

Skitsofrenian lääkehoito

Lähde: *Drug treatments for schizophrenia*. Effective Health Care, December 1999;5(6). The University of York, NHS Centre for Reviews and Dissemination and The Royal Society of Medicine Press, UK.

Suomeksi toimittanut Martti Teikari. Syyskuu 2000.

- [Skitsofrenian lääkehoidot](#)
- [Tyypilliset antipsykoottiset lääkkeet](#)
- [Klotsapiini ja muut vähemmän tyypilliset antipsykoottiset lääkkeet](#)
- [Uudet epätyypilliset antipsykoottiset lääkkeaineet](#)
- [Depot-valmisteet](#)
- [Akuutit tilanteet](#)
- [Liitännäishoidot](#)
- [Kustannus-vaikuttavuus](#)
- [Johtopäätöksiä](#)

Skitsofrenia on yksi yleisimmistä vakavista mielisairauksista. Sen ilmaantuvuus on suhteellisen vakio kaikkialla maailmassa. Riippumatta kulttuurista, sosiaaliluokasta tai etnisestä alkuperästä 0,5-1,5 % väestöstä sairastuu jossain elämänsä vaiheessa skitsofreniaan. Neljänneksellä potilaista sairaus paranee eikä uusiudu. Toisella neljänneksellä sairaus jää pysyväksi. Lopuilla 50 %:lla sairausjaksot toistuvat, mutta välissä on pitkiä suhteellisen oireettomia jaksoja.

Skitsofrenia-diagnoosin piiriin kuuluu joukko sairaustiloja, jotka vaikuttavat kieleen, toiminnan järjestäytyneisyyteen, tunne-elämään, havaitsemiseen ja liikkeisiin. Oireet jaetaan usein "positiivisiin" ja "negatiivisiin". Positiivisiin oireisiin kuuluvat harhaluulot (deluusiot), harha-aistimukset (hallusinaatiot), ajatushäiriöt sekä katatoniset liikkeet, tyypillisimpänä skitsofrenialle ominainen lihasjäykkyystila. Negatiivisia oireita ovat tunne-elämän latistuminen, kommunikointivaikeudet, motivaation puute ja kyvyttömyys huolehtia päivittäisistä toimista. Positiiviset oireet liittyvät usein akuutteihin psykoottisiin sairausjaksoihin, negatiiviset taas tyypillisesti sairauden pidempiaikaiseen perustilaan. Negatiivisia oireita, kuten innostuksen tai tunnevasteen puutetta, apatiaa ja sosiaalista eristäytymistä korostavat edelleen lääkkeiden sivuvaikutukset, taloudelliset vaikeudet, sosiaalinen leimautuminen, masennus, ahdistuneisuus ja päihteiden käyttö.

Tähän katsaukseen on koottu skitsofrenian lääkehoitoja koskeva tieteellinen näyttö. Katsaus perustuu Cochrane-yhteistyön skitsofrenia-ryhmän tuottamiin systemaattisiin kirjallisuuskatsauksiin. Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset skitsofrenian lääkehoidoista ovat usein heikkolaatuisia: hoitotulosten kirjaaminen on vaikeaa, tutkimukset ovat keskimäärin pieniä ja lyhytkestoisia, tutkimuksista poisjäänti on yleistä, ja tulosten kliininen käyttöarvo jää usein vähäiseksi. Yksittäisten tutkimusten puutteita voidaan jossain määrin korjata systemaattisia katsauksia tehtäessä, mutta ilman suuria, hyvin tehtyjä ja kliinisesti käyttökelpoisia tutkimuksia luotettavien johtopäätösten teko on rajoitettua.

Skitsofrenian lääkehoidot

Skitsofrenian lääkehoidon kulmakiven muodostavat mielisairauksien (psykoosien) hoitoon tarkoitetut ns. antipsykoottiset lääkeaineet eli antipsykootit. Niiden vaikutus perustuu todennäköisimmin spesifisten reseptoreiden salpaukseen keskushermostossa, ei pelkkään yleiseen rauhoittavaan vaikutukseen. Antipsykoottien käyttöönotto 1950-luvulla merkitsi vallankumousta skitsofrenian hoidossa.

Tyypilliset antipsykoottiset lääkkeet

Ensimmäisiä ns. perinteisiä tai tyypillisiä antipsykootteja olivat *klooripromatsiini* ja *haloperidoli*. Lumekontrolloiduilla tutkimuksilla on vahvistettu, että klooripromatsiini lievittää tehokkaasti skitsofrenian positiivisia oireita sekä välittömästi että lyhyellä ja keskipitkällä aikavälillä. Tätä tukee myös käytännön kliininen kokemus. Haloperidolin ja lumelääkkeen vertailusta ei ole julkaistu kvantitatiivisia katsauksia, mutta kliinisten hoitotulosten perusteella haloperidolin teho ei näytä merkitsevästi poikkeavan klooripromatsiinista.

Perinteiset antipsykootit aiheuttavat kuitenkin yleisesti hankalia sivuvaikutuksia: väsymystä, suun kuivumista, näköhäiriöitä, ummetusta, impotenssia ja huimausta sekä liikkeisiin liittyviä eli motorisia sivuvaikutuksia, jotka muistuttavat Parkinsonin taudin oireita (ilmeettömät kasvot, laahaava käynti, liikkumisen rajoittuminen, vapina).

20-75 %:lla perinteisten antipsykoottien käyttäjistä ilmenee ns. akatisiaa eli motorista levottomuutta, joka ilmenee mm. kyvyttömyytenä pysytellä paikoillaan. Yli 20 %:lle potilaista, jotka käyttävät näitä lääkkeitä säännöllisesti pidempään kuin kolme kuukautta, ilmaantuu erityisen vakava liikehäiriön muoto, ns. tardiivi dyskinesia, johon liittyy epätavallisia, toistuvia, tahattomia liikkeitä varsinkin suun ympärillä ja kasvoilla. Tämä liikehäiriö ei välttämättä häviä, vaikka antipsykoottisen lääkkeen käyttö lopetetaan tai annosta alennetaan.

Klotsapiini ja muut vähemmän tyypilliset antipsykoottiset lääkkeet

Klotsapiini kehitettiin alun perin 1970-luvulla, mutta se jäi sivuvaikutustensa vuoksi sittemmin syrjään. Kun klotsapiini tuli uudelleen yleiseen käyttöön runsaat kymmenen vuotta sitten, muita vanhoja lääkkeitä alettiin kutsua "tyypillisiksi" juuri motoristen sivuvaikutusten yleisyyden perusteella, koska klotsapiinilla näitä sivuvaikutuksia ilmeni eläinkokeissa vähemmän. Antipsykoottien sivuvaikutusprofiilit eivät kuitenkaan ole todellisuudessa näin kaksijakoisia, vaan kyseessä on jatkumo, ja jotkin vanhemmat lääkkeet voivat sivuvaikutuskirjoltaan muistuttaa uusia "epätyypillisiä" antipsykootteja.

Klotsapiini on osoittautunut tehokkaaksi antipsykootiksi, jolla on myös rauhoittavaa vaikutusta. Sen käyttö on yleistynyt erityisesti potilailla, joiden skitsofrenia ei ole reagoanut muuhun lääkehoitoon. Vakavana sivuvaikutuksena on 0,5-2 %:lla käyttäjistä ilmennyt äkillistä veren valkosolujen vähenemistä. Tämän vuoksi klotsapiinin käyttö vaatii säännöllistä verenkuvan seuranta. Tuoreet tiedot viittaavat siihen, että klotsapiinin käyttöön voi liittyä fyysisesti terveillä nuorilla aikuisilla sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänlihassairaus (kardiomyopatia). Nämä tiedot vaativat klotsapiinin käytön uudelleenarviointia.

Katsaus luokittelee joukon antipsykootteja "vähemmän tyypillisten" ryhmään. Tämä tarkoittaa, että niiden vaikutustapa aivojen reseptoritasolla poikkeaa jonkin verran perinteisistä antipsykootteista.

Sulpiridista on julkaistu vain vähän tutkimuksia, mutta sillä näyttäisi olevan hyvä antipsykootin teho ja se aiheuttaa vähemmän motorisia sivuvaikutuksia kuin perinteiset lääkeaineet. **Tioridatsiini** on vanha lääke, jonka reseptoripausprofiili on epätyypillinen. Sen vaikuttavuudesta on tekeillä systemaattinen katsaus.

Katsaukseen on otettu mukaan myös **loksapiini** ja **pimotsidi**, jotka eivät ole markkinoilla Suomessa. Loksapiinin vaikutus ei poikkea merkittävästi tyypillisistä antipsykootteista, mutta akuutissa tilanteessa sillä saattaa olla parempi rauhoittava vaikutus. Pimotsidia on markkinoitu erityisen sopivana tiettyihin skitsofrenian erikoistyyppeihin, mutta tällaisista erityisominaisuuksista ei ole tutkimusnäyttöä. Asianmukaisesti annosteltuna sillä on kuitenkin hyvä antipsykootin teho keskipitkällä ja pitkällä aikavälillä, ja sen sivuvaikutusprofiili voi tietyissä tilanteissa olla perinteisiä lääkkeitä edullisempi varsinkin potilailla, joilla väsyttävä vaikutus ei ole toivottavaa. Ennen pimotsidi-hoidon aloittamista suositellaan sydänsähkökäyrän tutkimista ja myöhemmin vuosittaista kontrollointia.

Uudet epätyypilliset antipsykoottiset lääkeaineet

Uusista epätyypillisistä skitsofrenian lääkkeitä yleisimmin käytettyjä ovat **risperidoni** ja **olantsapiini**. Näitä lääkkeitä markkinoidaan parhaillaan voimallisesti, vaikka niitä koskeva

tutkimusnäyttö on toistaiseksi hyvin rajoittunutta. Molemmilla yhdisteillä on raportoitu parempi kliininen teho kuin perinteisillä antipsykooteilla. Lääkityksestä luopuminen on ollut vähäisempää, samoin kuin motoriset sivuvaikutukset ja lääkkeen aiheuttama väsymys. Lääkehoidon keskeyttäminen on tutkimuksissa ollut kuitenkin edelleen yleistä (olantsapiinilla 42 % keskeyttäneitä kahdeksassa viikossa, risperidonilla 30 % kymmenessä viikossa).

Olantsapiinia ja risperidonia koskevissa tutkimuksissa on parantumisen mittaamisessa käytetty asteikkoja ja kyselyitä, joita on vaikea soveltaa tutkimusasetelmien ulkopuolella, jokapäiväisessä kliinisessä käytännössä. Vertailulääkkeenä on useimmin käytetty haloperidolia korkein annoksin, mikä on voinut keinotekoisesti nostaa sivuvaikutusten määrää vertailuryhmässä. On myös näyttöä raportointiharhasta, eli epäedulliset tulokset on raportoitu huonosti tai niitä ei ole mainittu lainkaan.

Joissakin pienissä tutkimuksissa on verrattu olantsapiinia ja risperidonia klotsapiiniin potilailla, joiden sairaus reagoi huonosti hoitoon. Lääkkeiden kliinisessä tehossa ei ole havaittu eroa. Vertailu vaatii kuitenkin lisätutkimuksia, joiden on oltava riittävän suuria, jotta tehojen yhdenvertaisuudesta voitaisiin tehdä varmempia johtopäätöksiä.

Amisulpridi on uusi lääke, joka on kemiallisesti hyvin samankaltainen kuin vanhempi ja halvempi sulpiridi. Tutkimusten mukaan se on tehokas ja sillä on vähemmän sivuvaikutuksia ja hoidon keskeytyksiä kuin perinteisillä antipsykooteilla. Tutkimuksissa on saatu jossain määrin tukea väitteelle, että amisulpridi tehoaa erityisesti skitsofrenian negatiivisiin oireisiin.

Sertindoli, joka tuli käyttöön 90-luvun puolivälin jälkeen, on rakenteellisesti samankaltainen kuin klotsapiini. Sillä ei ole osoitettu olevan erityisiä etuja klotsapiiniin verrattuna. Lääkkeen myyntilupa on sittemmin väliaikaisesti peruutettu (Suomessa 15.1.1999 alkaen), koska lääkkeen käytön yhteydessä on raportoitu rytmihäiriöitä ja äkillisiä sydänkuolemia.

Muita uusia lupaavia epätyypillisiä antipsykoottisia lääkkeitä ovat **ketiapiini**, **tsotepiini** ja **siprasidoni**. Niillä on kuvattu olevan vähintään yhtä hyvä antipsykoottinen teho kuin perinteisillä antipsykooteilla, mutta vähemmän mm. motorisia sivuvaikutuksia. Ketiapiinitutkimuksessa on hoidon keskeyttäneitä ollut ensimmäisten viikkojen aikana kuitenkin yli 50 %, mikä tekee tulokset lähes mahdottomiksi tulkita. Siprasidonin teho vertautuu haloperidoliin, ja tutkimuksista poisjäänti on ollut vain 25 %:n luokkaa. Lääkkeen myyntilupaprosessi on käynnissä EU:ssa ja Yhdysvalloissa.

Depot-valmisteet

Säännöllisen lääkkeenoton varmistaminen on ongelmallista millä tahansa pitkäaikaiseen käyttöön tarkoitettulla lääkkeellä. Skitsofrenian hoitoon on kehitetty pistoksina annettavia depot-valmisteita, jotka vapauttavat lääkeainetta hitaasti viikkojen tai kuukausien kuluessa. Depot-valmisteista on julkaistu lukuisia tutkimuksia, mutta niiden perusteella tehdyissä systemaattisissa katsauksissa on raportoitu korkeintaan vain vähän eroa hoitotuloksissa depot-valmisteiden ja suun kautta otettavien lääkkeiden välillä. Erojen vähäisyys johtuu todennäköisesti siitä, että tutkimuksiin on valikoitunut potilaita, jotka lähtökohtaisesti ovat olleet suhteellisen myöntyväisiä lääkehoidon suhteen, mikä tekee

tuloksista huonosti yleistettäviä. Kliinisessä arjessa depot-valmisteista voi kuitenkin olla paljon hyötyä potilailla, joita tuskin olisi saatu mukaan satunnaistettuun kokeeseen.

Akuutit tilanteet

Skitsofreniaa sairastavan henkilön akuutin sekavuustilan hoito edellyttää monenlaisia taitoja ja usein myös lääkkeiden käyttöä. Tähän on olemassa useita tapoja, kuten antipsykoottisen lääkkeen yhdistäminen rauhoittavaan bentsodiatsepiini-valmisteseen. Akuutin vaiheen rauhoituksessa on tutkittu myös *tsuklopentiksoliaasetta* lyhytvaikutteisena depot-valmisteena. Systemaattisen katsauksen perusteella tsuklopentiksoliaasetti ei ole perinteisiä psykoosin hoitolinjoja tehokkaampi aggressiivisen tai järjestäytymättömän käyttäytymisen kontrolloinnissa, akuuttien psykoottisten oireiden lievittämisessä tai sivuvaikutusten rajoittamisessa. Yleisesti käytetyt haloperidoli ja muut halvemmat valmisteet tarjoavat edelleen käyttökelpoisen vaihtoehdon akuuteissa tilanteissa.

Liitännäishoidot

Skitsofrenian lääkehoidon tulokset jäävät usein vaillinaisiksi: potilaalle saattaa edelleen jäädä hankalia oireita tai sivuvaikutukset estävät optimaalisen hoitotuloksen saavuttamisen. Tavanomaisen lääkehoidon tehoa on pyritty parantamaan ns. liitännäishoidoilla, joissa antipsykoottisen lääkkeen rinnalle liitetään kokonaan toisen lääkeryhmän lääkeaine. Beetasalpaajien liitännäiskäyttöä koskevat tutkimukset ovat kaikki niin pieniä, että vain erittäin huomattava vaikutus olisi teoreettisestikaan ollut mahdollista saada niillä esiin. Tulokset eivät sen paremmin tue kuin kumoa beetasalpaajien käyttöä antipsykoottisen lääkehoidon täydentäjänä. Karbamatsepiinin käyttöä liitännäishoitona on tutkittu eniten. Sen hyödyllisyydestä on jonkin verran viitteitä, mutta ei kiistatonta näyttöä. Alustavat tulokset kalaöljyn sisältämästä eikosapentaeni (EPA)-rasvahaposta skitsofrenian liitännäishoitona ovat lupaavia, ja aiheesta on käynnissä useita tutkimuksia.

Kustannus-vaikuttavuus

Isossa-Britanniassa on arvioitu, että maan vuosittainen lääkebudjetti kasvaisi jopa 210 miljoonalla punnalla eli runsaalla kahdella miljardilla markalla, jos skitsofrenian hoidon ensisijaislääkkeinä käytettäisiin kaikilla potilailla uusia epätyypillisiä antipsykootteja. Tosin lääkekustannukset muodostavat vain pienen osan skitsofrenian hoidon kokonaiskustannuksista. Julkaistujen taloudellisten arviointien perusteella kokonaiskustannuksissa voitaisiin saada aikaan nettosäästöä klotsapiinilla, risperidonilla ja jossain määrin olantsapiinilla. Tutkimukset, joihin nämä arviot perustuvat, ovat kuitenkin olleet kooltaan pieniä ja menetelmiltään rajoitettuja, joten tulosten ulottaminen toisenlaisiin aikajänteisiin, hoitoympäristöihin ja potilasjoukkoihin on kyseenalaista. Kustannus-vaikuttavuutta koskevan tutkimusnäytön määrä ja laatu on kaiken kaikkiaan riittämätön,

jotta sen perusteella olisi mahdollista tehdä käytännön johtopäätöksiä.

Johtopäätöksiä

- Klooripromatsiinin antipsykoottinen teho on kiistaton, ja vaikutuksen on osoitettu säilyvän jatkuvassa käytössä ainakin vuoden. Lääkkeellä yleisesti ilmenevät motoriset sivuvaikutukset kuitenkin haittaavat potilaan jokapäiväistä elämää ja ympäristöön sopeutumista.
- Eräistä uudemmissa lääkkeistä, kuten pimotsidista ja sulpiridista, on niukasti nykypäivän vaatimukset täyttävää tutkimustietoa, mutta ne aiheuttavat vähemmän sivuvaikutuksia kuin perinteiset klooripromatsiini ja haloperidoli.
- Klotsapiinin käyttö on ollut perusteltua potilailla, joiden sairaus ei ole reagoinut muihin antipsykoottisiin lääkkeisiin. Käytön aikana ilmenneet, mahdollisesti hengenvaaralliset sydänlihassairaudet herättävät kuitenkin huolta.
- Uudet lääkkeet, kuten amisulpridi, olantsapiini, ketiapiini, risperidoni, siprasidoni ja tsotepiini, merkitsevät hienosäätöä, mutta eivät vallankumousta skitsofrenian hoidossa. Vähäisemmät sivuvaikutukset tekevät niistä paremmin siedettyjä kuin perinteisistä antipsykooteista.
- Uusista lääkkeistä esitetyt väitteet on osoitettava paikkansapitäviksi. Niitä koskevien tutkimustulosten soveltaminen jokapäiväiseen käytäntöön on usein ongelmallista. Tutkimusten suuret keskeytysluvut herättävät epäilyjä tulosten merkitsevyydestä. Suurin osa tutkimuksista on tehty tahoilla, joilla on selvät taloudelliset intressit tulosten suhteen.
- Uudet antipsykoottiset lääkkeet ovat kalliita. Suorien lääkekustannusten nousun on esitetty korvautuvan sairaalahoidon ja epäsuorien kustannusten vähenemisellä, mutta näiden väitteiden perustana oleva tutkimustieto ei ole laajasti yleistettävissä.
- Skitsofrenian lääkehoidoista tarvitaan laajoja pitkäaikaisia satunnaistettuja hoitokokeita, joissa käytetyt tulostimet ovat käytännönläheisiä ja tuttuja skitsofreniapotilaiden parissa työskenteleville terveydenhuollon ammattilaisille.

Taulukko 1. Katsauksessa tarkasteltujen antipsykoottisten lääkeaineiden luokittelu ja kauppanimet Suomessa (Pharmaca Fennica 2000; kaikkia Suomessa myytäviä skitsofrenian lääkkeitä ei ole käsitelty katsauksessa).

Luokittelu	Lääkeaine	Kaupp nimi Suomessa
<i>Tyypilliset</i>	klooripromatsiini	Klorproman®
	trifluoperatsiini*	-
	flufenatsiini	Pacinol®, Siqualone®
	haloperidoli	Serenase®
	flupentiksoli	Fluanxol®

	tsuklopentiksoli	Cisordinol®
	perfenatsiini	Peratsin®, Pertriptyl®**
<i>Vähemmän tyypilliset</i>	tioridatsiini	Melleril®, Orsanil®
	pimotsidi*	-
	loksapiini*	-
	sulpiridi	Suprium®
	oksipertiini*	-
	amisulpridi*	-
<i>Epätyypilliset</i>	tsotepiini*	-
	olantsapiini	Zyprexa®
	risperidoni	Risperdal®
	klotsapiini	Clozapine®, Froidir®, Leponex®
	ketiapiini	Seroquel®
	siprasidoni	[Zeldox®, tulossa markkinoille]

* ei markkinoilla Suomessa

** yhdistelmävalmisteissa

Alkuperäinen julkaisu:

Drug treatments for schizophrenia. Effective Health Care, December 1999;5(6). The University of York, NHS Centre for Reviews and Dissemination and The Royal Society of Medicine Press, UK.

Julkaisu on luettavissa internetissä: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehcb.htm>.

Tilaus: Subscriptions Department, Royal Society of Medicine Press, PO Box 9002, London W1A 0ZA, UK. Email: zoe.tyrrell@roysocmed.ac.uk

Seloste -sarjassa on ilmestynyt:

4/2000: Skitsofrenian lääkehoito

3/2000: Virtsainkontinenssin hoito

2/2000: Potilaan ennusteen arviointi akuutin sepelvaltimotautitapahtuman yhteydessä
1/2000: Diabeteksen komplikaatiot: retinopatian seulonta ja jalkahaavaumien hoito
2/1999: Sappikivitaudin hoito
1/1999: Rutiininomainen kaikututkimus raskauden aikana
4/1998: Tupakkavieroituksen menetelmät
3/1998: Reumasairauksien kirurginen hoito
2/1998: Sairauksien ehkäisy antioksidanteilla
1/1998: Sydän- ja verisuonitautien ennaltaehkäisy väestöön kohdistuvilla ohjelmilla
2/1997: Neuroleptihoito
1/1997: Estrogeenihoito
2/1996: Syövän sädehoito
1/1996: Luun tiheyden mittaaminen
1/1995: Eturauhassyövän joukkoseulonta

Selosteita voi [tilata](#) maksutta toimistostamme ja ne ovat luettavissa myös Internetissä: <http://www2.stakes.fi/finohta/>

[Copyright](#) © 2000 FinOHTA / STAKES. All rights reserved.