

5-hydroksitryptamiini ja 5-HT-reseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet

5-hydroksitryptamiini (5-HT, serotoniini) toimii välittäjäaineena sekä ääreis- että keskushermostossa. Ääreishermostossa 5-HT osallistuu mm. sileän lihaksen toiminnan säätelyyn suolessa ja verisuonissa sekä lisää verihiutaleiden aggregaatiota. Keskushermostossa serotonergiset neuronit säätelevät muiden välittäjäaineiden kanssa mm. uni-valverytmejä, ruumiinlämpöä, verenpainetta, ruokahalua, kivuntuntoa ja hypotalamuksen hormonitoimintoja. On olemassa myös runsaasti viitteitä siitä, että 5-HT-neuronit vaikuttavat psyykkiin toimintoihin. Useilla psyykenlääkkeillä onkin vaikutuksia serotonergisten neuronien tai 5-HT-reseptorien toimintaan.

Tässä luvussa käsitellään 5-HT:n aineenvaihduntaa ja tehtäviä elimistössä ja kuvataan 5-HT-reseptorien välityksellä vaikuttavien migreenilääkkeiden, pahoinvointilääkkeiden ja prokineettien farmakologiaa. Luvussa 23 kuvataan tarkemmin 5-HT:n soluunoton estäjien käyttöä masennuksen lääkehoidossa.

5-HT:n esiintyminen

5-hydroksitryptamiinin (5-HT) löysi toisistaan riippumatta kaksi tutkijaryhmää. 1930-luvulla Erspamer työryhmineen eristi suoliston toimintaa kiihdyttävän tekijän, jonka he nimesivät enteramiiniksi. Vuonna 1948 Rapport työryhmineen löysi seerumista verisuonia supistavan aineen ja he nimesivät sen serotoniiniksi. Kemialliselta rakenteeltaan 5-HT on indolijohdos, 3-(β -aminoetyyli)-5-hydroksiindoli. 5-HT:tä esiintyy laajasti sekä eläin- että kasvikunnassa. Monet kasvikunnasta peräisin olevat ravintoaineet (banaani, tomaatti, luumu, pähkinät) ja selkärangattomien myrkyt (ampiainen, skorpion) sisältävät runsaasti 5-HT:tä. Ravinnon 5-HT:lla ei juuri ole farmakologisia vaikutuksia, sillä se metaboloituu jo suolessa inaktiiviseksi 5-hydroksi-indolietikkahapoksi (5-HIAA). Ravinnon runsas 5-HT:n määrä saattaa kuitenkin vaikeuttaa tulkintaa määritettäessä virtsan 5-HIAA-pitoisuutta, jota on yleisesti käytetty elimistön serotonergisen aktiivisuuden mittana.

- *enteramiini ja serotoniini*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

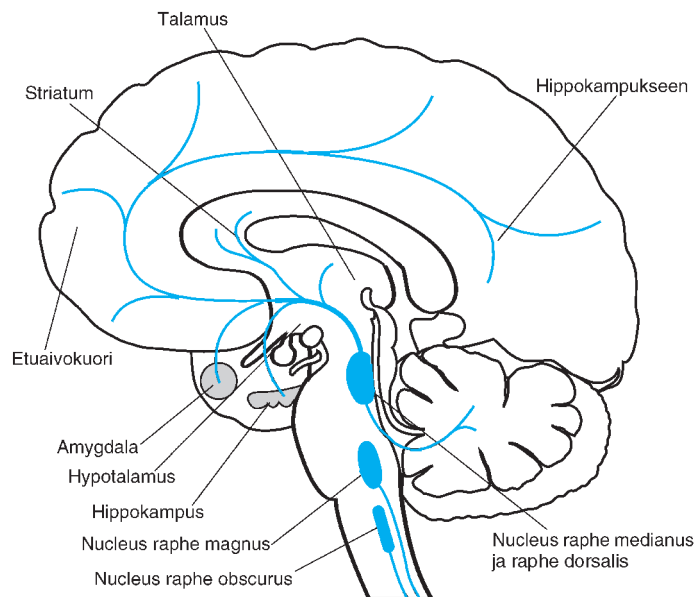
- *perifeerinen hermosto*

Ihmisessä suurin osa 5-HT:sta on ääreishermostossa ja erityisesti ruoansulatuskanavan enterokromaffiinisissa soluissa, suoliston epiteelissä ja suolipunoksen hermopäätteissä. 5-HT varastoituu usein yhdessä muiden välittäjäaineiden kanssa (substanssi P, somatostatiini, vasoaktiivinen suolistopeptidi) hermopäätteiden varastogranuloihin, ja vapautuu sieltä samanaikaisesti niiden kanssa (kontransmissio, ks. luku 10). Ihmisessä veren 5-HT on kokonaan verihiutaleissa, jotka eivät itse syntetisoi 5-HT:ä vaan keräävät sen verenkierrosta aktiivisen kuljetusmekanismin avulla. Verihiutaleiden ja keskushermoston hermopäätteiden 5-HT:tä siirtävät kuljetusproteiinit toimivat samalla tavalla. Yhtäläisyyttä on voitu hyödyntää lääkeainetutkimuksissa ja käyttää verihiutaleita hermosolujen mallina.

- *verihiutaleet*

- *keskushermosto*

Keskushermostossa 5-HT:tä muodostavien hermosolujen somaosat sijaitsevat keskiaivoissa ja aivorungon alueella raphe-tumakkeissa (kuva 18-1). *Nucleus raphe dorsalis* ja *nucleus raphe medianus* alkavat nousevat serotonergiset hermoradat hermottavat lähes kaikkia etuaivojen osia, kuten isoainvojen kuorikerrosta, hypotalamusta ja limbisiä aivoalueita. Myös mesolimbisten ja nigrostriataalisten dopamiiniratojen päätealueiden serotonerginen hermotus tulee keskiaivojen raphe-tumakkeista. Selkäytimen preganglionaarisia sympaattisia hermosoluja hermottavat serotonergiset radat, jotka saavat alkunsa aivorungon raphe-tumakkeista (*n. raphe pallidus*, *n. raphe obscurus*, *n. raphe magnus*).



Kuva 18-1. Ihmisen aivojen serotoniinineuroniradat. Etuaivojen serotonerginen hermotus tulee mesenkefalonin raphe-tumakkeista (*nucleus raphe dorsalis* ja *nucleus raphe medianus*). Aivorungon ja selkäytimen serotonergiset radat saavat alkunsa kaudaalista raphe-tumakkeista (*nucleus raphe obscurus*, *nucleus raphe pallidus* ja *nucleus raphe magnus*).

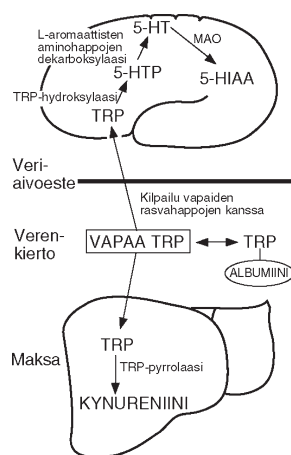
5-HT:n synteesi ja metabolia

5-HT:n biosynteesin lähtöaine on tryptofaani. Suurin osa ravinnon tryptofaanista metaboloituu jo suolessa. Verenkierrassa tryptofaanista suurin osa on sitoutunut albumiiniin ja vain vapaana oleva tryptofaani pääsee aivoihin; tämä tapahtuu aktiivisen kuljetusjärjestelmän avulla (kuva 18-2). Muut neutraalit aminohapot voivat epäsuorasti vaikuttaa aivojen tryptofaanipitoisuuteen kilpailemalla samasta kuljetusmekanismista tryptofaanin kanssa. Lisäksi tiedetään, että ruoka (erityisesti hiilihydraatit) ja toisaalta plasman insuliini vaikuttavat verenkierrassa vapaana olevan tryptofaanin määrään. Lisäämällä ravinnon tryptofaanin määrää voidaan lisätä aivojen 5-HT-synteesiä ja jossain määrin myös 5-HT-neuronien aktiivisuutta. Tätä on käytetty hoitona myös eräissä neuropsykiatrisissa häiriöissä, joissa taustana ajatellaan olevan aivojen pieni 5-HT-pitoisuus. Systemisesti annetulla 5-HT:lla on vaikutuksia vain ääreishermostossa, koska 5-HT ei läpäise veri-aivoestettä.

Serotonergisessä neuronissa 5-HT:n synteesi tapahtuu kahdessa entsyymien katalysoimassa reaktiossa (kuva 18-3). Ensiksi ravinnosta saatu tryptofaani hydroksyloituu 5-hydroksitryptofaaniksi (5-HTP) tryptofaanihydroksylaasin katalysoimana. Tämä vaihe on 5-HT:n synteesiä säätelevä vaihe, ja kyseistä entsyymiä on vain 5-HT-neuroneissa. Seuraavassa vaiheessa 5-HTP dekarboksyloituu 5-HT:ksi aromaattisten L-aminohappojen dekarboksylaasin avulla. 5-HT varastoituu hermopäätteissä varastogranuloihin, joista se vapautuu aktiopotentiaalin Ca^{2+} -ioneista riippuvaisella mekanismilla synapsirakoon. Reserpiinillä voidaan estää 5-HT:n varastoituminen granuloihin (varastogranulat, ks. luku 10).

5-HT:n synaptisen vaikutuksen keston vaikuttaa oleellisesti sen takaisinotto presynaptiseen hermopäätteeseen spesifisen kuljetusproteiinin avulla. Takaisinottomekanismi on saturoituva ja 5-HT:n affiniteetti suuri (K_m 0,1–0,5 μM). 5-HT:n kuljetusproteiinin toimintaa voidaan estää lukuisilla lääkeaineilla, kuten trisyklisillä masen-nuslääkkeillä (esim. klomipramiini) ja uusilla selektiivisillä 5-HT:n soluunoton estäjillä (esim. fluoksetiini, ks. luku 23). Hermopäät-teeseen takaisin otettu 5-HT varastoituu uudelleen tai metaboloituu. Metabolian ensimmäinen vaihe on 5-hydroksi-indoliasetalde-hyidin muodostuminen ja tätä oksidatiivista deaminaatiota katalysoi monoamiinioksidaasi-A (MAO-A).

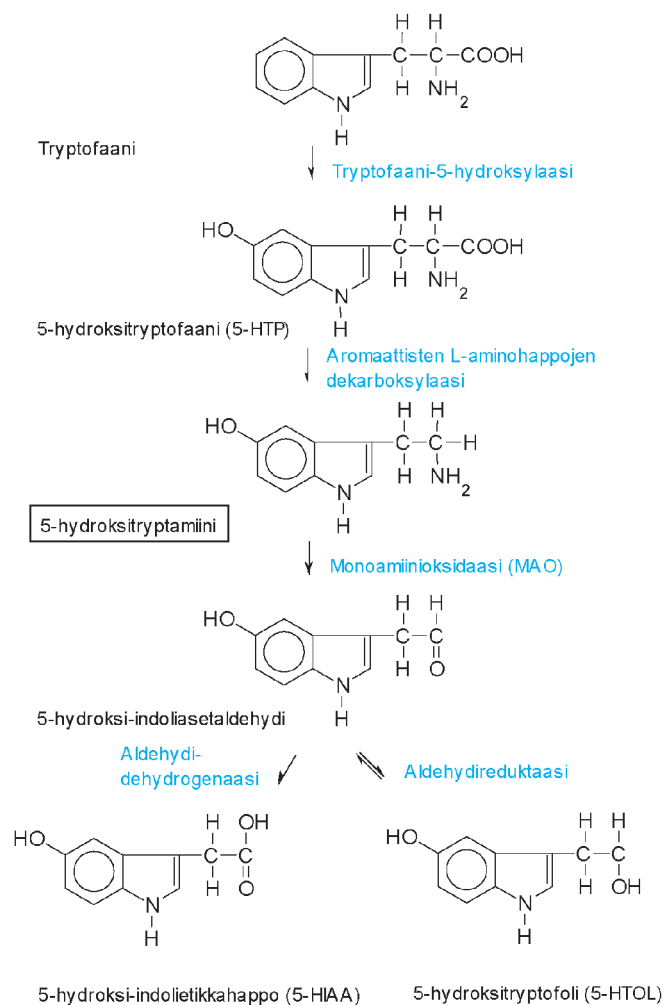
5-HT:n metaboloitumista voidaan estää selektiivisesti MAO-A:n estäjillä kuten masennuslääkkeenä käytettävällä moklobemidilla. MAO on epäspesifinen entsyymi, joka deaminoi myös muita aromaattisia amiineja, kuten dopamiinia, adrenaliinia ja noradrenaliinia. 5-hydroksi-indoliasetaldehydi hapettuu edelleen 5-HT:n tärkeimmäksi metaboliitiksi, 5-hydroksi-indolietikkahapoksi (5-HIAA) aldehydidehydrogenaasin avulla. 5-HIAA erittyy virtsaan glukuronidiin tai sulfaattiin sitoutuneena.



Kuva 18-2. Tryptofaanin (TRP) kuljetus verenkierrassa ja pääsy aivoihin.

- *hydroksylaatio*
- *dekarboksylaatio*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



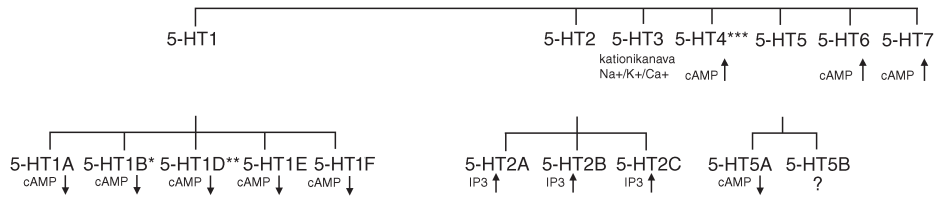
Kuva 18-3. 5-HT:n synteesi ja metabolia.

Monet biologisen psykiatrian tutkimukset, jotka ovat pyrkineet selvittämään 5-HT:n merkitystä psyykkisten sairauksien etiologiassa, perustuvat selkäydinnesteen ja virtsan 5-HIAA-pitoisuusmäärityksistä saatuihin tuloksiin. 5-HIAA:n pitoisuudet eivät kuitenkaan ole läheskään aina suorassa suhteessa aivojen 5-HT-neuronien aktiivisuuteen, vaan 5-HIAA:n muodostumista tapahtuu myös intraneuraalisesti 5-HT:n vapautumatta hermopäätteistä. Virtsan 5-HIAA-pitoisuuteen vaikuttavat lisäksi perifeerisistä kudoksista peräisin oleva 5-HIAA ja ravinto.

Käpylisäkkeessä ja verkkokalvolla on 5-HT:tä, joka toimii siellä melatoniinin (5-metoksi-N-asetyylitryptamiini) esiasteena. Melatoniini muodostuu 5-HT:sta kahden entsymaattisen reaktion seu-

18. 5-hydroksitryptamiini ja 5-HT-reseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet

5-HT-reseptorien luokitus



rauksena. Ensimmäistä reaktiota katalysoi N-asetyyli transferaasi ja toista hydroksi-indoli-O-metyyli transferaasi. Melatoniinin pitoisuus suurenee yöllä ja pienenee päivällä N-asetyyli transferaasin aktiivisuuden muutoksia seuraten. Valo estää melatoniinin synteesiä.

Melatoniinin vaikutukset välittyvät G-proteiinikytkentäisten melatoniinireseptorien kautta. Melatoniinireseptoreita on erityisesti aivojen vuorokausirytmeyttä säätelevissä suprakiasmaattisissa tumakkeissa hypotalamuksen etuosassa. Melatoniinia on käytetty aikaeroväsymyksen ("jet lag") hoidossa uskoen, että melatoniini normalisoi vuorokausirytmeyttä ja nopeuttaa siten sopeutumista uuteen aikavyöhykkeeseen. Maksa on kuitenkin tehokas melatoniinin pilkkoja, joten hyötyosuus on vähäinen ja vaihteleva alkureitin metabolian takia. Käytetyt annokset ovat toisaalta hyvin suuria verrattuna fysiologiseen melatoniinineritykseen. Melatoniini ei ole Suomessa rekisteröity lääkevalmiste, mutta sitä myydään ulkomailla luontaistuotekaupoissa.

Kuva 18-4. 5-HT-reseptorien alaryhmät ja niiden pääasialliset solunsisäiset toisiolähtelijärjestelmät. cAMP = syklinen adenosinimonofosfaatti, IP₃ = 1,4,5-inositolitrisfosfaatti.

* aikaisemmin 5-HT_{10B} ihmisellä, ** aikaisemmin 5-HT_{1D}, *** neljä eri silmukointimuotoa

5-HT:n farmakologiset vaikutukset

5-HT vaikuttaa hermosolujen toimintaan joko pre- tai postsynaptisesti sijaitsevien 5-HT-reseptorien välityksellä. 5-HT-reseptoreita on tähän mennessä tunnistettu ainakin neljätoista erilaista seitsemässä eri pääluokassa (kuva 18-4). 5-HT₁₋₂- ja 5-HT₄₋₇-reseptorit kuuluvat G-proteiinikytkentäisiin reseptoreihin ja vaikuttavat adenyylaattisyklaasin tai fosfolipaasi C:n aktiivisuuden muutosten välityksellä. 5-HT₃-reseptori on ligandin säätelemä alayksiköistä rakentuva ionikanavareseptori, joka muistuttaa rakenteellisesti asetyylikoliinini nikotiinireseptoria. Suurin osa tunnettujen 5-HT-reseptorien geeneistä on kloonattu ja niiden lähetti-RNA:n emäsjärjestys on selvitetty.

5-HT:n farmakologisten vaikutuksien ymmärtämistä vaikeuttavat mm. lajierot ja vasteita välittävien 5-HT-reseptoriluokkien runsaslukisuus.

Ruoansulatuskanavan enterokromaffiiniset solut syntetisoivat ja vapauttavat suolen liikkeitä ja rauhaseritystä säätelevää 5-HT:tä. Vasteet välittyvät osaksi suoraan sileän lihaksen supistusvaikutuksena sekä osaksi suoliston ganglioiden hermovälityksen kautta.

Ihmisellä 5-HT lisää ohutsuolen liikkeitä ja mahan tyhjenemistä. 5-HT:n ajattelaa myös välittävän stressireaktiossa suoliston vas-

• 5-HT:n reseptorit

○ toisiolähtetit

• ruoansulatuskanava

○ sileälihas

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

teita, kuten lisääntyntä ulostamistarvetta ja ripulia. Tärkeimpinä reseptorialatyyppeinä suolistossa normaalitilanteessa pidetään neuronaaalisia 5-HT₃- ja 5-HT₄-reseptoreita, joiden vasteet välittyvät asetyylikoliinin vapautumisen kautta. 5-HT₁- ja 5-HT₂-reseptorit ovat ruoansulatuskanavan sileässä lihaksessa ja säätelevät suoraan lihaksen supistusta.

- *verenkierto* 5-HT:n mutkikkaat vaikutukset verenkiertoelimistöön johtuvat useiden eri 5-HT-reseptorialatyyppeiden aktivoitumisesta, erityisesti 5-HT₁- ja 5-HT_{2A}-reseptorien aktivaatiosta. 5-HT:n klassinen vaikutus on suurten verisuonien supistus, jota aiheuttaa suoraan ilmeisesti

- *sileälihas* 5-HT_{2A}-reseptorien välittämä sileän lihaksen stimulaatio. Näin tapahtuu esimerkiksi useiden sisäelinten ja aivojen verisuonissa. Toisaalta 5-HT voi aiheuttaa myös verisuonten laajenemista lisäämällä typpioksidin tuotantoa (ks. luku 10) ja estämällä noradrenaliinin vapautumista sympaattisista hermopäätteistä. Nämä vaikutukset välittyvät 5-HT₁-reseptorien aktivaation kautta. Jos 5-HT_{2A}-reseptorit salvataan ketanseriinilla, jää jäljelle 5-HT₁-reseptorien välittämä vasodilataatio. Kudosten mikroverenkierrossa 5-HT laajentaa arterioleja ja supistaa venuleita lisäten näin kapillaaripainetta. Tämä yhdessä 5-HT:n aiheuttaman suoran kapillaaripermeabiliteetin lisäyksen kanssa aiheuttaa kudosisäilyksen nestepitoisuuden kasvun.

- *sydän* 5-HT:n kokonaisvaikutus verenkiertojärjestelmään on seurausta 5-HT:n positiivisesta ino- ja kronotrooppisesta vaikutuksesta sydämeen sekä ääreiskudosten verisuonivastuksen muutoksista. Annettaessa 5-HT:tä suoneen seuraa ensin nopea sydämen sykkeen hidastuminen ja sitä seuraava verenpaineen lasku. Tämä hyvin lyhytaikainen ns. Bezold–Jarischin vaste johtuu 5-HT₃-reseptorien aktivoitumisesta vagaalisissa hermopäätteissä. Sitten seuraa edelleen lyhytaikainen verenpaineen nousu, joka aiheutuu preganglionaaristen sympaattisten hermoratojen aktivoitumisesta. Lisäksi 5-HT_{2A}-reseptorien aktivoituminen aiheuttaa vasokonstriktion. Lopulta seuraa hidastuminen verenpaineen lasku, joka välittyy sekä keskus- että ääreishermoston kautta 5-HT₁-reseptorivälitteisesti.

- *Bezold–Jarischin vaste* Myös virtsarakon, virtsaputken, kohdun ja keuhkoputkien sileä lihas saattavat supistua, joskin vaikutukset ihmisessä ovat vähäisiä. Hengityselimistöön 5-HT voi vaikuttaa myös hermoston välityksellä lisäämällä hengitystiheyttä. Ihmisessä 5-HT:n vaikutukset hengitykseen tulevat esille vain astmaattikoilla.

- *muu sileälihas* 5-HT aiheuttaa verihitaleiden aggregaatiota. Verihitaleiden aggregaatioissa niistä vapautuu 5-HT:tä muiden tulehdusreaktion välittäjäaineiden kanssa. Verihitaleista vapautuva 5-HT laajentaa ympäröiviä verisuonia parantaen näin verenkiertoa, jos suoni on terve. Jos verisuoni on sairas esim. aterooman seurauksena, voi 5-HT myös supistaa verisuonia. Tällä voi olla merkitystä mm. sepelvaltimotaudin ja Raynaud'n taudin patogeneesissä.

- *aggregaatio* 5-HT osallistuu tulehduksen alkuvaiheissa myös kivuntunnon säätelyyn, mikä välittyy ainakin osittain 5-HT:n vaikutuksista nosiseptiivisiin hermopäätteisiin. Paikallisesti annettuna 5-HT aiheuttaa kipua ja kutinaa.

5-HT:n keskushermostovaikutukset

5-HT osallistuu useisiin keskushermoston säätelemiin toimintoihin, kuten tunne-elämään, aggressioon, kipuun, ahdistukseen, uneen, seksuaalitoimintoihin, muistiin, syömiskäyttäytymiseen, sekä ruumiinlämmön, hormonierityksen ja liikkeiden säätelyyn. Lähes kaikkia 5-HT-reseptorialatyyppejä on keskushermostossa

Uni-valverytmin säätely oli ensimmäisiä 5-HT:hen liitettyjä keskushermoston kautta välittyviä säätelyjärjestelmiä. Estettäessä 5-HT-synteesiä tryptofaanihydroksylaasin estäjällä, p-kloorifenyylialaniinilla, saadaan aikaan unettomuus, joka voidaan poistaa 5-hydroksitryptofaanilla. Vastaavasti L-tryptofaani ja epäselektiiviset 5-HT-agonistit lisäävät nukahtamista ja pidentävät unen kestoa. Selektiiviset 5-HT_{2A/2C}-reseptorien antagonistit, kuten ritanseriini, lisäävät hidasaaltoutta ("slow wave sleep").

Vähentynyt aivojen 5-HT-neuronien aktiivisuus vähentää yksilön kykyä hallita tunteita ja reaktioita ympäristön ärsykeille. Tällöin saattaa seurata impulsiivista ja joskus väkivaltaista käyttäytymistä varsinkin alkoholin vaikutuksen alaisena.

Myös masennuksessa on eräänä biokemiallisena perustana pidetty aivojen vähentynyttä 5-HT-aktiivisuutta. Tätä teoriaa tukee se, että antidepressiiviset lääkkeet, kuten MAO-A:n estäjät (moklobemidi) ja 5-HT:n takaisinoton estäjät, suurentavat aivojen 5-HT-pitoisuuksia (ks. luku 23).

Toisaalta eläinkokeet ovat osoittaneet, että stressi ja ahdistus lisäävät 5-HT-neuronien toimintaa. Erityisen mielenkiinnon kohteena serotonergisistä lääkeaineista ahdistuksen ja masennuksen hoidon kannalta ovat 5-HT_{1A}-reseptoreita stimuloivat lääkkeet, kuten buspironi. Sen vaikutuksen katsotaan osittain välittyvän raphe-tumakkeiden somatodendriittisten 5-HT_{1A}-reseptorien kautta. 5-HT_{1A}-reseptorien lisäksi myös muilla 5-HT-reseptorialatyypeillä, kuten 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ja 5-HT₃ reseptoreilla, voi olla merkitystä ahdistus- ja masennusreaktioiden synnissä. Pakkoneuroosien ja paniikkihäiriöiden hoidossa käytetäänkin serotonergistä neurotransmissiota lisääviä lääkeaineita (SSRI, ks. luku 23).

5-HT on tärkeä välittäjäaine ruokahalun säätelyssä. Se osallistuu varsinkin kylläisyyden tunteen aistimiseen; vähäinen 5-HT-aktiivisuus vähentää kylläisyyttä ja johtaa ylensyöntiin. 5-HT:n vaikutus välittyy pääasiallisesti hypotalamuksen kautta, mutta myös ekstrahypotalaamiset aivoalueet ja perifeeriset kudoksetkin saattavat välittää osittain 5-HT:n ruokahalua vähentävää vaikutusta.

Eläinkokeiden perusteella serotonergista aktiivisuutta lisäävät lääkeaineet, kuten deksfenfluramiini ja 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{2C}-agonistit, vähentävät erityisesti hiilihydraattien kulutusta vaikuttamatta proteiinien tai rasvan syömiseen. Selektiivisiä 5-HT:n soluunoton estäjiä on käytetty ahmimishäiriöiden (bulimia) hoidossa.

Fenfluramiinia ja sen aktiivista isomeeriä, deksfenfluramiinia, käytettiin lihavuuden hoidossa hillitsemään ruokahalua, mutta ne

- *uni-valverytmi*

- *“iskunvaimentaja”*

- *masennus*

- *ahdistus*

- *ruokahalu*

- *fenfluramiini*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

poistettiin markkinoilta vakavien sydän- ja keuhkoperäisten sivuvaikutuksien vuoksi; käyttäjillä havaittiin keuhkovaltimopaineen kohonamista ja sydämen läppävikoja. Fenfluramiinin ja deksfenfluramiinin biokemiallinen vaikutusmekanismi on mutkikas ja osittain epäselvä, sillä ne lisäävät 5-HT:n vapautumista, vähentävät 5-HT:n soluunottoa ja voivat myös osittain antagonisoida joitakin 5-HT-reseptorien alatyyppejä. Fenfluramiinin on havaittu toimivan myös 5-HT:n takaisinotto proteiiniin substraattina, minkä vuoksi sen pitoisuus saattaa nousta toksisen suureksi joissakin kudoksissa. Tämän on epäilty osittain selittävän sen käytön yhteydessä havaittuja kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

Eri serotoniinireseptoriluokkiin vaikuttavat lääkeaineet

5-HT₁-reseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet

- *migreeni*

Migreeni on neurovaskulaarinen sairaus, jonka arvellaan ainakin osittain johtuvan 5-HT:n aiheuttamista verisuonten supistumuuksista, mutta tarkka metabolinen tai neurofysiologinen syy on vielä selvittämättä (ks. tietoruutu L18). Kuitenkin tiedetään, että migreenipotilailla on plasman 5-HT-pitoisuus pieni kohtauksien välissä ja suuri kohtausten aikana.

Suurin osa akuuteissa kohtauksissa käytettävistä migreenilääkkeistä sitoutuu 5-HT_{1B}-reseptoreihin, joita on runsaasti kallonsisäisissä verisuonissa. 5-HT₁-reseptoreita on myös autoreseptoreina hermopäätteissä, jolloin ne estävät 5-HT:n vapautumista.

- *ergotalkaloidit*

Vanhimpia 5-HT-reseptoreihin vaikuttavista migreenilääkkeistä ovat ergotalkaloidit. Niistä ovat käytössä tällä hetkellä dihydroergotamiini ja ergotamiini, jotka ovat epäselektiivisiä 5-HT₁- ja 5-HT₂-osittaisagonisteja. Dihydroergotamiinia käytetään myös ortostaattisen hypotonian hoidossa.

Ergotalkaloidit tehoavat migreenikohtauksen hoidossa, mutta niillä on runsaasti haittavaikutuksia liittyen mm. niiden sitoutumiseen sekä D₂- että adrenergisiin reseptoreihin, mistä syystä niiden käyttö on vähentynyt. Vakavina sivuvaikutuksina torajyväalkaloidit voivat aiheuttaa verisuonivaikutuksista johtuen raajojen verenkierron vähentymistä ja jopa raajakuolioita, mikäli suositeltuja annoksia ja antovälejä ei noudateta (krooninen ergotismi).

5-HT_{1B}/5-HT_{1D}-agonistit

Tehokas uusi migreenilääkeryhmä akuutteihin kohtauksiin on 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}-agonistit eli triptaanit. Ne vaikuttavat ilmeisesti a) su-

MIGREENI JA SEN HOITO

Päänsärky on yleisin neurologinen oire. Lähes kolmannes päänsäryistä on migreeniä ja noin kaksi kolmannesta lihasjännitys- ja jännityspäänsärkyä eri alalajeineen. Vaikka päänsärkyjen etiologia on moninainen, uusimmat tutkimukset viittaavat siihen, että geneettinen alttius on kaikissa päänsäryn muodoissa tärkeä. Migreeniä sairastaa n. 20 % naisista ja 8 % miehistä jossakin elämänsä vaiheessa. Lapsilla migreeniä esiintyy 5-15 %:lla iästä riippuen.

Migreeni jaetaan kahteen muotoon: a) auralliseen (15 %), jossa särkyä edeltää näköhäiriö, puutuminen, lihasheikkous tai puheen vaikeus, ja b) aurattomaan (85 %), jossa särky alkaa suoraan ilman auraoireita. Samallakin henkilöllä voi esiintyä erilaisia migreenikohtauksia. Migreenikohtaus voi lauetta valvomisen, verenokerin laskun tai stressin päättymisen jälkeen. Myös kirkas valo, hajut, hormonaaliset tekijät ja tietyt ravintoaineet, joista yleisin on alkoholi, voivat laukaista kohtauksen.

Migreenin ajatellaan olevan aivojen neurovaskulaarinen toimintahäiriö, mutta sen tarkkaa patofysiologia ei vielä tunneta. Lisäksi uusissa tarkennetuissa aivojen kuvantamistutkimuksissa tiettyä päänsäryn alatyyppejä sairastavilla potilailla on havaittu pieniä rakennemuutoksia hypotalamuksessa. Tällä hetkellä oletetaan, että migreenikivun alkamisen avainmekanismi olisi kallonsisäisten ekstrakerebraalisten verisuonten laajeneminen ja sen seurauksena suonien ympäröivien *n. trigeminuksen* sensoristen kipusäikeiden aktivaatio, jolloin vapautuu vasoaktiivisia neuropeptidejä ja tulehduksen välittäjiä johtaen kipureseptoreiden aktivaatioon. Aktivoituneiden trigeminus-haarojen kautta kipulinformaatio siirtyy edelleen aivorungon trigeminuksen sensoriseen tumakkeeseen, josta informaatio välittyy aivokuorelle, missä se tunnistetaan. Positroniemissiotomografia (PET)-menetelmällä nähdään migreenikohtauksen alkaessa aivorungossa aineenvaihdunnan muutoksia, jotka tapahtuvat samanaikaisesti kuin potilaalla ilmenee mm. haukottelua ja väsymystä. Kun aivojen toimintamuutokset leviävät aivokuoren alueelle, vähenee aivokuoren eri alueiden verenkierto ja potilas saa paikallisalkuisia oireita kuten näköhäiriöitä, puutumista ja puheen vaikeutumista.

Migreenin ensisijainen hoito on laukaisevien tekijöiden välttäminen, ja kohtauksen alettua vuodelepo rauhallisessa, hämärässä tilassa. Tätä hoitoa eivät mitkään lääkkeet korvaa. Levon lisäksi vaikea migreenikohtaus vaatii yleensä lääkehoitoa estämään kohtauksen pitkittymistä.

Migreenikohtauksessa voidaan käyttää useita eri lääkkeitä, joista kullekin potilaalle valitaan tehon ja haittavaikutuksien perusteella sopivin vaihtoehto.

Keskeisimmät migreenin hoidossa käytettävät lääkeryhmät ovat: a) tulehduskipulääkkeet, b) triptaanit ja c) ergotalkaloidit.

Koska migreeniin liittyy usein pahoinvointia, eivät lääkkeineet imeydy suun kautta otettuina kunnolla mahan tyhjenemisen hidastumisen tai oksentelun

vuoksi. Sen vuoksi pahoinvointilääkkeiden yhdistäminen vaikuttaa suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymistä parantavasti. Metoklopramidin käytön yhteydessä on syytä muistaa siihen liittyvä mahdollinen akuutti dystonia-oireyhtymä, mistä tulee informoida potilaita etukäteen. Imeytymisen tehostamiseksi lääkkeitä voidaan annostella myös parenteraalisesti tai suppositorioina, jolloin pahoinvointi ei estä imeytymistä.

Monien tulehduskipulääkkeiden on osoitettu olevan tehokkaita migreenikohtauksen hoidossa ja niitä voidaan käyttää ensisijaisena lääkkeitä turvallisuuden ja suuren käyttökokemuksen vuoksi. Parhaiten tutkittuja ja tehokkaita migreenin hoidossa ovat ketoprofeeni, naprokseeni ja tolfeenamihappo, mutta myös muut anti-inflammatoriset lääkkeineet, kuten ibuprofeeni, mefenaamihappo ja diklofenaakki tehoavat migreenioireisiin. Asetosalisyylihappo ja parasetamoli tehoavat ainakin lievään migreenikohtaukseen. Asetosalisyylihappo vaikuttaa myös trombosyyttien aggregaatiota estävästi, millä seikalla saattaa olla merkitystä joillakin migreenipotilailla.

Kaikki migreenin hoidossa tehokkaiksi todetut triptaanit ovat serotoniini 5HT_{1B/1D}-reseptorin agonisteja, jotka a) estävät neurogeenisen tulehduksen aivorungon tumakkeissa ja trigeminuksen hermo-pääteissä, sekä b) aiheuttavat aivoverisuonten supistumisen 5HT_{1B}-reseptorien aktivaation kautta. Niihin ei yleensä kehity lääkeriippuvuutta eivätkä ne menetä tehoaan pitkäaikaiskäytössä. Triptaanien teho on todettu lumelääkettä tehokkaammaksi akuutin migreenikohtauksen hoidossa 50-80 %:ssa tapauksista jo kahden tunnin kuluessa. Suun kautta otettuna triptaanien hyötösuus on yleensä huono ja siinä esiintyy myös huomattavia vaihteluja. Sen vuoksi saatavia on myös parenteraalisia ja intranasalisesti annosteltavia lääkemuotoja. On myös syytä muistaa lääkeinteraktiot. Triptaanien käyttöä tulee välttää sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Ergotalkaloidit ovat migreenin hoidon klassinen lääkeryhmä. Ne ovat 5-HT_{1D}-reseptorien agonisteja, mutta epäspesifisempiä kuin triptaanit ja vaikuttavat mm. α-adrenergisiin reseptoreihin. Ergotalkaloidien käyttöä rajoittaa mm. kroonisen ergotismi vaaraa, minkä vuoksi päivittäiselle ja viikottaiselle lääkemäärälle on asetettu tiukat ylärajat.

Jos migreenikohtauksia esiintyy viikottain, voidaan harkita päivittäistä estolääkettä. Nykykäsityksen mukaan vaihtoehtoisia ovat lääkkeitä ovat beetasalpaajat (erityisesti atenololi, metoprololi tai propranololi), amitriptyliini pienellä annoksella iltaisin tai natriumvalproaatti, jolloin on seurattava maksa-arvoja, verenkuva ja lääkkeen seerumipitoisuutta. Muita, meillä ei enää rekisteröityjä migreenin ennaltaehkäisyssä käytettäviä lääkkeitä ovat mm. pitsotifeeni ja metysergidi, jotka molemmat vaikuttavat 5-HT-mekanismiin. Molemmilla on merkittäviä haittoja ja niitä saa vain Lääkelaitoksen erityisluvalla.

Irma Holopainen

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

pistamalla migreenikohtauksen aikana laajentuneita kallonsisäisiä ja kallonnulkoisia verisuonia 5-HT_{1B}-välitteisesti, b) aktivoimalla presynaptisia 5-HT_{1D}-reseptoreita tuovissa hermopäätteissä estäen inflammaatiota välittävien neuropeptidien vapautumista ja c) estämällä kipua tuottavien neurotransmitterien vapautumista aivoringossa.

- *sumatriptaani*

Ensimmäinen näistä spesifisistä 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}-agonisteista oli sumatriptaani. Se ei läpäise kunnolla veri-aivoestettä, joten sen vaikutuskohta on ilmeisesti perifeerinen. Sitä voidaan ruiskuttaa ihon alle, jolloin sen vaikutus alkaa nopeasti (10–15 min) tai sitä voidaan käyttää nenäsumutteena, peräpuikkona tai tabletteina, jolloin vaikutuksen alku on hitaampaa mutta kestää pidempään. Sumatriptaamin teho on yleensä hyvä, ja se auttaa myös migreeniin liittyvään pahoinvointiin. Injektiohoidossa migreenin oireet palaavat osalle potilaista muutaman tunnin kuluttua lääkkeen lyhyen puoliintumisajan takia.

- *muut triptaanit*

Sumatriptaanin jälkeen on markkinoille tullut muita triptaaneja: naratriptaani, tsolmitriptaani ja ritsatriptaani. Ne läpäisevät paremmin veri-aivoesteen ja eroavat toisistaan lähinnä farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan (taulukko 18-1). Eräillä triptaaneilla on rakenteessaan sulfonamidiryhmä, joka saattaa aiheuttaa allergiaoireita sulfa-allergikoilla (kuva 18-5). Muutenkin kliinisessä käytössä saattaa olla eroja siedettävyydessä ja tehossa.

- *haittavaikutukset*

Yleisesti triptaanien sivuvaikutukset ovat samankaltaisia mutta lievempiä kuin ergotalkaloidien. Tavallisimmat sivuvaikutukset ovat ohimenevä kipu pistoskohdassa, pahoinvointi, heikotus, huimaus, väsymys, kuumeitus ja joskus voimakaskin puristuksen tunne rintakehän, pään tai yläraajojen alueella.

Angina pectoris -potilaille tai potilaille, joilla on ollut aivohalvaus tai ohimeneviä aivo- tai ääreisverenkierron häiriöitä, ei pidä antaa triptaaneja niiden verisuonia supistavien ominaisuuksien vuoksi.

Triptaaneja ei pidä käyttää yhdessä ergotalkaloidien kanssa voimakkaan vasokonstriktion vuoksi. Yhteiskäytön varoaikana on pidetty triptaanien jälkeen kuutta tuntia ja ergotalkaloidien jälkeen vuorokautta.

Tsolmitriptaani ja ritsatriptaani metaboloituvat ainakin osittain MAO-A-välitteisesti, minkä vuoksi niitä ei pidä käyttää yhdessä MAO:n estäjien kanssa. Fluvoksamiini, siprofloksasiini ja muut CYP1A2-entsyymiä estävät lääkeaineet ja greippimehu voivat muut-

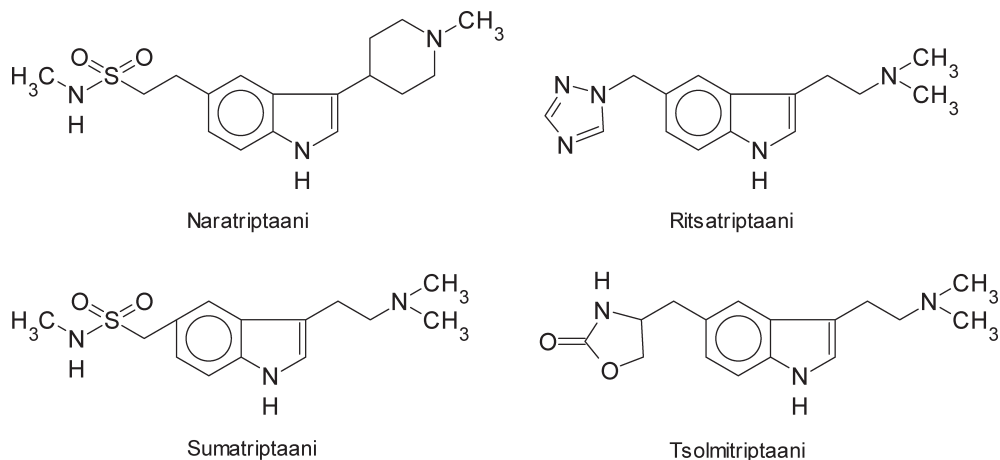
Taulukko 18-1. Triptaanien ominaisuuksia.

Lääkeaine	Eliminaation puoliintumisaika h	Hyötyosuus p.o. %	Aktiivinen metaboliitti	Rakenteessa sulfonamidiryhmä
Sumatriptaani	2	14	Ei	Kyllä
Naratriptaani	6	63–74	Ei	Kyllä
Tsolmitriptaani	2,5–3	40	Kyllä	Ei
Ritsatriptaani	2–3	40–45	Kyllä	Ei

Valmisteita

Sumatriptanum, sumatriptaani (Imigran®)
Naratriptanum, naratriptaani (Naramig®)
Zolmitriptanum, tsolmitriptaani (Zomig®)
Rizatriptanum, ritsatriptaani (Maxalt®)

18. 5-hydroksitryptamiini ja 5-HT-reseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 18-5. Triptaanien kemialliset rakennekaavat. Sumatriptaanin ja naratriptaanin rakenteessa on sulfonamidiryhmä.

taa tsolmitriptaanin metaboliaa, minkä vuoksi yhteiskäyttöä ei suositella näiden yhdisteiden kanssa. Jos potilas käyttää selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeitä) on triptaanien käytössä noudatettava varovaisuutta.

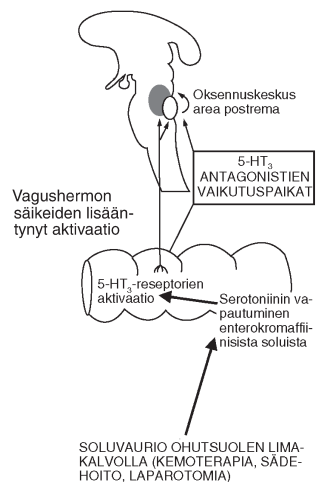
5-HT₃-reseptorien salpaajat

5-HT₃-reseptoreita on erityisesti vaguksen afferenteissa säikeissä suoliston alueella ja aivorungon oksennuskeskuksessa (kuva 18-6). Sytostaatit ja sädehoito vapauttavat 5-HT:tä ruoansulatuskanavan alueella, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vagushermon afferenteissa säikeissä olevia 5-HT₃-reseptoreita. Vaguksen aktivoituminen välittyy aivoihin ja aiheuttaa oksennuskeskuksessa olevien 5-HT₃-reseptorien aktivoitumisen.

5-HT₃-reseptorien salpaajilla eli setroneilla voidaan vähentää pahoinvoinnin tunnetta ja oksentelua. Selektiivisiä 5-HT₃-reseptorien salpaajia ondansetronia, granisetronia, tropisetronia ja dolasetronia on käytetty erityisesti sytostaattien ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin hoidossa yksin tai yhdessä kortikosteroidien kanssa. Niillä on tehoa myös leikkauksen jälkeisessä ja AIDS-lääkkeiden aiheuttamassa pahoinvoinnissa sekä vatsan seudulle tehtävän leikkauksen aiheuttaman pahoinvoinnin estossa.

Eri 5-HT₃-salpaajat muistuttavat toisiaan (ja 5-HT:tä) kemialliselta rakenteeltaan (kuva 18-7). Granisetroni, dolasetroni ja sen aktiivinen päämetaboliitti hydrodolasetroni ovat puhtaita 5-HT₃-antagonisteja, kun taas ondansetroni ja tropisetroni ovat myös heikkoja 5-

• yhteisvaikutukset

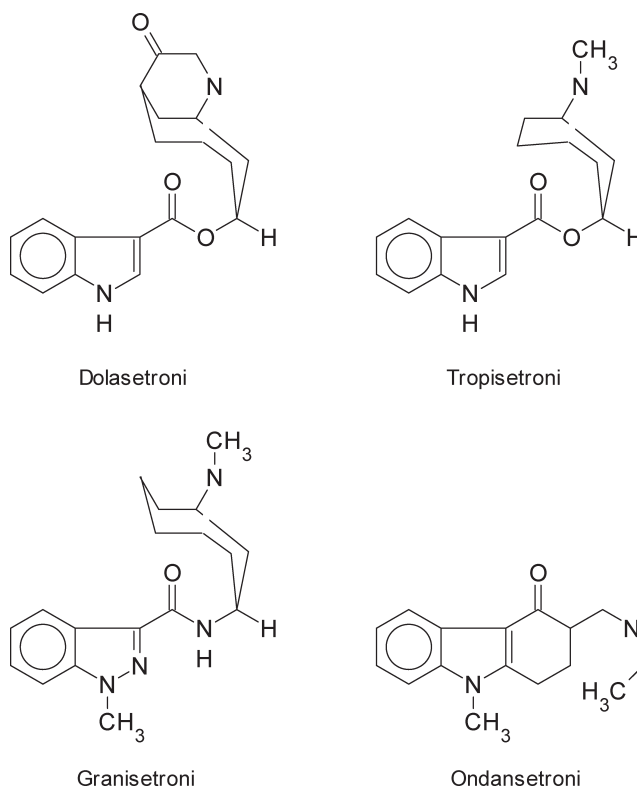


Kuva 18-6. 5-HT₃-reseptorien sijainti suoliston alueella ja aivorungossa.

• granisetroni, dolasetroni

• ondansetroni, tropisetroni

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Valmisteita

Ondansetronum, ondansetroni (Zofran®)
 Granisetronum, granisetroni (Kytril®)
 Tropisetronum, tropisetroni (Navoban®)

Kuva 18-7. Setronien kemialliset rakennekaavat.

HT₄-antagonisteja. Ondansetroni sitoutuu heikosti myös muihin 5-HT-reseptoreihin sekä μ -opioidireseptoriin.

Setroneiden farmakokineettisiä ominaisuuksia on kuvattu taulukossa 18-2. Tropisetronin ja dolasetronin metabolia kulkee CYP2D6:n kautta, mikä aiheuttaa metaboliaan geneettistä vaihtelua.

Yleensä 5-HT₃-antagonisteja siedetään hyvin. Tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat olleet päänsärky, huimaus ja ummetus. Yliherkkyysoireita on kuvattu harvoin.

5-HT₄-reseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet

- metoklopramidi ja sisapridi

Metoklopramidi ja sisapridi, jotka ovat substituoituja bentamamideja, toimivat gastrointestinaalisina prokineetteinä. Ne salpaavat 5-HT₃-reseptoreita suurina pitoisuuksina, mutta niiden tehon arvellaan kuitenkin perustuvan agonistiseen vaikutukseen 5-HT₄-reseptorissa.

5-HT₄-reseptoreja on runsaasti aivojen dopaminergisilla alueilla, joissa ne ovat GABAergisissa tai kolinergisissa hermopäätteissä. Ääreishermostossa prokineetit sitoutuvat ruokatorven 5-HT₄-reseptoreihin, minkä seurauksena asetylikoliinia vapautuu *plexus myen-*

18. 5-hydroksitryptamiini ja 5-HT-reseptoreihin vaikuttavat lääkkeineet

Taulukko 18-2. Setroneiden farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Lääkeaine	Eliminaation puoliintumisaika h	Hyötyosuus p.o. %	Aktiivinen metaboliitti	CYP2D6-polymorfian vaikutus ja interaktiomahdollisuus
Ondansetroni	3–5	60	Ei	Ei
Granisetroni	9	60	Ei	Ei
Tropisetroni	8	60–100	Ei	Kyllä
Dolasetroni	<10 min*	74	Kyllä	Kyllä

*aktiivisen metaboliitin, hydrodolasetronin, eliminaation puoliintumisaika 8 h

tericuksen hermopäätteistä. Tämä nopeuttaa mahalaukun tyhjennystä ja lisää sekä ohutsuolen että paksusuolen peristaltiikkaa. Myös ruokatorven alimman sfinkterin (LES) tonus suurenee, mikä saattaa olla eduksi refluksiesofagiitin hoidossa. Metoklopramidin ja sisapridin suolivaikutukset voidaan kumota atropiinilla.

5-HT₄-agonisteja käytetään refluksiesofagiitin hoidossa sekä mahalaukun tyhjenemishäiriöissä (gastropareesit, mahaleikkauksen jälkeen). Myös ärtyneen suolen oireyhtymässä (irritable bowel syndrome) 5-HT₄-agonisteista saattaa olla hyötyä.

Metoklopramidi on myös D₂-reseptorien salpaaja sekä ääreishermostossa että keskushermostossa. Sillä on pahoinvointia ja oksentelua estävä vaikutus oksennuskeskuksessa, minkä vuoksi sitä käytetään antiemeettinä.

Sisapridia ja metoklopramidia siedetään yleensä hyvin. Koska molemmat nopeuttavat mahalaukun tyhjenemistä ja ohutsuolen liikkeitä, voi eri lääkkeiden imeytyminen muuttua: mahalaukusta imeytyvien lääkkeiden imeytyminen voi vähentyä ja ohutsuoletta imeytyvien nopeutua.

Sisapridin käytössä pitää muistaa sydänperäisten sivuvaikutusten, kuten QT-ajan pitenemisen ja ventrikulaaristen dysrytmioiden mahdollisuus, koska sisapridilla on rytmihäiriölääkkeiden ryhmän III kaltaisia vaikutuksia. Sisapridi metaboloituu CYP3A4-entsyymin kautta, minkä vuoksi yhteiskäyttö CYP3A4-estäjien kanssa (mm. atsolisienilääkkeet, makrolidiantibiootit, HIV-proteaasin estäjät ja nefatsodoni) on vasta-aiheinen, koska sisapridin pitoisuudet voivat nousta toksiselle alueelle. Sisapridia ei pidä antaa potilaille, joilla on pidentynyt QT-aika.

Metoklopramidi voi aiheuttaa keskushermoston D₂-reseptorien salpauksesta johtuvia akuutteja ekstrapyramidaalisia oireita ja dystoniaa. Näitä oireita voi tulla akuutin kerta-annoksenkin jälkeen ja erityisesti lapset ovat herkkiä. Hoitona käytetään sentraalisesti vaikuttavia antikolinergisiä lääkkeitä, jotka poistavat oireet nopeasti (ks. Parkinsonin taudin lääkehoito, luku 28).

Valmisteita

Cisapridum, sisapridi (Prepulsid®)
Metoclopramidum, metoklopramidi
 (Metopram®, Migpriv®, Primperan®)

- käyttö
- haittavaikutukset
- lääkeinteraktiot
- sydän
- keskushermosto

