijärjestelmää on vaurioitettu. Buspironi sitoutuu sekä presynaptisiin (raphe-tumakkeet) että post-

24. Anksiolyyttiset lääkeaineet ja unilääkkeet

synaptisiin (esim. hippokampus, aivokuori) 5-HT_{1A}-reseptoreihin toimien 5-HT_{1A}-agonistina, minkä katsotaan olevan sen keskeisin farmakologinen vaikutusmekanismi. Buspironilla on myös agonistis-antagonistisia vaikutuksia dopamiinireseptoreihin, ja dopamiiniaineenvaihdunta voi lievästi lisääntyä. Buspironilla ei sen sijaan ole suoraa vaikutusta GABA-bentsodiatsepiinireseptorikompleksin toimintaan.

Buspironi imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, ja plasman huippupitoisuudet todetaan 60–90 minuutin kuluessa. Biologinen hyötyosuus on pieni. Buspironi ja sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan (n. 65 %) että ulosteeseen (n. 35 %), ja vain 1 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy muuttumattomana. Maksakirroosipotilailta on mitattu suuria plasman huippupitoisuuksia, ja eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä. Munuaisten toimintahäiriöissä lääkkeen poistuma voi vähentyä noin puoleen, mutta ikääntymisen ei ole toisaalta osoitettu merkitsevästi vaikuttavan buspironin kinetiikkaan.

Kliinisissä tutkimuksissa buspironi on ollut diatsepaamin veroinen ja lumelääkettä selvästi tehokkaampi ahdistuneisuuden hoidossa. Näissä tutkimuksissa yleensä käytetty annos (20–25 mg/vrk) on vastannut samansuuruisia diatsepaamin vuorokausiannosta.

Toisin kuin bensodiatsepiineilla buspironilla täysi hoitovaikutus on saavutettu yleensä vasta 2–4 viikon kuluessa hoidon alusta. Näin ollen buspironi ei sovellu akuuttien ahdistustilojen eikä bensodiatsepiinien, alkoholin ja muiden sedatiivisten lääkkeiden vieroitusoireiden hoitoon.

Buspironin yleisimpiä sivuvaikutuksia ovat olleet vatsavaivat, hui-mauksen ja heikotuksen tunne, päänsärky sekä uneliaisuus, joita on ilmoittanut muutama prosentti potilaista. Buspironilla ei ole bensodiatsepiinien kaltaista antikonvulsivista vaikutusta, ja eläinkokeissa se laskee jonkin verran kouristuskykyä.

Valmisteita

Buspironum, buspironi (Buspar[®], Stesiron[®])

- *kinetiikka*

- *kliininen käyttö*

- *hitaus*

- *sivuvaikutukset*

Bentsodiatsepiinit ja muut lääkeaineet unilääkkeinä

Taustaa

Uni on ihmiselle ja muille nisäkkäille välttämätöntä, mutta uni-rytmi voi joskus häiriintyä. Unettomuuden syynä voivat olla monenlaiset tekijät, ja ensisijaisesti tulisi pyrkiä poistamaan unettomuuden aiheuttajat. Aina tämä ei kuitenkaan ole mahdollista, ja tällöin voidaan tarvita unilääkkeitä.

Unilääkkeillä eli hypnooteilla tarkoitetaan aineita, jotka sopivin annoksin annettuina edistävät luonnollisen unen tuloa tai pidentävät unen kestoja. Useat vanhemmat unilääkkeet ja rauhoittavina aineina käytetyt lääkkeet vaikuttavat laaja-alaisesti ja vaimentavat eri elinten

- *vaikutuksen ”syvyys”*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

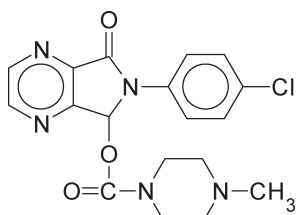
- o *sedatiivisuus*
 - o *uni*
 - o *anestesia*
 - o *kooma*
 - o *kuolema*

ja etenkin hermoratojen toimintaa. Ne aiheuttavat hypnoottista annosta pienempinä annoksina väsymystä ja heikentävät psyykkistä ja fyysistä aktiivisuutta saamatta aikaan unitilaa. Siksi niitä on myös saannettu rauhoittaviksi lääkeaineiksi eli sedatiiveiksi. Jos tällaisen unilääkkeen annosta suurennetaan, saavutetaan anestesia, annoksen edelleen kasvaessa kooma ja lopuksi kuolema.

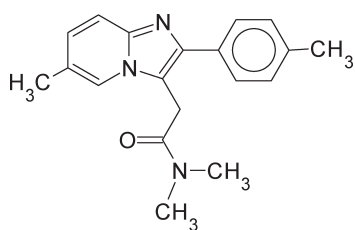
Normaalissa unessa on kuvattu useita eri vaiheita, joilla ilmeisesti jokaisella on oma fysiologinen merkityksensä. Sen vuoksi ihanteellisen unilääkkeen vaikutuksen pitäisi mahdollisimman vähän muuttaa normaalin unen rakennetta. Unilääkkeen käyttöä varsinkin jatkuvasti tulee sen vuoksi harkita tarkoin.

- *kemiallinen ryhmitys*

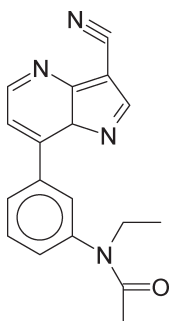
Seuraavassa käsitellään unilääkkeinä käytettävä lääkeaineita kolmena ryhmänä: a) bentsodiatsepiinit ja niitä vaikutusmekanismiltaan läheisesti muistuttavat tsopikloni, tsolpideemi ja tsaleploni, b) barbituraatit ja c) muut unilääkkeet.



Tsopikloni



Tsolpideemi



Tsaleploni

Bentsodiatsepiinit ja tsopikloni, tsolpideemi ja tsaleploni

Bentsodiatsepiinit ovat perusrakenteeltaan kolmirenkaisia yhdisteitä, joiden farmakologiset ominaisuudet määräytyvät eri substituenttien aseman ja laadun perusteella. Tsopikloni on rakenteeltaan syklopyrrolonien ryhmään kuuluva aine ja tsolpideemi on kemiallisesti imidatsopyridiini, mutta ne vaikuttavat bentsodiatsepiinireseptorien kautta, joten ne käsitellään tässä yhteydessä. Uusin tulokas on pyratsolopyrimidiineihin kuuluva tsaleploni.

Bentsodiatsepiinien vaikutukset ovat samantapaisia. Suurimmat erot ovat farmakokinetiikassa ja tähän liittyen vaikutuksen alkamisnopeudessa ja kestossa, mutta myös eräissä farmakodynaamisissa ominaisuuksissa on eroja. Useimmat bentsodiatsepiinit soveltuvat unilääkkeiksi; sopivan johdoksen valinnan ratkaisevat mm. inhäiirion luonne, muut oireet sekä potilaan muu lääkitys.

Vaikutukset

Bentsodiatsepiinien yleiset farmakologiset vaikutukset kohdistuvat pääasiassa keskushermostoon ja ne on kuvattu anksiolyyttisen vaikutuksen yhteydessä tämän luvun alussa.

Hypnoottisen vaikutuksen kannalta on olennaista, että bentsodiatsepiinit vaikuttavat rauhoittavasti, helpottavat unen tuloa, vähentävät tuskaisuutta ja laukaisevat luurankolihasjen jännitystiloja. Hypnoottisina annoksina bentsodiatsepiineilla ei ole juurikaan vaikutusta hengitykseen normaaleilla henkilöillä. Bentsodiatsepiinit saattavat kuitenkin vaikeuttaa hengitystä kuorsaajilla ja uniapneasta kärsivillä potilailla. Myös nopea anto laskimoon voi aiheuttaa hengityspysähdyksen. Liika-annon seurauksena voi esiintyä hengitys-

24. Anksiolyyttiset lääkkeineet ja unilääkkeet

lamaa, erityisesti jos samalla otetaan muita lääkkeitä. Bentsodiatsepiinien vaikutukset kardiovaskulaariseen järjestelmään ja ruoansulatuskanavaan ovat vähäisiä, mutta laskimoon annettuna mm. midatsolaami voi joskus aiheuttaa sydämenpysähdyksen.

Vaikutustapa

Kuten luvun alussa kuvattiin, bentsodiatsepiinit vaikuttavat sitoutumalla $GABA_A$ -bentsodiatsepiinireseptorikompleksiin lisäten endogeenisen $GABA$ inhibitorista vaikutusta.

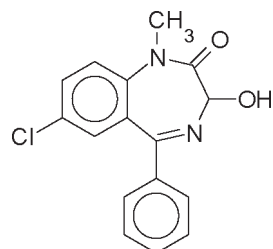
Uudet unilääkkeet tsopikloni, tsolpideemi, tsaleploni eroavat kemialliselta rakenteeltaan bentsodiatsepiineista. Ne sitoutuvat $GABA_A$ -reseptorikompleksiin, mutta niiden sitoutuminen eroaa bentsodiatsepiineista ilmeisesti siinä, että vaikutus kohdistuu selektiivisemmin vain alayksikkökoostumukseltaan tietynlaisiin $GABA_A$ -reseptoreihin. Tästä johtuen tsopiklonin, tsolpideemin ja tsaleplonin farmakologiset vaikutukset eroavat bentsodiatsepiineista; niillä on selvä hypnoottinen vaikutus, mutta jossakin määrin vähemmän anksiolyyttistä ja antikonvulsiivista vaikutusta.

Farmakokinetiikka

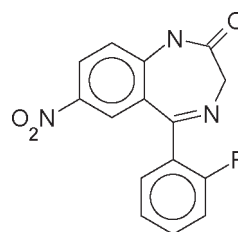
Bentsodiatsepiinit eroavat suuresti toisistaan farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan. Unilääkekäyttöä varten bentsodiatsepiinit voidaan jakaa pitkävaikutteisiin, keskipitkävaikutteisiin sekä lyhytvaikutteisiin johdoksiin, mutta muutakin luokittelua voidaan käyttää (taulukko 24-1).

Suun kautta otettuina kaikki bentsodiatsepiinit sekä tsopikloni, tsolpideemi ja tsaleploni imeytyvät hyvin. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 20 minuutin – 4 tunnin kuluttua johdoksen, valmistemuodon ja potilaan mukaan vaihdellen. Midatsolaamilla ja triatsolaamilla on merkittävä alkureitin metabolia imeytymisvaiheessa. Sitoutumisasteeltaan plasman albumiiniin eri johdokset poikkeavat toisistaan melkoisesti. Useat bentsodiatsepiinit metaboloituvat aktiivisiksi metaboliiteiksi, ja monilla johdoksilla on yhteisiä metaboliitteja. Oksatsepaami ja loratsepaami konjugoituvat suoraan inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Pitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja ovat diatsepaami, flunitratsepaami, klooridiatsepoksidi, kloratsepaatti, medatsepaami ja nitratsepaami. Näiden johdosten tai niiden aktiivisten metaboliittien puoliintumisajat ovat kymmeniä tunteja. Keskipitkävaikutteisten ryhmään kuuluvat loratsepaami, oksatsepaami, tematsepaami ja alpratsepaami sekä tsopikloni. Näiden puoliintumisajat ovat 4–24 tuntia. Lyhytvaikutteisia ovat midatsolaami ja triatsolaami, sekä tsolpideemi ja tsaleploni (taulukko 24-1).



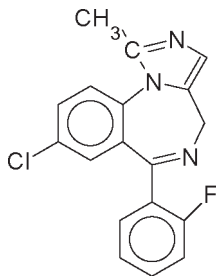
Tematsepaami



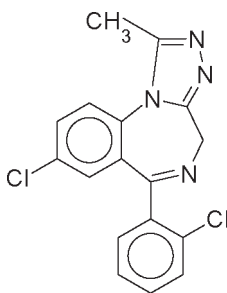
Flunitratsepaami

- imeytyminen
- jakautuminen ja metabolia
- vaikutuksen kesto

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet



Midatsolaami



Triatsolaami

Käyttö unilääkkeenä

Bentsodiatsepiineilla voi olla vaikutusta mm. unen alkamisnopeuteen, unen kokonaismäärään ja unen eri vaiheiden keston. Unihäiriön luonne vaikuttaa siihen, mikä on optimaalinen lääke kullekin potilaalle. Hypnoottisen vaikutuksen alkamisnopeuden määräävät imeytymis- ja rasvaliukoisuusominaisuudet. Kerta-annoksen jälkeen midatsolaamin ja triatsolaamin vaikutuksen päättyminen määräytyy pääosin eliminaation puoliintumisajasta joka kummallakin on lyhyt. Jos eliminaation puoliintumisaika on pitkä rasvaliukoisuuden takia (mm. diatsepaami), hypnoottisen vaikutuksen keston ratkaisee lähinnä jakaantumisen puoliintumisaika. Diatsepaami voikin sopivan kerta-annoksen jälkeen olla kliinisesti lyhytvaikutteisempi kuin esimerkiksi nopeammin eliminoituva loratsepaami.

Nopeasti imeytyvät ja eliminoituvat lyhytvaikutteiset johdokset (triatsolaami, midatsolaami) eivät yleensä aiheuta väsymystä seuraavana päivänä. Toisaalta maksimivaikutuksen ajankohtana uni saattaa olla tarpeettoman syvä, ja mikäli potilas joutuu heräämään kesken unen tai ei pääse heti nukkumaan, voi syntyä ongelmatilanteita. Aamuyön unettomuutta ja amnesiaa voi esiintyä näitä käytettäessä. Midatsolaami ja triatsolaami ovat alttiita myös monille lääkeainemetabolian interakzioille. Lyhyt- ja keskipitkävaikutteiset valmisteet soveltuvat hyvin tavallisten unihäiriöiden hoitoon: ne vaikuttavat riittävän nopeasti ja vaikutus kestää aamuun saakka. Lievää jälkivaikutusta voi esiintyä seuraavana päivänä. Pitkävaikutteiset johdokset sopivat parhaiten aamuyön unettomuuteen ja vähentämään päivällä esiintyvää ahdistuneisuutta.

Haittavaikutukset

• *motoriikan ja käyttäytymisen muutokset*

Varsinkin pitkävaikutteiset bentsodiatsepiinijohdokset voivat aiheuttaa motoriikan ja psykomotoriikan häiriintymistä, lihasheikkoutta ja päiväväsymystä. Ajokyky ja suoriutuminen liikenteessä voivat huonontua. Iäkkäillä henkilöillä puoliintumisajat ovat pitempiä, jolloin kumulaatiotaipumus on suurempi. Myös epätarkoituksenmukaista käyttäytymistä, ataksiaa, puheen puuroutumista ja muistikatkoja saattaa esiintyä bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä. Muut psyykenlääkkeet ja alkoholi tehostavat bentsodiatsepiinien vaikutuksia ja saattavat yhteiskäytössä johtaa yllättäviinkin reaktioihin.

• *riippuvuus*

Bentsodiatsepiinien pitkäaikainen käyttö johtaa helposti riippuvuuden kehittymiseen. Siksi niitä, kuten muitakin unilääkkeitä, tulisi käyttää vain tilapäisesti. Suuri osa bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttäjistä kärsii jonkinasteisista vieroitusoireista lääkkeen käytön loputtua. Varsinkin ultralyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja käytettäessä saattaa esiintyä ns. ”rebound-insomniaa” eli aamuyön unettomuutta.

• *rebound-unettomuus*

24. Anksiolyyttiset lääkeaineet ja unilääkkeet

muutta vaikutuksen lakattua liian nopeasti. Tätä voi esiintyä unilääkityksen lopettamista seuraavina öinäkin, erityisesti lopetettaessa äkillisesti pitkäaikainen käyttö. Samantapainen ilmiö on ”rebound anxiety”: potilaat voivat tuntea itsensä ahdistuneiksi, ärtyneiksi tai ylipirteiksi unilääkkeen ottamista seuraavana päivänä.

Merkittävä etu vanhempiin unilääkkeisiin nähden on se, että bentsodiatsepiinien terapeuttinen indeksi on huomattavan suuri, noin 10-kertainen barbituraatteihin verrattuna. On harvinaista, että pelkät bentsodiatsepiinit suurinakaan annoksina johtaisivat potilaan kuolemaan. Bentsodiatsepiinit tehostavat muiden psyykenlääkkeiden ja alkoholin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta ja yhdessä ne voivat olla liika-annoksina kohtalokkaita.

Uusien hypnoottien tsopiklonin, tsolpideemin ja tsaleplonin keskinäiset erot lieyvät lähinnä farmakokineettisiä, mutta bentsodiatsepiineihin verrattuna ne voivat tuoda mahdollisesti etuja. Ne eivät aiheuta yleensä ”rebound-oireita”, ja ne vaikuttavat bentsodiatsepiineja vähemmän muisti- ja muihin kognitiivisiin toimintoihin. Vaikutus unen rakenteeseen on riippuvainen annoksesta ja yksilöllisestä herkkyydestä, mutta yleensä uudet lääkkeet eivät vähennä merkittävästi REM-unta. Tsopikloni aiheuttaa osalle potilaista kitkerän metallin maun suuhun.

Pitkäaikaisessa käytössä kaikkiin hypnooteihin kehittyy tietty toleranssi, jonka vuoksi suosituksena on lyhytaikainen tai tilapäinen unilääkkeiden käyttö. Vaikka etenkin uudet lyhytvaikutteiset hypnootit aiheuttavat harvoin aamulla tokkuraisuutta, on potilaita aina muistutettava mahdollisista psykomotoriseen suoritussykyyn kohdistuvista haitoista unilääkkeitä käytettäessä.

Barbituraatit

Barbituurihapon johdoksia on käytetty unilääkkeinä lähes sadan vuoden ajan, mutta uusille potilaile niitä ei enää pidä määrätä, koska turvallisempia vaihtoehtoja on tarjolla. Suuri osa barbituraattien käytöstä unilääkkeenä lienee tavalla tai toisella väärinkäyttöä.

Käytön tulisi rajoittua hyvin vaikeisiin tapauksiin esim. niitä jo käyttämään totuneilla; barbituraatteja saatetaan antaa, ellei vieroittaminen tai hoito muilla lääkkeillä onnistu. Pitkäaikaisesta barbituraattien käytöstä on vaikea päästä eroon, eikä lääkitystä saa mm. kouristusvaaran vuoksi lopettaa äkillisesti.

Barbituraatit sitoutuvat GABA_A-reseptorikompleksiin, mutta ne voivat ainakin suurempina pitoisuuksina avata reseptoriin liittyvän kloridikanavan ilman agonistin (GABA) sitoutumista reseptoriinsa. Tämän vuoksi barbituraatit lamaavat laaja-alaisesti keskushermostoa ja ne aiheuttavat hengityslaman suurina annoksina. Myrkytystapauksissa hengityskeskusten vaste hiilidioksidiin voi olla kokonaan hävinnyt ja hengitys pysyy yllä pelkästään hypoksian stimuloimana. Syvässä barbituraattikoomassa spontaani hengitys pysähtyy kokonaan.

Kaikki kliinisessä käytössä olevat barbituraatit estävät kouristuksia. Kuitenkin vain fenobarbitaalin johdos primidoni on enää käytössä antiepileptisenä aineena (ks. luku 27). Tiopentaalia käytetään suoneen annettuna lähinnä yleisanestesian induktioon ja lyhytaikaisiin narkooseihin (ks. luku 20).

Barbituraatteja kohtaan voi kehittyä allergia (ristiallergiaa). Usein potilaalle aiheutuu iho-oireita; tyypillinen ja mielenkiintoinen ilmiö on erythema fixum, jossa ihottuma ilmaantuu aina samalle alueelle potilaan saadessa barbituraattia.

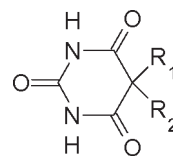
- *“rebound anxiety”*

- *turvallisuus*

- *aineiden erot haitoissa*

- *toleranssi*

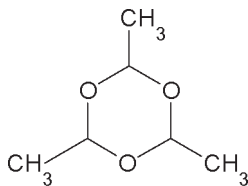
- *tokkuraisuus*



Barbituurihappo (R = H)

Barbituraatit (R₁, R₂ alifaattisia tai aromaattisia sivuketjuja)

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet



Paraldehydi

Barbituraatit indusoivat monien muiden aineiden metaboliaa. Tämän seurauksena esimerkiksi antikoagulanttien ja ehkäisytablettien teho voi heikentyä. Alkoholin samanaikainen käyttö vahvistaa tuntuvasti barbituraattien vaikutusta. Krooninen alkoholinkäyttö aiheuttaa toleranssia barbituraatteja kohtaan.

Muut uni- ja rauhoittavat lääkeaineet

Muiden uni- ja rauhoittavien lääkeaineiden ryhmä on rakenteeltaan ja vaikutuksiltaan heterogeeninen. Bentsodiatsepiinien ja muiden uusien hypnoottien tultua käyttöön on muiden aineiden merkitys ratkaisevasti vähentynyt.

Valeriaanautetta on pitkään käytetty lievästi rauhoittavana ja nukahtamista edistävänä lääkkeenä. Valereenihapon on havaittu sitoutuvan GABA_A-reseptoriin, mutta valeriaanautteen kliinisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu riittävästi.

Melatoniini on käpylisäkkeen tuottama hormoni, joka on serotoniinin metaboliatuote (käpylisäkespesifinen). Melatoniini sitoutuu omiin reseptoreihinsa, joita on mm. hypotalamuksen suprakiasmaattisissa tumakkeissa. Melatoniinilla on lievästi väsyttävä vaikutus, ja sitä on käytetty unta edistävänä lääkkeenä. Erityisesti melatoniinilla uskotaan olevan käyttöä aikaeroväsymyksessä sirkadisia rytmejä normalistamaan, joskaan pitävää näyttöä sen tehosta ei ole ja hyötyosuus lienee vähäinen. Melatoniinilla ei ole tehty sellaisia toksikologisia ja kliinisiä tutkimuksia, joita uudelta lääkevalmisteelta vaaditaan. Sitä voidaan määrätä vain erityisluvalla, mutta joissakin maissa se on myynnissä luontaistuotteena.

Paraldehydi on kitkeränmakuinen neste, joka 5–8 ml:n annoksena aiheuttaa nopeasti unen. Sitä on käytetty myös alkoholistien vieroitushoidossa ja kouristusten hoitoon.

Kloraalihydraatti on tunnettu unilääkkeenä yli sadan vuoden ajan. Kloraalihydraatti pelkistyy elimistössä alkoholidehydrogenaasin vaikutuksesta trikloorietanoliksi (CCl₃CH₂OH), joka on sen vaikuttava muoto. Se konjugoituu ja erittyy virtsaan ja sappeen, osa muuttuu trikloorietikkahapoksi. Kloraalihydraatti on nopeasti vaikuttava hypnootti annoksena 0,5–1 g. Se ei lamaa hengitystä eikä verenkiertoa hoitoannoksina. Kloraalihydraatin käyttöä haittaa sen aiheuttama paikallinen ärsytys, jonka vuoksi se on esim. kloraalihydraattifenatsonissa sidottu fenatsoniin. Kloraalihydraattia tulisi käyttää vain sairaalahoitossa.

Talidomidi on piperidiinidionin johdoksiin kuuluva surullista kuuluisuutta saavuttanut rauhoittava lääkeaine. Aine laskettiin markkinoille ensin Saksassa 1958. Potilaiden todettiin sietävän sitä hyvin, ja sen terapeutinen indeksi havaittiin suureksi. Muutamien vuosien käytön jälkeen havaittiin tiettyntyyppisten synnynnäisten epämuodostumien lisääntyminen. Vastasyntyneillä todettiin eriasteisia raajojen muodostumishäiriöitä (fokomelia). Ne olivat yhteydessä talidomidia sisältävien lääkkeiden käyttöön raskauden ensimmäisten kuukausien aikana. Talidomidi poistettiin käytöstä, mutta eri maissa syntyi sen käytön seurauksena noin 10 000 epämuodostunutta lasta. Tämän katastrofin jälkeen lääkeaineiden synnynnäisiä epämuodostumia aiheuttavat vaikutukset on tutkittu entistä perusteellisemmin ennen lääkeaineiden antoa ihmisille ja erityisesti fertiili-ikäisille naisille. Muutoinkin lääkeaineiden valvontaa ja uusien valmistaiden käyttöönottoa on tiukennettu.

Talidomidilla on sedatiivisten ominaisuuksiensa lisäksi myös muita vaikutuksia, ja on ilmeistä, että talidomidi tulee takaisin kliniseen käyttöön mm. antineoplastisten ominaisuuksiensa vuoksi.

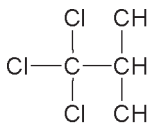
• *valeriaana*

• *melatoniini*

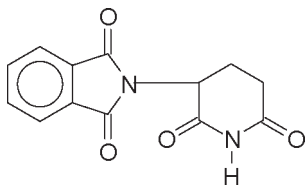
• *paraldehydi*

• *kloraalihydraatti*

• *talidomidi*



Kloraalihydraatti



Talidomidi

Antihistamiinit

Useat vanhoista H₁-reseptoriin vaikuttavista antihistamiineista ovat hyvin sedatiivisia. Difenhidramiinin vaikutus kestää 4–6 tuntia ja sillä on myös antikolinergista

24. Anksiolyyttiset lääkeaineet ja unilääkkeet

vaikutusta. Pitkävaikutteinen prometatsiini kuuluu rakenteeltaan fentiatsiinin johdoksiin, mutta se ei ole varsinaisen neurolepti, ja sitä käytetään etenkin rauhoittavana iltälääkkeenä. Hydroksitsiini on käyttökelpoinen sekä anksiolyyttinä että hypnoottina.

Valmisteita

Clomethiazolum, klometiatsoli

(Heminevrin®)

Hydroxizinum, hydroksitsiini (Atarax®)

Klometiatsoli

Klometiatsoli kuuluu rakenteeltaan B₁-vitamiinin johdoksiin, mutta sillä on sedatiivinen, hypnoottinen ja antikonvulsivinen vaikutus. Klometiatsolilla on runsas alkureitin metabolia; n. 90 % suun kautta otetusta annoksesta metaboloituu maksassa imeytymisvaiheen aikana. Vaikeassa maksakirroosissa alkureitin metabolia voi estyä ja aineen biologinen hyötyosuus kasvaa jopa 10-kertaiseksi. Tämä on otettava annostelussa huomioon, koska aineen terapeuttinen indeksi ei ole kovin suuri ja sitä käytetään usein alkoholistien viinankäytön lopettamiseen liittyvän sekavuuden ja rauhatomuuden hoitoon. Klometiatsolia voidaan antaa varovasti myös infuusiona laskimoon.

Sedatiiviset neuroleptit ja masennuslääkkeet

Rauhoittavasti vaikuttavia psyykenlääkkeitä, etenkin sedatiivisia antidepressiivejä voidaan myös käyttää soveltuvien osin unilääkkeinä.

Erkka Syvälahti ja Jarmo Hietala

