

Masennuslääkkeet ja litium

Depression osalta rajanveto normaalin ja patologisen välille on usein vielä vaikeampaa kuin monissa muissa psyykkisissä sairauksissa. Siksi ei ole suinkaan selviö, että masennusta tulisi aina hoitaa masennuslääkkeillä. Lievissä depressioissa psykoterapia ja muut hoitokeinot ovat usein ensisijaisia, koska masennus menee ohi usein myös itsestään. Toisaalta masennuslääkkeet ovat osoittautuneet kiistatta tehokkaiksi etenkin vakavan masennustilan hoidossa. Vaikean depression tehokas hoito on tärkeää, sillä subjektiivisten oireiden vakavuuden ja itsemurhavaaran takia ei ole eettisesti oikein odottaa depression ohimenoa.

Vilkas tutkimus masennuslääkkeiden kehittämiseksi on tuottanut lukuisia yhdisteitä. Uusilta lääkkeiltä puuttuvat monet vanhoille lääkkeille tyypilliset sivuvaikutukset. Kliinisessä työssä masennuslääkkeet jaotellaan a) trisyklisiin masennuslääkkeisiin, jotka ovat ei-selektiivisiä monoamiinien takaisinoton estäjiä, b) selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin (SSRI), c) monoamiinioksidaasi A:n (MAO-A) estäjiin sekä d) uudemman polven masennuslääkkeisiin, joilla on suhteellisen selektiivisiä vaikutuksia joko noradrenaliinin tai noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoon tai jotka toimivat sekä serotoniinin takaisinoton estäjinä että 5-HT₂-reseptoreita salpaavina lääkeaineina (taulukko 23-1).

Litium eroaa yllämainituista masennuslääkkeistä vaikutusmekanismiltaan ja käytöltään. Litium on tarkoitettu erityisesti manian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon.

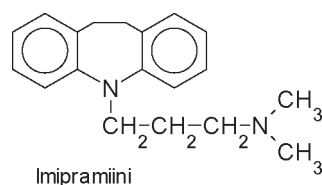
Taulukko 23-1. Suomessa käytössä olevia antidepressiivisiä lääkeaineita.

Ryhmä	Lääkeaine
Trisykliset masennuslääkkeet	Amitriptyliini Doksepiini Klomipramiini Nortriptyliini Trimipramiini
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)	Fluoksetiini Fluvoksamiini Paroksetiini Sertraliini Sitalopraami
MAO-A:n estäjä	Moklobemidi
Muut masennuslääkkeet	Mianseriini Mirtatsapiini Nefatsodoni Reboksetiini Tratsodoni Venlafaksiini

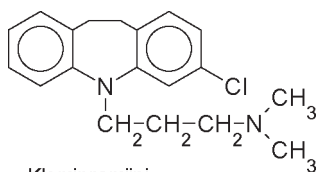
Trisykliset masennuslääkkeet

Rakenne

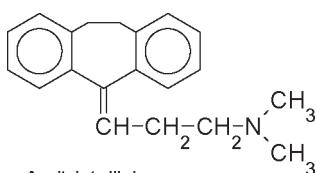
Trisykliset masennuslääkkeet muistuttavat rakenteeltaan fentiatisiin johdoksia, mutta kahta bentseenirengasta liittyy yhteen rikkisillan sijasta etyleenisilta. Näin ollen keskimmäinen rengas on seitsemänsäntäinen kuusirenkaan sijasta. Tämä aiheuttaa avaruusrakenteen muuttumisen tasosta loivan V:n muotoiseksi, mitä on pidetty tärkeänä eräiden biokemiallisten vaikutusten kannalta. Suomessa on mark-



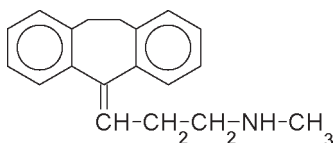
Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet



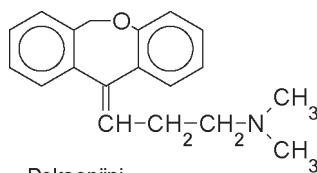
Klomipramiini



Amitriptyliini



Nortriptyliini



Doksepiini

kinoilla imipramiinin johdoksia, joissa on typpi keskirenkaassa kuten fentiatsiineissakin, amitriptyliinin johdoksia, joissa on hiili kuten tioksantiineissa, sekä amitriptyliinistä happiatomin erolla syntyvä doksepiini (ks. kaavat). Kaikissa on propyyliamiinisivuketju, jonka aminoryhmä on sekundaarinen tai tertiaarinen.

Farmakologiset vaikutukset

Masennuslääkkeiden toivottu keskushermostovaikutus on mielialan laskun ja muiden masennukselle tyypillisten oireiden (aloitekyvyttömyys, keskittymisvaikeudet, unen ja ruokahalun häiriöt ym.) lievittäminen ja poistaminen. Tämä tapahtuu depressiopotilailla melko hitaasti, yleensä 2–3 viikon kuluessa. Vaikutuksen katsotaan olevan depressiivisiä ajatuksia poistava eikä euforinen tai suoraan stimuloiva. Tässä suhteessa aineet eroavat vaikutuksiltaan selvästi mm. amfetamiinista.

Joillakin trisyklisillä masennuslääkkeillä on selviä sedatiivisia vaikutuksia. Sedatiiviset vaikutukset ovat voimakkaimmat tertiaarisilla johdoksilla amitriptyliinillä, doksepiinilla ja trimipramiinilla ja heikoimmat sekundaarisella johdoksella nortriptyliinillä. Terveessä henkilössä näiden aineiden keskushermostovaikutuksista tulee esille lähinnä vain sedatiivinen komponentti. Subjektiiiviset vaikutukset ovat väsyttäviä ja epämiellyttäviä, etenkin kun aineisiin liittyy antikolinergisiä vaikutuksia. Stimuloiville aineille tyypillistä väärinkäytön vaaraa ei juuri ole.

Vaikutukset hermonvälittäjäaineisiin

Kaikille trisyklisille masennuslääkkeille on ominaista, että ne estävät amiinien soluunottoa sitoutumalla kuljettajaproteiiniin ja estämällä sen toimintaa (ks. luku 10). Sekä voimakkuudessa että vaikutusten kohdistumisessa eri amiinien soluunottoon on kuitenkin suuria eroja. Yleensä trisykliset masennuslääkkeet estävät sekä noradrenaliinin että 5-HT:n soluunottoa, eivät sen sijaan dopamiinin. Tertiaariset aineet, kuten imipramiini, klomipramiini ja amitriptyliini, estävät tehokkaasti 5-HT:n soluunottoa. Sekundaariset aineet, kuten nortriptyliini ja desipramiini, ovat taas voimakkaampia noradrenaliinin soluunoton estäjiä. Serotoniiniselektiivisten soluunoton estäjien vaikutukset kohdistuvat vielä selektiivisemmin 5-HT:n soluunottoon (kuva 23-1). Nämä vaikutukset voidaan osoittaa paitsi keskushermostosta, myös esim. sympaattisista hermonpäätteistä. Samalla kun soluunotto estyy, vähenee amiinin aineenvaihdunta (turnover).

Huolimatta monista hypoteesin heikkouksista useimmat tutkijat pitävät soluunoton estoa keskeisenä trisyklisten masennuslääkkeiden ja serotoniinin takaisinoton estäjien vaikutusmekanismin kan-

nalta. Ei kuitenkaan tiedetä, mikä tapahtuma saa viime vaiheessa aikaan antidepressiivisen vaikutuksen. Erittymisen pulmalliseksi on osoittautunut vaikutuksen alkamisessa todetun 2–3 viikon viipymän selittäminen. Ilmeisesti kyseessä on melko mutkikas synapsin seudun reseptorien tasapainottumis- ja vastemekanismi. On myös väitetty, että depressio voitaisiin jakaa ”noradrenaliinidepressioon” ja ”5-HT-depressioon”, jolloin edellisen hoito olisi nortriptyliinityyppinen noradrenaliinin soluuton estäjä ja jälkimmäisen klomipramiinin tyyppinen 5-HT:n soluuton estäjä. Ilmeisesti kuitenkin myös ”selektiiviset” lääkkeet aiheuttavat adaptatiivisia muutoksia usean amiinin aineenvaihdunnassa, mikä on ymmärrettävää välittäjä-aineratojen keskinäisten vuorovaikutusten perusteella.

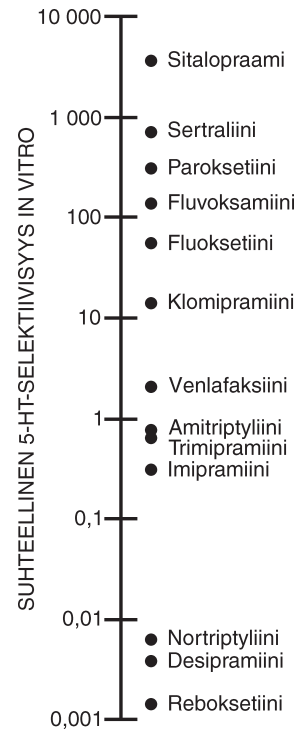
Soluuton eston ohella antidepressiivisen vaikutuksen mekanismiksi on esitetty α -reseptorien salpausta, sekundaarisesti aiheutuvaa β -reseptorien desensitisaatiota, muutoksia serotoniinireseptorien herkkyydessä, aivojen glukokortikoidireseptorien synteysin lisääntymistä ja antikolinergisia vaikutuksia. Toistaiseksi vakuuttavaa näyttöä ei ole mistään uudemmas hypoteesista. Postsynaptisten β -reseptorien herkkyys vähenee lähes kaikkien somaattisten hoitomuotojen (lääkkeet, sähköhoito, unidepriivaatio) jälkeen ja on mielenkiintoinen siksi, että sitä aiheuttavat kokeellisesti myös mianseriini ja muut lääkkeet, jotka eivät hoitoannoksina estä soluuttoa. Tosin näyttää siltä, että uudet serotoniinin takaisinoton estäjät eivät aiheuta β -reseptorien herkkyyden vähenemistä (down-regulation). Antikolinergiset vaikutukset puuttuvat useilta uusilta masennuslääkkeiltä, joten ne eivät ole antidepressiiviselle vaikutukselle välttämättömiä.

Amiinien soluuttoa estävän vaikutuksen lisäksi trisykliset masennuslääkkeet salpaavat hoitoannoksina α -adrenergisiä ja histamiinergisiä reseptoreita sekä muskariinireseptoreita. Näiden epäspesifisten vaikutusten katsotaan lähinnä aiheuttavan haittavaikutuksia.

Farmakokinetiikka

Lipidiliukoisina aineina trisykliset masennuslääkkeet imeytyvät hyvin suun kautta otettuina. Niiden hyötyosuus (kanta-aineen) on siitä huolimatta pieni ja vaihteleva, koska imeytymisvaiheessa tapahtuva alkureitin metabolia muuttaa osan inaktiiviseksi tai aktiiviseksi tuotteiksi ennen aineen pääsyä muualle elimistöön. Vaikeissa depressioissa joskus käytetty infuusio laskimoon voi johtaa nopeutuneeseen lääkevaikutukseen ja vähäisempiin sivuvaikutuksiin. Useimmat trisykliset masennuslääkkeet ovat pitkävaikutteisia; puoliintumisaajat ovat 10–80 tuntia. Tämän vuoksi vakaa taso saavutetaan vasta 1–2 viikossa, mikä saattaa osittain selittää vaikutuksessa todetun viipymän. Lipidiliukoisuuden takia näennäinen jakaantumistilavuus on suuri (10–50 l/kg), ja samasta syystä sekä proteiiniin sitoutumisen takia erittyminen munuaisten kautta kantamuotona on olematonta. Siksi eliminaatio perustuu lähes täysin metaboloitumiseen.

Trisyklisistä masennuslääkkeistä syntyy lähinnä demetyloitumalla ja hydroksyloitumalla lukuisia metaboliitteja; esimerkkejä on kuvassa 23-2. Koska osa on aktiivisia ja usein vaikutuskirjoltaan erilaisia



Kuva 23-1. Serotoniinin soluuton eston suhteellinen selektiivisyys verrattuna noradrenaliinin ottoon eri masennuslääkkeillä.

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

o *metabolian yksilöllisyys*

kuin kanta-aine, on kokonaisvaikutus huonosti pääteltävissä kanta-ai-
neen pitoisuuksista ja sen neurokemiallisista vaikutuksista.

Sekä alkureitin metabolia että myöhempi metabolia vaihtelevat yksilöittäin. Tästä syystä saattaa depressiolääkkeen puoliintumisaika olla hyvin erilainen eri potilailla, ja saman ylläpitoannoksen jälkeen plasman lääkeainepitoisuuksissa on todettu jopa 40-kertaisia eroja.

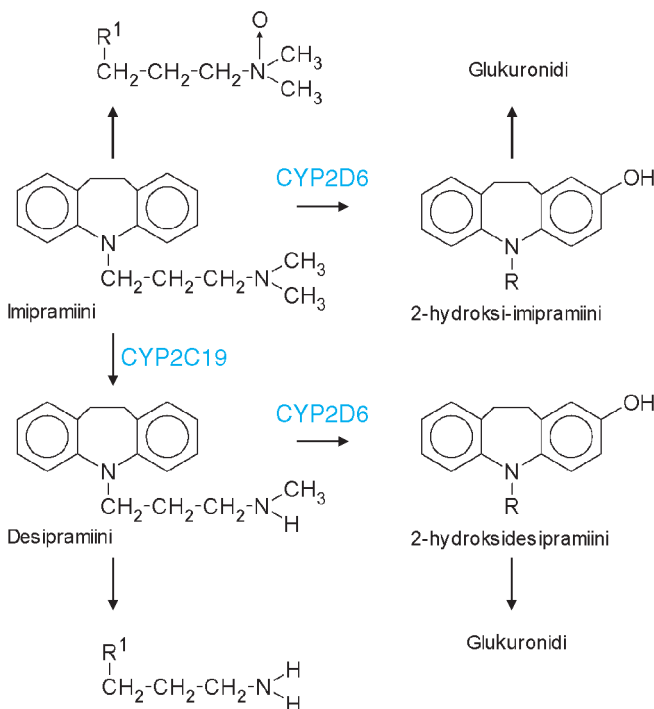
Metaboloitumisaktiivisuus näyttää määräytyvän geneettisesti. Tä-
män takia pitoisuus plasmassa olisi syytä määrittää, mikäli hoitovas-
tetta ei saada 2–3 viikon kuluessa tai mikäli esiintyy vaikeatulkinta-
isia sivuvaikutuksia. Terapeuttisina pitoisuuksina pidetään noin
0,3–0,5 mol/l (100–200 ng/ml), mutta on muistettava, että aktiivi-
set metaboliitit voivat aiheuttaa tässä yksilöllisiä eroja.

o *terapeuttinen ikkuna*

Sekundaarisilla aineilla, kuten nortriptyliinilla, näyttää vaste huo-
nonevan myös pitoisuuden suurentuessa liikaa. Tästä ilmiöstä on
käytetty nimitystä ”terapeuttinen ikkuna”. Amitriptyliinistä ja imi-
pramiinista ei tätä ole kyetty osoittamaan, joten niiden annoksen
suurentamista estävät vain sivuvaikutukset.

• *annostelu*

Suhteellisen pitkä puoliintumisaika tekee mahdolliseksi trisyk-
listen aineiden antamisen kerran vuorokaudessa. Sivuvaikutusten takia
lääke annetaan yleensä illalla, ja keskimääräinen annos on 150
mg amitriptyliinia tai imipramiinia. Mikäli joudutaan käyttämään
suurempaa annosta, on syytä jakaa annos 2–3 erään vuorokaudessa.



Kuva 23-2. Imipramiinin ja desipramiinin
metabolia. R¹ viittaa rengasrakenteiseen
runko-osaan ja R sivuketjuun.

Sivuvaikutukset

Trisyklisten masennuslääkkeiden sivuvaikutukset ovat tavallisia. Tärkeimmät ovat erilaiset keskushermostovaikutukset, muskariini-reseptorisalpauksesta johtuvat antikolinergiset vaikutukset sekä sydänvaikutukset. Joillakin aineilla, kuten doksepiinilla, on myös kohtalaisen voimakas histamiinireseptoreita salpaava vaikutus.

Keskushermoston sivuvaikutuksina ilmenee joskus (etenkin vanhuksilla) liiallista kiihottumista, kuten hypomaniaa tai sekavuutta. Delirium saattaa liittyä antikolinergisiin vaikutuksiin, koska kolinergisia synapseja stimuloiva fysostigmiini saattaa auttaa. Hoidon aikana REM-unen osuus vähenee, ja hoidon päättyessä se voi vastavaikutuksena lisääntyä. Muita keskushermoston sivuvaikutuksia ovat hienojakoinen vapina sekä harvoin esiintyvät parkinsonismi ja konvulsiot.

Trisyklisten masennuslääkkeiden tyypillisin autonominen vaikutus on kolinergisten muskariinireseptorien salpaus. Tämä näkyy pääasiassa epämiellyttävänä sivuoireina, kuten akkommodaatiohäiriönä, suun kuivumisena, sydämen tiheälyöntisyytenä, ummetuksena ja virtsausvaikeuksina. Nämä vaikutukset ovat selvästi voimakkaampia kuin fentiatsiinin johdoksien aiheuttamat, ja ne ovat annoksen suuruudesta riippuvaisia. Muskariinireseptorien salpauksen voimakkuus vaihtelee aineittain. Vaikutus on selvin tertiaarisilla aineilla, etenkin amitriptyliinillä.

Trisykliset masennuslääkkeet vaikuttavat useilla eri tavoilla verenkiertoelimistöön. Sydämeen niillä on kinidiinin kaltainen vaikutus. Ortostaattista hypotensiota, ainakin osin α -reseptorien salpauksen takia, esiintyy etenkin vanhuksilla ja sydän- ja verenkiertoelinten sairauksia potevilla. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Allergian vuoksi syntyviä harvinaisia sivuvaikutuksia ovat mm. ihottumat, obstruktiivinen ikterus ja harvoin agranulosytoosi. Näiden esiintyminen ei ole annoksesta riippuvainen.

- *keskushermosto*
- *autonominen hermosto*
- *verenkiertoelimistö*
- *allergia*

Masennuslääkemyrkytys

Koska depressiopotilaat saattavat yrittää itsemurhaa, on akuutti lääkemyrkytys käytännössä tärkeä tuntee ja kyetä hoitamaan. Trisyklisten masennuslääkkeiden liika-annon oireisiin kuuluu tavallisimmin erilaisia keskushermosto-oireita (uneliaisuus, sekavuus, hallusinaatiot, ataksia, hyperrefleksia sekä eriasteinen tajuttomuus aina koomaan asti, kouristuksia saattaa myös esiintyä) sekä sydänoireita (erilaiset takyarytmiat, johtumishäiriöt). Hoito on pääasiassa oireenmukaista, erityisesti verenkierron ja hengityksen ylläpitoa. Potilas on hoidettava teho-osastolla. Lääkeaineen imeytymisen estäminen maha-suolikanavasta on tärkeää. Antikolinergisen vaikutuksen

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

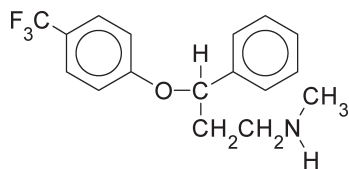
Valmisteita

Clomipraminum, klomipramiini
(Anafranil®)

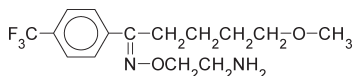
Trimipraminum, trimipramiini
(Surmontil®)

Amitriptylinum, amitriptyliini (Klotriptyl®,
Limbital®, Peritriptyl®, Saroten®, Triptyl®,
yhdistelmissä Klotriptyl®, Limbital®,
Peritriptyl®)

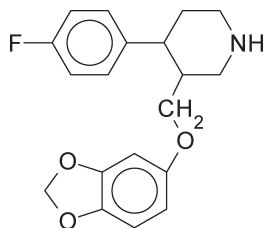
Nortriptylinum, nortriptyliini (Noritren®)
Doxepinum, doksepiini (Doxal®)



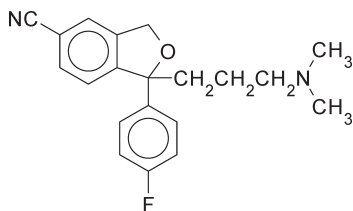
Fluoksetiini



Fluvoksamiini



Paroksetiini



Sitalopraami

- *vaikutusmekanismi*

takia mahan tyhjeneminen on hidasta, ja lääkehiilen antamisesta saattaa olla hyötyä, vaikka lääkkeen ostopäivästä olisi kulunut useita tunteja.

Yhteisvaikutukset

Vaarallinen yhteisvaikutus voi syntyä, kun trisyklisiä masennuslääkkeitä käytetään samaan aikaan epäselektiivisten MAO:n estäjien kanssa. Vaikka MAO-A:n reversiibeli estäjä moklobemidi saattaa olla käytöstä pois jääneitä epäselektiivisiä lääkkeitä jossain määrin turvallisempi, on syytä välttää moklobemidin ja muiden depressiolääkkeiden yhteiskäyttöä. Yhteisvaikutuksia ilmenee myös muiden aminergisiin synapseihin vaikuttavien lääkeaineiden kanssa, mm. sympatomimeettien vaikutukset saattavat tehostua huomattavasti, kun soluunotto on estynyt. Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on melko paljon (ks. serotoniinin takaisinoton estäjät).

Terapeuttinen käyttö ja kliinistä farmakologiaa

Ei ole selvästi osoitettu, että minkään trisyklisen masennuslääkkeen antidepressiivinen teho olisi parempi kuin imipramiinin. Oleellisin ero niiden välillä on sedatiivisen komponentin erilaisuus. Tämän johdosta amitriptyliini ja doksepiini soveltuvat muita paremmin tuskaisen ja levottoman depressiopotilaan hoitoon. Jos taas tarvitaan aktivaatiota, imipramiini johdokset, joissa on sekundaarinen aminoryhmä, saattavat soveltua paremmin. Trisyklisiä masennuslääkkeitä on käytetty myös eräissä vaikeissa ahdistushäiriöissä, etenkin klomipramiinia pakko-oireisessa häiriössä ja paniikkihäiriössä sekä toisaalta mm. kroonisen kivun hoidossa. Imipramiinia käytetään jossakin määrin yökastelun hoitamiseen vaikeissa tapauksissa.

Serotoniinin takaisinoton estäjät

Perustutkimus on viime vuosina tuottanut runsaasti tietoa serotoniinin merkityksestä psykiatristen ja neurologisten häiriöiden taustalla. Kehitteillä on hyvin spesifisiä, serotoniinireseptorien eri alatyyppeihin aivoissa vaikuttavia lääkkeitä. Markkinoille ovat tulleet ns. serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet, joita ovat fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini ja sitalopraami.

Niiden kliiniset vaikutukset perustuvat ensi vaiheessa selektiiviseen serotoniinin takaisinoton estymiseen presynaptisissa hermopäätteissä ja siitä johtuvaan serotoniinipitoisuuden suurenemiseen soluvälitilassa ja reseptoritasolla solukalvoissa (ks. luvut 2 ja 10). Ne eivät vaikuta lainkaan tai vaikuttavat vain erittäin vähän esimerkik-

23. Masennuslääkkeet ja litium

si noradrenaliinin, dopamiinin ja GABAn soluunottoon. Vaikka serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet poikkeavat rakenteeltaan toisistaan, on niissä kliinisesti paljon yhteistä. Vakavan masennustilan hoidossa ne ovat yhtä tehokkaita kuin trisykliset masennuslääkkeet. Sen ohella niillä näyttää olevan käyttöä myös eräiden ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa.

Niillä on tiettyjä etuja trisyklisiin masennuslääkkeisiin verrattuna: ne eivät lihota, eivät yleensä väsytä eivätkä tehosta esimerkiksi alkoholin vaikutuksia. Ne eivät liioin aiheuta antikolinergisia sivuvaikutuksia tai asentohypotensiota. Ne ovat myös vähemmän toksisia liika-annoksina kuin trisykliset masennuslääkkeet.

Kaikkien serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden sivuvaikutukset ovat hyvin samankaltaisia, ja ne liittyvät serotoniinivaikutuksen lisääntymiseen keskushermostossa. Tavallisimmat ongelmat ovat pahoinvointi ja lisääntynyt hikoilu, joita ilmenee yleensä hoidon alkuvaiheessa 20–30 %:lla potilaista. Myös päänsärkyä, vapinaa, seksuaalitoimintojen häiriöitä ja unihäiriöitä esiintyy suhteellisen usein ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Liiallinen serotoniinivaikutus voi johtaa ns. serotoniinioireyhtymään, jonka oireita ovat sekavuus, kiihtyneisyys, takykardia, vatsakrampit, vapina, lihasjäykkyys ja kuumeilu. Oireyhtymää voi esiintyä lähinnä liika-annon yhteydessä tai yhdistettäessä erityyppisiä serotoniinin aineenvaihduntaan vaikuttavia aineita (esim. MAO:n estäjät tai serotoniinin esiasteen l-tryptofaanin runsaaseen nauttimiseen). Toistaiseksi on hyvin vähän tutkimuksia, joissa eri serotoniiniselektiivisiä lääkkeitä olisi verrattu kliinisisä tutkimuksissa toisiinsa. Farmakokineettisiä ominaisuuksia on kuvattu taulukossa 23-2. Fluoksetiinin ja varsinkin sen päämetaboliitin puoliintumisajat plasmassa ovat huomattavan pitkät.

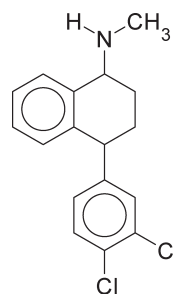
Valmisteita

Citalopramum, sitalopraami (Cipramil®)
Fluoxetinum, fluoksetiini (Fluoxetine Stada®, Fluoxetin Generics®, Fontex®, Seronil®, Seromex®)
Fluvoxaminum, fluvoksamiini (Fontex®)
Paroxetinum, paroksetiini (Seroxat®)
Sertralinum, sertraliini (Zoloft®)

• edut

• *haittavaikutukset*

○ *serotoniinioireyhtymä*



Sertraliini

Taulukko 23-2. Serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden farmakokineettisiä ominaisuuksia.

	Fluoksetiini	Fluvoksamiini	Paroksetiini	Sertraliini	Sitalopraami
Imeytyminen ruoansulatuskanavasta	80 %	≥94 %	≥64 %	≥44 %	n. 100 %
Huippupitoisuuden aika (C_{max})	4–8 h	2–8 h	3–8 h	4–10 h	2–4 h
Hyötyosuus peroraalisesti	n. 70 % ¹	n. 60 % ¹	n. 50 %	–	n. 100 %
Sitoutuminen plasman proteiineihin	94 %	77 %	95 %	99 %	70 %
Aktiivisia metaboliitteja, joilla kliinistä merkitystä	+	–	–	± ²	± ²
Kanta-aineen $T_{1/2}$ plasmassa	2–4 pv	15–22 h	24 h	26 h	33 h

¹ tutkittu koirilla

² kliininen merkitys epätodennäköinen

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

- *metabolia ja interaktiot*

Useiden psyykenlääkkeiden metaboliaan vaikuttavat polymorfiset P450-entsyymit, ja osa potilaista on geneettisesti ns. hitaita metaboloijia (ks. luku 5). CYP2D6-entsyymiä käyttävät metaboliassa tai sen toimintaa estävät useiden trisyklisten masennuslääkkeiden lisäksi ainakin fluoksetiini ja paroksetiini, eräät neuroleptit (mm. perfenatsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini), eräät rytmihäiriölääkkeet ja beetasalpaajat. CYP2D6-entsyymin lisäksi psyykenlääkkeiden metaboliassa on osoitettu merkitystä CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymeillä. Fluvoksamiini ja fluoksetiini estävät useiden CYP-entsyymien toimintaa, jolloin haitallisten lääkeinteraktioiden riski kasvaa. Tämän vuoksi on masennuslääkkeitä määrättäessä tutustuttava huolellisesti potilaan muuhun lääkitykseen ja lääkkeen valmisteyhteenvedossa esitettyihin huomautuksiin interaktioista.

Muut uudemmat masennuslääkkeet

- *tratsodoni ja nefatsodoni*

Valmisteita

Mianseriini hydrokloridit, mianseriinihydrokloridi (Miaxon[®], Tolvon[®])

Trazodonum, tratsodoni (Azona[®])

Mirtazapinum, mirtatsapiini (Remeron[®])

Nefazodonum, nefatsodoni (Nefadar[®])

Reboxetinum, reboksetiini (Edronax[®])

Venlafaxinum, venlafaksiini (Efexor[®])

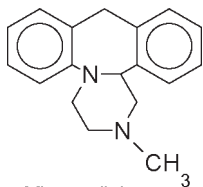
Tratsodoni on rakenteeltaan triatsolopyridiinijohdos. Se estää serotoniinin takaisinottoa presynaptiseen hermosoluun. Lisäksi sillä on α_1 -reseptoreita salpaavia ominaisuuksia ja antihistamiinivaikutuksia. Tratsodonin metaboliitti, m-kloorifenyylipiperatsiini (m-CPP), on toisaalta postsynaptisten serotoniinireseptorien agonisti, jonka on kuvattu olevan mm. anksiogeeninen ihmisessä. Tratsodonin sivuvaikutuksia ovat sedaatio, asentohypotensio, huimaus, päänsärky ja pahoinvointi. Antikolinergisia vaikutuksia ei ole, ja liika-annoksina tratsodoni on trisyklisiä lääkkeitä turvallisempi. Tratsodoni on aiheuttanut harvinaisena sivuvaikutuksena priapismia, ja myös kammiöartryydyden lisääntymistä sydämessä on raportoitu.

Nefatsodoni on tratsodonin johdos, joka estää serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa presynaptiseen soluun ja salpaa lisäksi 5-HT₂-reseptoreita. Sen lisäksi sillä on heikko α_1 -reseptoreita salpaava vaikutus, mutta ei antikolinergisiä tai antihistamiinivaikutuksia. Nefatsodonin ja eräiden sen metaboliittien farmakokinetiikka on epälineaarista, ja siksi niiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta suuremmiksi kuin annoksen suurentamisesta voisi olettaa. Nefatsodoni metaboloituu lähinnä CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta. Nefatsodoni estää heikosti CYP2D6:n toimintaa.

Mianseriini ei ole hoitoannoksina soluunoton estäjä, ja sen vaikutus perustuu keskushermoston presynaptisten α -reseptorien salpaukseen ja serotoniiniaineenvaihdunnan muutoksiin. Se on varsin sedatiivinen. Puoliintumisaika plasmassa on lyhyehkö, noin 10 tuntia. Harvinaisina sivuvaikutuksina esiintyy joskus verimuutoksia ja jopa agranulosytoosia.

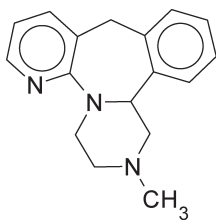
Mirtatsapiini on mianseriinin johdos, joka vaikuttaa mianseriiniä enemmän serotoniinireseptoreihin. Se on 5-HT₁-reseptorien agonisti ja salpaa toisaalta 5-HT₂- ja 5-HT₃-reseptoreita. Lisäksi se salpaa mianseriinin tavoin histamiinireseptoreita. Reseptoriprofiilin

- *nefatsodoni*



Mianseriini

- *mianseriini ja mirtatsapiini*



Mirtatsapiini

23. Masennuslääkkeet ja litium

vuoksi yleisimpiä sivuvaikutuksia ovat liiallinen sedaatio ja painon nousu.

Muita uusia masennuslääkkeitä ovat venlafaksiini ja reboksetiini. Venlafaksiini estää sekä serotoniinin että noradrenaliinin takaisinottoa soluun kuten trisykliset masennuslääkkeet, mutta siltä puuttuvat näiden haitalliset vaikutukset muskariini-, histamiini- ja adrenergisiin reseptoreihin. Reboksetiini on puolestaan selektiivinen noradrenaliinin takaisinoton estäjä.

Myös erällä neurolepteillä on depressiolääkevaikutuksia. Sulpiridin pienet antidepressiiviset ja disinhibitoriset annokset salpaavat presynaptisia dopamiinireseptoreita, ja sitä voidaan käyttää masennuslääkkeenä lievässä ja keskivaikeassa depressiossa. Muista neurolepteistä ainakin flupentiksolilla on pieninä annoksina samankaltainen vaikutus. Suuret annokset salpaavat myös postsynaptisia D₂-reseptoreita, jolloin saadaan aikaan antipsykoottinen vaikutus. Tällöin riski prolaktiinin erityksen lisääntymiseen ja ekstrapyramidaalioireiden esiintymiseen lisääntyy.

Monoamiinioksidaasin estäjät

Monoamiinioksidaasin estäjät eli MAO:n estäjät ovat teoreettisesti hyvin mielenkiintoinen lääkeaineryhmä. Niitä on toksisuuden ja arvaamattomien yhteisvaikutusten takia Suomessa käytetty vain vähän, mutta tilanne on muuttunut, kun on kehitetty selektiivisiä monoamiinioksidaasin estäjiä.

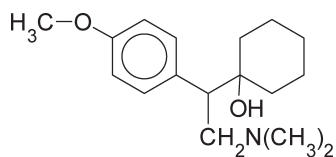
Vaikutusmekanismi

Vaikka MAO:n estäjien ryhmään kuuluu kemiallisesti hyvin kaukana toisistaan olevia aineita, on niiden yhteisenä ominaisuutena monoamiinioksidaasin esto. Tämä tapahtuu paitsi hermopääätteissä myös mm. maksasoluissa. MAO:n estäjät saattavat estää monoamiinioksidaasin ohella myös muita elimistön entsyymejä. Hermopääätteessä MAO:n estyminen aiheuttaa vapaan amiinin pitoisuuden lisääntymisen. Tämä näkyy myös kokonaispitoisuuden lisääntymisenä. Kun transmissioon käytettävissä olevan amiinin määrä lisääntyy, synapsin toiminta tehostuu; tämän vaikutuksen katsotaan olevan aineiden keskeinen vaikutus. Antidepressiivisen vaikutuksen taustalla on ilmeisesti useiden eri välittäjäaineterojen ja reseptorien adaptatiivimuutoksia.

Koska MAO-entsyymi saa aikaan myös ravinnosta saatujen ja ruoansulatuskanavasta imeytyvien amiinien, kuten tyramiinin hajoamista, voi seurata ei-toivottuja vaikutuksia. Elimistössä on kahta muotoa MAO-entsyymiä: suoliston monoamiinioksidaasista on 90

- *venlafaksiini ja reboksetiini*

- *sulpiridi ja flupentiksoli*



Venlafaksiini

Historiaa

Ensimmäinen MAO:n estäjä iproniatsidi oli aluksi kokeiltavana tuberkuloosilääkkeenä. Se on läheistä sukua tuberkuloosin hoidossa edelleen käytettävälle isoniatsidille. Iproniatsidin teho tuberkuloositaattina osoittautui heikoksi. Sen sijaan sen huomattiin aiheuttavan potilaissa psyykkisiä muutoksia, lähes euforiaa. Sitä kokeiltiin lyhyen ajan masennuksen hoidossa, mutta lähinnä maksatoksisuuden takia se jäi pois siitäkin käytöstä. Eri maissa on tuotu markkinoille muita MAO:n estäjiä. Näistä ovat nykyään käytössä lähinnä feneltsiini ja tranyylysyypromiini, joskaan ei Suomessa. Huolellisesti käytettynä ne tulevat edelleen kysymykseen depressiolääkkeiden vaihtoehtoina, mm. sellaisissa kroonisissa depressiutiloissa, joihin liittyy pelkoihin (fobioihin), pakkotiloihin (obsessioihin) tai paniikkihäiriöihin viittaavia piirteitä.

% A-tyyppiä ja maksan entsyymistä 70 % B-tyyppiä. MAO-entsyymin A-muoto vaikuttaa noradrenaliiniin ja serotoniiniin, kun taas B-muoto hajottaa mm. fenyylityyliamiinia ja bentsyyliamiinia. Dopamiini ja tyramiini ovat molempien entsyymin alamuotojen substraatteja. Vanhoille MAO:n estäjille on tyypillistä epäselektiivinen vaikutus sekä A- että B-entsyymimuotoihin. Vanhat MAO:n estäjät sitoutuvat lisäksi pysyvästi kovalenttisiin sidoksiin vaikutuskohtaansa, ja biologinen vaikutus päättyy vasta entsyymin uudistuessa. Näin vaikutus saattaa kestää päivä- tai viikkokausia hoidon päätyttyäkin.

Selektiiviset MAO:n estäjät

Uusista selektiivisistä MAO:n estäjistä ensimmäisenä tuli markkinoille selegiliini, joka vaikuttaa melko selektiivisesti entsyymin B-muotoon. Se sitoutuu pysyvästi entsyymiinsä. Selegiliinin nykyinen käyttöaihe on Parkinsonin tauti (luku 28).

Depression ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa ovat tärkeämpiä uudet selektiivisesti MAO-A-entsyymiä estävät lääkkeet, jotka lisäksi sitoutuvat vaikutuskohtaansa ohimenevästi. Moklobemidi on selektiivisistä MAO-A:n estäjistä käytössä Suomessa. Näiden lääkeaineiden puoliintumisaika plasmassa on yleensä lyhyt, muutamia tunteja, jolloin MAO:n estovaikutus kestää elimistössä vain joitakin tunteja kerrallaan. MAO-A-selektiivisten lääkkeiden turvallisuutta lisää se, että MAO-B-entsyymi jää vapaaksi metaboloimaan elimistöön tulevia ja elimistön omia tyramiinin lailla vaikuttavia amiini johdoksia.

- *kinetiikka*

Moklobemidi imeytyy täydellisesti ruoansulatuskanavasta, mutta alkureitin metabolia vähentää hyötyosuutta keskimäärin 80 %:iin. Proteiineihin sitoutuminen on verrattain vähäistä, noin 50 %, mikä osaltaan vähentää vaaraa yhteisvaikutuksesta muiden lääkkeiden kanssa. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan nopeasti, noin tunnissa, ja lääkkeen puoliintumisaika plasmassa on vain 1–2 tuntia. Moklobemidi metaboloituu lähes täydellisesti maksassa. Metaboliitteja on paljon, mutta nykykäsityksen mukaan vain yhdellä niistä on MAO-A:ta estävää vaikutusta.

- *kliininen käyttö*
 - *sivuvaikutukset*

Moklobemidi on kontrolloiduissa tutkimuksissa ollut tehokas sekä endogeenis- että neuroottistyyppisessä depressiossa. Sivuvaikutukset ovat kliinisissä kokeissa olleet selvästi vähäisempiä kuin trisyklisillä masennuslääkkeillä. Muutamalla prosentilla moklobemidia saaneista potilaista on sivuvaikutuksina esiintynyt lievää verenpaineen laskua ja huimausta sekä myös inihäiriöitä, pahoinvointia ja päänsärkyä, mutta nämä oireet ja tuntemukset eivät ole yleensä olennaisesti poikenneet lumelääkityksen aikaisista tuntemuksista.

Uusilta MAO:n estäjiltä puuttuu sedaatiovaikutus, ja levottomuutta ja sekavuuttakin sekä muita keskushermoston ärtyneisyysoireita voi joskus esiintyä. Moklobemidilääkitys ei aiheuta ruokavaliorajoi-

Valmisteita

Moclobemidum, moklobemidi (Aurorix®)

tuksia, joskin verenpainepotilaita on neuvottu välttämään suuria määriä tyramiinipitoisia ruokia.

Litium

Kevyin alkalimetalli litium on käytössä syklisten esiintyvien mielialahäiriöiden, lähinnä manian, depression ja skitsoaffektiivisen psykoosin hoidossa sekä stabiloivana aineena lähinnä kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanis-depressiivisen mielitautin jatkohoidossa estämässä psykoosivaiheiden uusiutumista.

Litiumin antimaanisen vaikutuksen huomasi ensimmäisenä australialainen psykiatri J. Cade vuonna 1947. Vaikka useita vaikutuksia eri välittäjäaineiden toimintaan aivoissa on kuvattu, litiumin psyykkisiä vaikutusmekanismeja ei tunneta. Hypoteeseja vaikutuksista solukalvojen ionitasapainoon sekä erityisesti vaikutuksista inositoli-fosfolipidien kiertoon solukalvossa on esitetty. Litiumin tiedetään terapeuttisina pitoisuuksina estävän useita solunsisäisiä inositoli-fosfataaseja, mikä johtaa inositoli-fosfolipidikiertokulun häiriytymiseen (ks. kuva 2-14) ja vaikuttaa tähän toisiolähtelijärjestelmään kytkeytyneiden reseptorien kautta välittyvien säätelyjärjestelmien toimintaan. Toisaalta vaikutus heijastuu muihin solunsisäisiin toimintoihin esim. proteiinikinaasi C:n toimintaan, joka puolestaan voi johtaa laajoihin muutoksiin useiden reseptorityyppien aktivaatiota (esim. adenylaattisyklaasiin kytkeytyneet reseptorit) seuraavassa signaalinvälitysprosessissa. Koska litiumin antimaaninen vaikutus ei kliinisesti ilmene välittömästi, vaikutusmekanismiin ilmeisesti liittyy myös toistaiseksi tuntemattomia kompensatio- ja tasapainotusmekanismeja.

Litium eroaa vaikutuksiltaan fentiatsiinin johdoksista siten, ettei sillä ole mainittavia vaikutuksia normaaliin henkilöön. Se ei ole sedatiivinen. Maniassa se sen sijaan vaikuttaa normaalitavasti ja poistaa manialle tyypillisen unettomuuden. Usein litium on tehokas ainoana lääkkeenä käytettäessä, mutta sen lisäksi voidaan käyttää varovasti myös fentiatsiinin tai butyrofenonin johdoksia. Litiumin maksimaalinen antimaaninen vaikutus saavutetaan yleensä muutaman viikon kuluessa. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön jatkohoidossa sitä käytetään estämään sekä maanisia että depressiivisiä vaiheita.

Farmakokinetiikka

Litium imeytyy hyvin ja nopeasti suun kautta annettuna. Sen pitoisuudet plasmassa pienenevät aluksi nopeasti uudelleenjakaantumisen takia, ja tästä johtuu taipumus lyhytkestoisiin suuriin huippupitoisuuksiin seerumissa. Siksi ainetta on annettava lyhyin välein. Käytössä on myös hitaasti hajoavia tabletteja ja kaksikerrostabletteja,

- *vaikutusmekanismi*
 - *inositolifosfolipidit*
- *kliininen vaikutus*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

- *pitoisuuden seuranta*

joilla on pyritty hidastamaan imeytymistä ja estämään suuria huippupitoisuuksia. Litiumin terapeuttinen alue on kapea, ja pitoisuuden mittaaminen seerumista on tärkeää hoidon aikana. Terapeuttiset ja useimmat sivuvaikutukset ovat yhteydessä seerumin lääkeainepitoisuuksiin, vähemmän annokseen. Pitoisuuksien tulisi olla 0,6–1,3 mmol/l mitattuna 12 tuntia viimeisen annoksen jälkeen. Tämä saavutetaan keskimääräisellä annoksella 20–30 mmol/vrk. Koska natriumin tasapaino vaikuttaa litiumin eritykseen, ravinnon tasainen suolamäärä on tärkeä.

Valmisteita

Lithii carbonas, litiumkarbonaatti (Lito®)

Sivuvaikutukset

- *munuainen*
- *kilpirauhanen*
- *muut*
- *toksiset*

Sivuvaikutukset ovat litiumhoidossa yleisiä. Normaaleilla hoitoannoksilla ilmenee jopa yli puolella potilaista virtsanerityksen lisääntymistä erityisesti hoidon alussa (jolloin potilas juo yleensä tavallista enemmän, polydipsia). Tämä johtuu antidiureettisen hormonin vaikutusten heikkenemisestä litiumhoidon aikana. Pitkäaikais- hoidossa litium voi aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä sekä kilpirauhasen vajaatoimintaa. Seerumin lääkeainepitoisuuden ohella on seurattava säännöllisesti munuaisten ja kilpirauhasen toimintaa. Tiatsididiureetit suurentavat litiumpitoisuuksia.

Muita sivuvaikutuksia ovat painon lisääntyminen, pahoinvointi, ripuli sekä erilaiset keskushermosto-oireet (esim. hienojakoinen vapina, väsymys, lihasheikkous, koordinaatio- ja muistihäiriöt). Litiumilla voi myös olla teratogeenisiä vaikutuksia.

Liian suurten annosten aiheuttamat toksiset vaikutukset ovat lähinnä keskushermosto- ja munuaisperäisiä: niitä ovat uneliaisuus, sekavuus, ataksia, tajunnan häiriöt, kouristukset ja kooma. Suuret annokset voivat johtaa jopa anuriaan.

Valproaatti ja karbamatsepiini

Epilepsialääkkeinä tunnettuja valproaattia ja karbamatsepiinia (luku 27) käytetään nykyään myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa, etenkin silloin, kun litium ei jostain syystä ole potilaalle sopiva lääke.

Erkka Syvälahti ja Jarmo Hietala