

■ **Toimittaneet:** Timo Klaukka, Arja Helin-Salmivaara, Risto Huupponen, Juhana E. Idänpään-Heikkilä

Psykoosilääkkeen valinnan kliinis-farmakologiset perusteet

HANNU KOPONEN • JARMO HIETALA

Lääkitys on olennainen osa skitsofrenian ja muiden psykoosien hoitoa. Vaikka kaikki psykoosilääkkeet vähentävät psykoosien positiivisia oireita, eroavat ne merkittävästi vaikutusmekanismeiltaan, tavallisimmilta haittaoireiltaan ja kliinis-farmakologisilta ominaisuuksiltaan. Näiden myös rakenteellisesti erilaisten lääkkeiden keskeisten ominaisuuksien tunteminen auttaa valitsemaan yksilöllisesti sopivimman hoidon, ja parantamaan näin myös hoitomyöntyvyyttä ja hoitotulosta.

Psykoosien lääkehoidon ensimmäistä kehitysvaihetta edustavat 1950-luvulla käyttöön tulleet lääkkeet. Ne ovat tehokkaita psykoosien positiivisiin oireisiin, mutta käyttöä rajoittavat haittavaikutukset. Vanhat lääkkeet vähentävät psykoosin uusiutumiskäyttöä, mutta niiden vaikutus negatiivisiin, kognitiivisiin ja affektiivisiin psykoosioireisiin on vähäisempi kuin vaikutus varsinaisiin harhaoireisiin (1,2). Näiden siedettävyyden ja teho-ongelmien vuoksi on jatkuvasti pyritty kehittämään tehokkaampia ja paremmin siedettyjä lääkkeitä.

Psykoosilääkkeiden vaikutusmekanismien ja reseptorisalpausvaikutusten tunteminen auttaa valitsemaan potilaalle sopivimman lääkehoidon, koska sen perusteella pystytään osittain ennakoimaan ja tarvittaessa välttämään kiusallisia haittavaikutuksia. Tavanomaiset lääkkeet, kuten klooripromat-

siini ja haloperidoli, salpaavat mesolimbisia ja mesokortikaalisia dopamiinireseptoreja. Tämän alueen dopamiiniradat säätelevät mm. tunne-elämää ja mielihyvämekanismia. Tavanomaisen antipsykoottien tehon uskotaan liittyvän tähän salpausvaikutukseen. Salpaus on epäselektiivinen ja kohdistuu yhtä lailla myös tyvitumakkeiden D2-reseptoreihin. PET-tutkimusten perusteella perinteiset neuroleptit miehittävät hoitoannoksilla noin 70–90 % aivojen dopamiini-D2-reseptoreista (3).

Toisen polven psykoosilääkkeet ovat rakenteellisesti heterogeeninen joukko molekyyliä, jotka salpaavat aiempia lääkkeitä ensisijaisemmin antipsykoottisen vaikutuksen kannalta todennäköisesti keskeisten limbisten alueiden dopamiinireseptoreja ja serotoniinireseptorien alatyyppejä 5-HT-2A ja 5-HT-2C. Äskettäin markkinoille

tullut aripipratsoli puolestaan toimii dopamiinireseptorien osittaisena agonistina. Dopamiini- ja serotoniinireseptorien salpauksen lisäksi uudet psykoosilääkkeet vaikuttavat useisiin muihinkin välittäjäaineiden sitoutumiskohtiin, joskin tiedot sitoutumisen suhteellisesta voimakkuudesta ja eroista eri molekyylien välillä ovat vielä ristiriitaisia (taulukko 1) (4,5,6). Tässä katsauksessa käsitellään psykoosilääkkeiden aineenvaihduntaa ja siihen vaikuttavia tekijöitä.

IMEYTYMINEN, JAKAUTUMINEN JA METABOLIA

Psykoosilääkkeet imeytyvät suun kautta otettuina yleensä nopeasti, eikä ateriointi merkittävästi vähennä imeytymistä. Ruokailu saattaa lisätä ketapiinin ja tsiprasidonin imeytymistä, ja niitä suositetaan otettavaksi aterioinnin yhteydessä. Psykoosilääkkeiden ensikierron metabolia on merkittävä, ja parenteraalinen antotapa lisää suuresti niiden hyötyosuutta. Esimerkiksi haloperidolin hyötyosuus suun kautta otettuna on noin 60–70 % ja lihakseen annettuna lähes 100 %.

Psykoosilääkkeet saavuttavat huippupitoisuutensa plasmassa 2–4 tunnin kuluttua suun kautta otettuina. Ne ovat melko rasvaliukoisia, ja niiden suurehko (8–30 l/kg) jakaantumistilavuus viittaa hyvään kudoshakuisuuteen. Rasvaliukoisuuden vuoksi ne läpäisevät myös istukan ja erittyvät äidinmaitoon (7).

Psykoosilääkkeet sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, ja

Taulukko 1. Psykoosilääkkeiden sitoutuminen eri välittäjäaineiden reseptoreihin.

	D1 (Dopamiini-1- reseptori)	D2 (Dopamiini-2- reseptori)	5-HT-2A (serotoniini-2A- reseptori)	Alfa-1 (alfa-1- adrenerginen reseptori)	H1 (histamiini-1 -reseptori)	M1 (muskariini-1- reseptori)
Aripipratsoli	++	++++	+++	++	+	-
Haloperidoli	+++	++++	+	++	-	-
Ketiapiini	+	++	+	++++	+	-
Klotsapiini	++	++	+++	+++	++++	+++++
Olantsapiini	+++	+++	++++	+++	++++	+++++
Risperidoni	++	++++	+++++	+++	++	-
Tsiprasidoni	++	++	++	+	+	-

Taulukko 2. Psykoosilääkkeiden farmakokinetiikka.

	Eliminaation puoliintumis- aika, tuntia	Proteiineihin sitoutuminen, %	Vakio- pitoisuuden saavuttaminen, vrk	Pääasiallinen metabolia- reitti
Aripipratsoli	75	>99	7-10	CYP2D6
Haloperidoli	15-17,5	88	4-6	CYP2D6
Ketiapiini	7	83	1-2	CYP3A4
Klotsapiini	11-105	92-95	4-8	CYP1A2
Olantsapiini	20-70	93	5-7	CYP1A2
Risperidoni	3-24	90	1-5	CYP2D6
Tsiprasidoni	4-10	>99	1-3	CYP3A4

lääkkeen vapaa määrä on yleensä alle 10 % sen kokonaispitoisuudesta plasmassa. Pitoisuuksissa on kuitenkin merkittäviä yksilöllisiä (jopa 10-40-kertaisia) vaihteluita, minkä takia korrelaatio suun kautta otetun annoksen ja sen antaman pitoisuuden välillä vaihtelee.

Pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat lähellä plasman vapaan lääkeaineen pitoisuuksia. Rasvaliukoisimmat psykoosilääkkeet, kuten butyrofenonit, kertyvät aivokudokseen kuitenkin jopa 10-20-kertaisina määrinä, jolloin reseptoritason lääkemäärä voi olla merkittävästi suurempi kuin plasman tai aivo-selkäydinnesteen (8).

Psykoosilääkkeiden tavanomaisesti ilmoitetut puoliintumisajat ovat noin 10-30 tuntia (taulukko 2). Vakio- pitoisuus plasmassa saavutetaan 3-7 vuorokaudessa, joskin aripipratsoli muita pitkävaikutteisempaan on tästä poikkeus (9). Lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen sitä voi vapautua kudoksista useiden viikkojen ajan. PET-tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että psykoosilääke poistuu keskushermostosta hitaammin kuin plasmasta. Tämän vuoksi antipsykootin vaikutus häviää hitaammin kuin mitä puoliintumisajasta plasmassa voisi päätellä.

YHTEISVAIKUTUKSET

Useimmat psykoosilääkkeet metaboloituvat maksassa oksidaatio- tai konjugaatiomekanismin välityksellä. Haloperidoli ja muut butyrofenonit metaboloituvat pääasiassa N-dealkyloimalla. Useat psykoosilääkkeet joko salpaavat tai kiihdyttävät maksan lääkeainemetaboliasta vastaavia entsyymejä ja voivat siten vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan. Tässä vaikutuksessa on kuitenkin huomattavia yksilöllisiä eroja. Klotsapiini ja olantsapiini metaboloituvat pääasiassa sytokromi P450 (CYP)-järjestelmän 1A2-entsyymien avulla. Risperidonin tärkein reitti on CYP2D6-entsyymi, jota käyttävät myös monet muut psykoosilääkkeet, kuten fentiatsiinit, tiordatsiini ja perfenatsiini. Ketapiini metaboloituu pääosin ja sertindoli osittain CYP3A4-entsyymien kautta, kun aripipratsoli käyttää sekä 2D6- että 3A4-entsyymejä. Psykoosilääkkeiden hajoamistuotteiden määrä ja niiden biologinen aktiivisuus vaihtelevat huomattavasti, ja esim. klooripromatsiinilla on yli 70 tunnettua aineenvaihduntatuotetta (10).

Psykoosilääkkeiden ja muiden lääkkeiden tai keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikaisen käytön yhteydessä voi esiintyä farmakokineettisiä

tai -dynaamisia yhteisvaikutuksia. Myös ikääntyminen sekä somaattiset sairaudet voivat vaikuttaa psykoosilääkkeiden farmakokineetiikkaan (taulukko 3). Farmakokineettiset yhteisvaikutukset voivat johtua muutosista imeytymisessä, maksametaboliassa tai sitoutumisessa plasman proteiineihin, farmakodynaamiset yhteisvaikutukset taas vaikutuksista dopamiini-, noradrenaliini-, histamiini- tai muskariinireseptoreihin.

Edellä mainittuihin metaboliareitteihin liittyy lääkeaineinteraktioiden mahdollisuus. Kliinisesti merkittävä on mm. fluvoksamiinin aiheuttama CYP1A2:n salpauksesta johtuva voimakas klotsapiinipitoisuuden kasvu. Monien muiden yhteisvaikutusten kliininen merkitys vaihtelee huomattavasti henkilöstä toiseen, mikä johtuu mm. yksilöllisistä herkkyyseroista ja psykoosilääkkeiden usein laajasta terapeuttisesta leveydestä (11). Vaikka yhteisvaikutukset eivät yleensä ole hengenvaarallisia, ne voivat kuitenkin heikentää hoitotulosta ja hoitomyöntyvyyttä, mikäli niitä ei tunnisteta.

Monoterapiapyrkimyksen lisäksi on perusteltua välttää käyttämästä interaktiokirjoltaan hankalia lääkkeitä erityisen herkästi haittavaikutuksia saavien potilasryhmien, kuten nuorten ja iäkkäiden hoidossa. Yhdistelmälääkitysten suunnittelu ja aloittaminen voi edellyttää erikoislääkärin konsultaatiota, jos potilaalle on tarkoitus käynnistää esimerkiksi useiden CYP2D6-tietä metaboloituvien psykoosilääkkeiden, CYP3A-reittiä käyttävän psykenlääkkeen tai muun samaa reittiä metaboloituvan lääkkeen, kuten sienilääkkeen tai makrolidiantibiootin, käyttöä.

Psykoosilääkkeiden pitoisuuksia ei tarvitse määrittää rutiinisti. Klotsapiinia käytettäessä siitä voi kuitenkin olla hyötyä, mikäli vaste hoidolle on puutteellinen. Muita mahdollisia pitoisuusmäärittysten kohderyhmiä ovat nuoret

Taulukko 3. Psykoosilääkkeiden farmakokinetiikkaan vaikuttavia tekijöitä.

Ikä: ikääntymiseen liittyy lääkkeen poistuman suurempi yksilöllinen vaihtelevuus; poistuma hidastuu erityisesti yli 75-vuotiailla

Voimakas yksilöiden välinen vaihtelu CYP3A-aktiiviteetissa, genetiikka: CYP2D6- ja CYP2C19-polymorfismi, etniset erot

Päihteiden käyttö: alkoholin suurkuluttajilla metaboliakyky vaihtelee riippuen juomisvaiheesta ja ravitsemustilasta

Tupakointi: tupakoitsijoilla on tavallista suurempi CYP1A2-aktiivisuus, tupakoinnin lakattua esim. klotsapiinipitoisuudet suurenevät

Somaattiset sairaudet: vähentynyt maksan verenvirtaus esim. sydämen vajaatoiminnan vuoksi vähentää lääkemetabolialaa, samoin kirroosi ja hepatiitti

CYP-isoentsyymejä indusoivien lääkkeiden samanaikainen käyttö: karbamatsepiini, fenytoiini

CYP-isoentsyymejä estävien lääkkeiden samanaikainen käyttö: serotoniinin takaisinottoa estävät masennuslääkkeet (fluoksetiini-CYP2D6, fluvoksamiini-CYP1A2), trisykliset masennuslääkkeet-CYP2D6, erytromysiini-CYP3A, siprofloksasiini-CYP3A, ketokonatsoli-CYP3A, triatsolobentsodiatsepiinit-CYP3A

Plasman proteiinimäärän muutokset: hypoalbuminemia maksasairauden tai aliravitsemuksen vuoksi, maksan tai munuaisten vajaatoiminta

ja vanhukset, somaattisesti sairastavat sekä potilaat, jotka saavat merkittäviä haittavaikutuksia jo pienistä lääkemannokista. Lisäksi määritykset voivat olla hyödyllisiä käytettäessä useita toistensa metaboliaan vaikuttavia lääkeaineita sekä epäiltäessä laiminlyöntejä lääkkeen käytössä.

Koska psykoosilääkkeet sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, voi muiden samanaikaisesti käytettyjen ja proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden käyttö suurentaa vapaan psykoosilääkkeen osuutta plasmassa ja edellyttää sen annoksen pienentämistä. Samoin vaikeista maksa- ja munuaissairauksista kärsivien potilaiden psykoosilääkemannos on usein keskimääräistä pienempi, vaikkakaan munuaisten vajaatoiminta sinänsä ei – risperidonin 9-OH-aineenvaihduntatuotetta lukuun ottamatta – vaikuta psykoosilääkkeiden aineenvaihduntaan. Ikääntyminen heikentää klotsapiinin metaboliaa, mikä johtune CYP1A2-isoentsyymien herkyydestä ikääntymiselle. Tupakointi puolestaan nopeuttaa huomattavasti sekä klotsapiinin että olantsapiinin poistumista elimistöstä, ja tupakoinnin lopettamisen yhteydessä niiden plasmapitoisuudet suurenevät.

Psykoosilääkkeiden rasva- ja sokeriainenvaihduntaan kohdistuvista vaikutuksista on julkaistu useita tuoreita tutkimuksia. Psykoosipotilailla nämä aineenvaihdunnan häiriöt voivat olla perinnöllisiä tai liittyä epäterveellisiin elintapoihin. Muun muassa liikunnan vähäisyys, ylipaino, virheelliset ravintotottumukset ja tupakointi ovat yleisiä tässä potilasryhmässä.

Sekä tavanomaisten että toisen polven psykoosilääkkeiden käyttöön liittyneitä ketoasidoositapauksia on julkaistu, ja sokeriainenvaihduntaan kohdistuvien vaikutusten on esitetty olevan toisen polven psykoosilääkkeiden luokkaominaisuus (12). Sokeriainenvaihduntaan kohdistuvien kielteisten vaikutusten mekanismi on tuntematon. Kliinikon tulee ottaa huomioon, että esimerkiksi skitsofreniapotilaiden riski sairastua tyypin 2 diabetekseen on 2–4-kertaa suurempi kuin yleisväestössä. Psykoosipotilaiden somaattista tilaa (paino, verenpaine) sekä laboratorioarvoja (ennen lääkkehoidon aloittamista, 3 kuukautta aloittamisen jälkeen ja sitten vuosittain) tulee seurata tavoiteltaessa näihin häiriöihin liittyvän ylikuolleisuuden vähentämistä (13).

LOPUKSI

Toisen polven psykoosilääkkeet ovat käyttökelpoisia erityisesti ensimmäisestä psykoosijaksosta kärsivillä. Ne ovat hyödyllisiä myös potilailla, joilla on ongelmia lääkkehoidon siedon tai vasteen kanssa, tai joilla on etupäässä negatiivisia, kognitiivisia tai affektiivisiä psykoosioireita (14).

Tavanomaista ja toisen polven psykoosilääkettä voi joutua lääkityksen vaihtovaiheessa käyttämään joitakin viikkoja samanaikaisesti, mutta muuten tätä tulee välttää. Samanaikainen käyttö lisää neurologisten haittaoireiden, mm. tardiivin dyskinesian, vaaraa ja voi heikentää toisen polven lääkkeen tehoa (15). Monoterapiassa voi lisäksi riittää suhteellisen pieni annostus (16).

Psykoosilääkityksen puutteellisesti ratkaistuja ongelmia ovat mm. hoitoresistentin psykoosin hoito ja lääkkeiden ennaltaehkäisevä käyttö erityisesti suuressa sairastumisriskissä olevilla henkilöillä. Tulevaisuuden lääkkeet vaikuttavat todennäköisesti usealla uudella mekanismilla ja mahdollistavat nykyistä yksilöllisemmän lääkehoidon.

KIRJALLISUUTTA

- Koponen H, Lönnqvist J. Psykoosilääkkeet. Hoidon periaatteet. Kapseli 29, Lääkelaitos ja KELA, 2001.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553–64.
- De Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PMAJ, Linzen D. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2003;160:303–9.
- Schultz SK, Andreasen NC. Schizophrenia. *Lancet* 1999;353:1425–30.
- Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: Relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (suppl 10):5–14.
- Jordan S, Koprivica V, Dunn R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. In vivo effects of aripiprazole on cortical and striatal dopaminergic and serotonergic function. *Eur J Pharmacol* 2003;483:45–53.
- Koponen H, Syvälahti E. Psykoottiset tilat. Kirjassa: Neuvonen PJ, Himberg J-J, Huupponen R, Kivistö KT, Ylitalo P (toim): Kliininen farmakologia ja lääkahoito. Jyväskylä: Kandidaattikustannus Oy, 2002, ss 550–65.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2-receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360–9.
- Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ ym. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:681–90.
- DeVane CL, Markowitz JS: Antipsychotics. Kirjassa Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M (toim): Metabolic drug interactions. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, ss 245–57.
- Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:69–71.
- Expert group: Schizophrenia and diabetes 2003 expert consensus meeting, Dublin, 3–4 October 2003: consensus summary. *Br J Psychiatry* 2004;184 (suppl. 47), ss. 112–4.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596–601.
- Salokangas KR, Arvonen T, Honkonen T ym. Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. *Duodecim* 2001;117:2640–57.
- Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy, part 1: Therapeutic option or dirty little secret. *J Clin Psychiatry* 1999;60:425–6.
- Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. A clinical case series of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy with a second-generation agent on patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:361–9.

Kirjoittajat

HANNU KOPONEN
professori
Oulun yliopisto, psykiatrian klinikka
ylilääkäri
Lapin sairaanhoitopiiri, psykiatrian
tulosalue
hannu.koponen@oulu.fi

JARMO HIETALA
professori
Turun yliopisto, psykiatrian klinikka