

Frej Fyhrquist

LKT, sisätautien erikoislääkäri,
emeritusprofessori

Outi Saijonmaa

FT, dosentti
Lääketieteellinen Tutkimuslaitos
Minerva, Biomedicum U2,
ja HYKS, sisätautien toimiala,
Helsinki



Telomeerit ovat kromosomien päitä suojaavia rakenteita, jotka koostuvat toistuvista, lyhyistä DNA-sekvensseistä ja niihin liittyvistä proteiineista. Telomeerit lyhenevät solun jakautuessa, ja kun ne saavuttavat kriittisen pituuden, solu menettää jakautumiskykynsä. Kantasolujen ja useimpien syöpäsolujen telomeerit eivät juuri lyhene. Eräissä monogeenisissä taudeissa ja ikääntymiseen liittyvissä polygeenisissä taudeissa telomeerit lyhenevät normaalia nopeammin. Telomeerien lyhenemistä edistäviä tekijöitä ovat solujen jakautumisen lisäksi inflammaatio, »oksidatiivinen stressi», miessukupuoli, tupakointi ja ylipaino. Elämän stressitilanteet saattavat myös lyhentää telomeerejä. Antioksidantit ja estrogeeni puolestaan hidastavat telomeerien lyhenemistä. Telomeerien lyheneminen liittyy ikääntymiseen ja siihen liittyviin tauteihin, mutta vielä ei tiedetä, missä määrin kyseessä on syy, seuraus tai molemmat.

Telomeerit ja ikääntymiseen liittyvät sairaudet

Sana telomeeri tulee kreikan sanoista ”telos” (pääte) ja ”meros” (osa). Kromosomien päissä sijaitsevien telomeerien lyheneminen liittyy normaaliin ikääntymiseen kun taas nopeutunut lyheneminen ennaikaiseen vanhenemiseen. Näin ollen telomeerien lyhenemistä voitaneen pitää ikääntymisen biomarkerina (1–3). Telomeerien lyhetessä solujakautumisten myötä kriittiseen pisteeseen solut menettävät jakautumiskykynsä. Esimerkiksi ihmisen fibroblastit pystyvät jakautumaan solujelmässä 50–60 kertaa (4). Syöpäsolujen telomeerit eivät yleensä lyhene ja ne ovat viljelyssä periaatteessa kuolematomia. Telomeerien lyhenemistä voidaan pitää eräänlaisena suojana malignisoitumista vastaan.

Telomeerien rakenne ja toiminta

Telomeerit ovat eukaryoottisten kromosomien päitä suojaavia rakenteita, jotka koostuvat lyhyistä DNA-toistojaksoista (nisäkkäillä TTAGGG) (kuva 1). Koska DNA-polymeraasi ei kykene monistamaan DNA-juosteen 3'-päättä, suojaavat telomeerit toiminnallista DNA:ta ja mahdollistavat sen täydellisen replikaation (5–7). Telomeerien lyheneminen solujakojen myötä johtaa lopulta solun jakautumuskäytömyyteen, senesenssiin ja lopulta solukuolemaan (apoptoosi). Osa ikääntyneistä (senescent) soluista säilyy metabolisesti aktiivisina ylläpitäen

kudoksissa tulehdustilaa ja oksidatiivista stressiä erittämällä sytokiinejä, entsyymejä ja kasvutekijöitä (8). Tämä edistää ateroskleroosia ja verisuonten seinämien ikääntymistä.

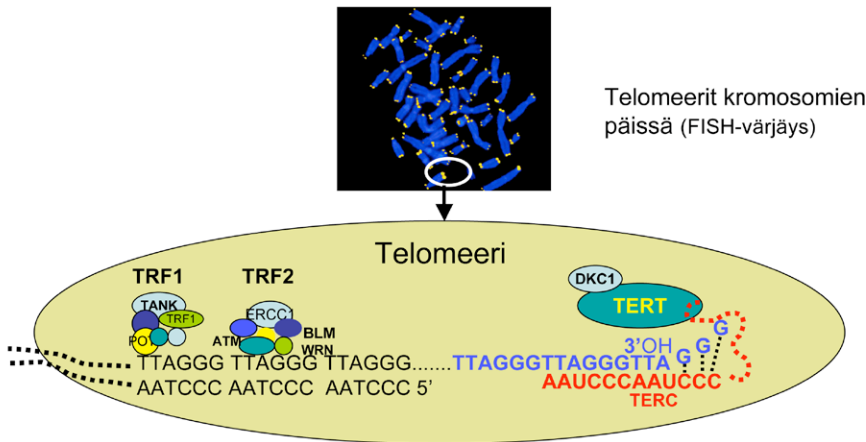
Telomeereihin liittyy proteiineja, jotka toimivat päätesilmukan (ns. T-loopin) suojana ja välittävät telomeerien ja genomien välisiä signaaleja (Kuva 1). Tärkeimmät näistä ovat TRF1- ja TRF2-kompleksit, joihin liittyy joukko telomeerin säätelyyn ja DNA-vaurioiden korjaamiseen osallistuvia proteiineja. Niiden mutaatioihin liittyvät esimerkiksi ennaikainen ikääntyminen ja eräät tuumorit (7,8).

Telomeraasientsyymi (TERT) suojaaa telomeerejä (6,7) rakentamalla DNA-juostetta RNA-mallin (TERC) mukaan. Somaattisissa soluissa telomeraasiaktiivisuus on vähäistä, mutta kantasoluissa telomeraasi on aktiivinen kuten myös useimmissa syöpäsoluissa, joten solut pysyvät ”kuolematomina”. Telomeerien rakenne (TTAGGG) on säilynyt evoluutiossa (5,6), mutta niiden lyhenemisnopeus vaihtelee eri eliölajeilla eliniän mukaan. Telomeerien pituus mitataan yleensä veren leukosyyteistä. Tulos korreloi hyvin saman yksilön muiden kudosten telomeeripituuksiin (9).

Telomeerien pituuden säätely

Ikä ja sukupuoli. Telomeerit ovat pisimmillään vastasyntyneillä, yhtä pitkiä tytöillä ja pojilla, ja lyhenevät solujen

Kuva 1. Telomeerien sijainti kromosomien päissä, telomeerin rakenne ja siihen liittyvät tärkeimmät proteiinit. Telomeerissa on kaksijuosteinen toistojakso TTAGGG (musta) ja yksijuosteinen päätesilmukka (sininen lyhyt suora), jonka 3'OH-päähän telomeraasi (TERT) liittää RNA-templaatin (TERC) mukaisesti vastaavat emäkset (kuvassa GGG katkoviivoilla). TRF1- ja TRF2-proteiinikompleksit liittyvät telomeeriin. Uudelleenjulkaistaan artikkelista Fyhrquist F, Saijonmaa O: Telomeerit ja vanheneminen, Duodecim 2007;123:1963-71.



näköisesti liittyen inflammaatioon ja oksidatiiviseen stressiin. Ylipainoon ja insuliiniresistenssiin (13,14) samoin kuin metaboliseen oireyhtymään (15) on ilmoitettu liittyvän nopeutunut telomeerien lyheneminen. Lisäksi alkoholin suurkuluttajilla on todettu lyhyet telomeerit (16). Psykkiseen stressiin on raportoitu liittyvän telomeerien kiihtynyt lyheneminen (17). Krooniseen inflammaatioon liittyy telomeerien nopeutunut lyheneminen, ennenaikainen ikääntyminen ja lisääntynyt sairastuvuus (18) Toisaalta terveiden elintapojen noudattaminen ja liikunnan lisääminen näyttävät vaikuttavan telomeerejä pidentävästi (19).

Hormonit ja lääkkeet. Estrogeenin on todettu lisäävän telomeraasin aktiivisuutta ja näin hidastavan telomeerien lyhenemistä (20). Statiinien on todettu suojaavan telomeereja endoteelisoluissa (21), mutta tämän ilmiön mahdollinen kliininen merkitys on tuntematon. Runsaan C- ja D-vitamiinin (22) sekä omega-3-rasvahappojen (23) saannin on raportoitu liittyvän pitkiin telomeereihin.

Sairaudet ja telomeerien pituus
Monogeeniset sairaudet ja Downin oireyhtymä. Eräissä monogeenisissä taudeissa ja kromosomipoikkemissa on todettu ennenaikainen ikääntyminen ja telomeerien nopea lyheneminen (taulukko 2). Esimerkiksi Wernerin oireyhtymään, joka johtuu WRN-geenin mutaatiosta, liittyy telomeerien nopeutunut lyheneminen (24) ja kudosten ennenaikainen ikääntyminen. Kliinisiin oireisiin, jotka ilmenevät jo teini-ikässä, kuuluvat ennenaikainen harmaantuminen, ateroskleroosi ja tiettyjen syöpälajien normaalia yleisempi esiintyminen. Bloomin oireyhtymään, joka johtuu BLM-helikaasin mutaatiosta, liittyy myös telomeerien toimintahäiriö ja

Taulukko 1. Telomeerien pituuteen liittyviä tekijöitä

- Fysiologiset (endogeeniset) tekijät
 - Lyhenemistä nopeuttavat
 - Geenit (esim. progeria)
 - Ikä
 - Sukupuoli (miehillä lyhyemmät telomeerit)
 - Oksidatiivinen stressi
 - Inflammaatio
 - Lyhenemistä hidastavat
 - Telomeraasi
 - Estrogeeni
 - Antioksidantit
 - Geenit (esim. sirtuin-1)
- Ympäristö ja elintavat
 - Lyhenemistä nopeuttavat
 - UV-säteily
 - Tupakointi
 - Ylipaino
 - Psyykkinen stressi
 - Telomeraasin estäjät (esim. eräät syöpälääkkeet)
 - Lyhenemistä hidastavat
 - Ravinnon antioksidantit (esim. C- ja E-vitamiini)
 - Eräät lääkkeet (estrogeeni, statiinit)

jakautuessa koko elinajan. Aikuisiällä naisilla on pidemmät telomeerit kuin samanikäisillä miehillä, mikä todennäköisesti johtuu estrogeenin vaikutuksesta (Taulukko 1). Pidempiin telomeereihin liittyy pidempi odotettavissa oleva elinikä (10), ja lyhyeen telomeeripituuteen liittyy suurempi kokonaiskuolleisuus, erityisesti kuolleisuus sydäntauteihin (11).

Oksidatiivinen stressi, jota välittävät reaktiiviset happiradikaalit, voi vaurioittaa telomeereja ja nopeuttaa niiden lyhenemistä. Suurin osa happiradikaaleista on peräisin solun aineenvaihdunnasta. Oksidatiivinen stressi kudoksissa lisääntyy iän myötä. Toisaalta antioksidantit vähentävät reaktiivisten happiradikaalien määrää, jolloin myös telomeerien lyheneminen hidastuu (12).

Ympäristö ja elintavat. Tupakoinnilla on lyhyemmät telomeerit kuin tupakoimattomilla (13,14), toden-

Taulukko 2. Sairauksia, joihin liittyy telomeerien nopeutunut lyheneminen.

Monogeeniset

Wernerin oireyhtymä
Hutchinson-Gilfordin oireyhtymä
Bloomin oireyhtymä
Synnynäinen dyskeratoosi
Ataksia-teleangiektasia
Duchennen lihasatrofia

Polygeeniset

Ateroskleroosi
Sepelvaltimotauti
Sydämen vajaatoiminta
Diabetes (tyyppi 1 ja 2)
Nivelreuma
Osteoporoosi
Osteoartroosi
Alzheimerin tauti

kiihtynyt telomeerien lyheneminen. Ennenaikainen ikääntyminen koskee etenkin ihoa, verisuonia ja luustoa, mutta tärkein kuolinsyy on syöpä. Hutchinson-Gilfordin oireyhtymään liittyy ennenaikainen vanheneminen, nopeasti lyhenevät telomeerit sekä varhainen ateroskleroosi ja sydäninfarkti, sitä sairastavien keskimääräinen elinikä on 13,5 vuotta.

Synnynäinen dyskeratoosi on joko X-kromosomiin kytkeytyvä tai autosomissa periytyvä tauti. Molempiin liittyy mutaatio telomeraasientsyymissä, mistä seuraa telomeerien kiihtynyt lyheneminen. Tautiin liittyy ihon pigmenttihäiriöitä, luuytimen vajaatoiminta, ennenaikainen vanheneminen ja suurentunut syövän riski.

Downin oireyhtymässä lymfosyyttien telomeerit lyhenevät kiihtyneellä nopeudella (25). Oireyhtymään liittyy myös ennenaikainen ikääntyminen, ja valtaosalla todetaan Alzheimerin tauti 50 vuoden ikään mennessä. Edellä mainittuja monogeenisiä tauteja tai kromosomipoikkeamia voidaan pitää ennenaikaisen ikääntymisen molekyylibiologisina malleina.

Polygeeniset sairaudet. Moneen sydän- tai verisuonitautiin, varsinkin

ateroskleroosiin, sepelvaltimotautiin ja kohonneeseen pulssipaineeseen liittyy nopeutunut telomeerien lyheneminen (26) (Taulukko 2). Sepelvaltimotaudissa valtimon seinämän plakkien ja endoteelisolujen telomeerit ovat lyhyemmät kuin terveillä verrokeilla (27), mitä on pidetty merkinä "verisuonten ikääntymisestä" (26,28).

Diabeteksessa verisuonet vanhenevat ennenaikaisesti ja telomeerien lyheneminen on nopeutunut todennäköisesti liittyen oksidatiiviseen stressiin (29). Tyyppin 1 diabeteksessa diabeettisen nefropatian etenemiseen liittyy telomeerien kiihtynyt lyheneminen (30).

Telomeerit lyhenevät normaalia nopeammin nivelreumassa (31), LED:ssä, Wegenerin granulomatoosissa ja psoriaasissa. Alzheimerin tautiin on raportoitu liittyvän normaalia lyhyemmät telomeerit (32). Aivohalvauksen seurauksena kehittyvässä dementiassa telomeerit ovat normaalia lyhyemmät ja niiden pituus korreloi dementian vaikeusasteeseen (33).

Lopuksi

Telomeerit lyhenevät monissa ikääntymiseen liittyvissä sairauksissa. On kuitenkin epäselvää, onko telomeerien lyheneminen ikääntymisen ja siihen liittyvien sairauksien syy, seuraus vai biologinen markkeri? Edellä käsitellyissä monogeenisissä sairauksissa telomeerien lyheneminen näyttäisi kiihdyttävän sekä ikääntymistä että sairastumista. Tätä käsitystä tukee se, että kyseiset mutaatiot sijaitsevat telomeerikompleksin alueella tai telomeerihin vaikuttavassa geenissä. Polygeenisissä sairauksissa kyseessä on ehkä noidankehä: lukuisat tekijät (Taulukko 1) aiheuttavat telomeerien lyhenemisen ja toimintahäiriön, mikä puolestaan kiihdyttää ikääntymistä ja siten myötävaikuttaa sairastumiseen. Tuli-siko telomeerejä pidentää vai lyhen-

tää? Teoriassa ikääntymistä ja siihen liittyvää sairastumista voisi hidastaa hidastamalla telomeerien lyhenemistä. Se, että elintapojen parantaminen ja kohonneen verenpaineen ja dyslipidemian hyvä hoito hidastavat ikääntymistä ja vähentävät sairastumista kardiovaskulaarisairauksiin ja samalla hidastavat telomeerien lyhenemistä (Taulukko 1), viittaa mahdolliseen kausaaliseen yhteyteen, jota ei kuitenkaan ole todistettu. Solujen telomeerejä ja elinikää on onnistuttu pidentämään indusoimalla telomeraasia ihmisen ihosoluviljelmässä (34). Tämä havainto voi viittoittaa tietä ainakin monogeenisten "telomeerisairauksien" (Taulukko 2) hoitoon tulevaisuudessa. Äskettäin on telomeraasia hiirten sydämissä indusoimalla onnistuttu vähentämään kuolleisuutta ja parantamaan sydämen toimintaa infarktin jälkeen (35). Tämä on todella merkittävä havainto, jos se tulevaisuudessa johtaa parempaan sydämen vajaatoiminnan hoitoon, mutta hiiret eivät ole ihmisiä. On huomioitava, että aktiivinen telomeraasi liittyy myös syöpään, joten telomeraasin induktio saattaisi altistaa syövälle. Syöpäsolut pysyvät yleensä "kuolemattomina", koska niissä aktiivinen telomeraasi ylläpitää telomeerien pituutta ja siten solun jakautumuskäyttyä. Telomeraasin estäjiä on jo jonkin aikaa käytetty syövän hoidossa, yleensä yhdistettynä vakiohoitoon (36).

Kirjallisuutta

1. Tzanetakou IP, Nzietchueng R, Perrea DN, Benetos A. Telomeres and their role in aging and longevity. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:726–34.
2. Kovacic JC, Moreno P, Nabel EG, Hachinski V, Fuster V. Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 2 of a 2-part review. *Circulation* 2011;123:1900–10.
3. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res* 2012;111: 245–59.
4. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585–621

5. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 2001;106:661–73.
6. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med* 2006;12:1133–8.
7. Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet* 2005;6:611–22.
8. Campisi J. Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective. *Curr Opin Genet Dev* 2011;21:107–12.
9. Daniali L, Benetos A, Susser E ym. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun* 2013;4:1597. doi: 10.1038/ncomms2602.
10. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien ym. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003;361:393–5.
11. Farzaneh-Far R, Cawthon RM, Na B, Browner WS, Schiller NB, Whooley MA. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28: 1379–84.
12. von Zglinicki T, Saretzki G, Ladhoff J, d'Adda di Fagnagna F, Jackson SP. Human cell senescence as a DNA damage response. *Mech Ageing Dev* 2005;126:111–17.
13. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP ym. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005;366:662–4.
14. Strandberg T E, Sajjonmaa O, Tilvis RS ym. Association of telomere length in older men with mortality and midlife body mass index and smoking. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:815–20.
15. Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Penninx BW. Telomere length as a marker of cellular ageing is associated with prevalence and progression of metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4607–15.
16. Strandberg T E, Strandberg AY, Sajjonmaa O, Tilvis RS, Pitkälä KH, Fyhrquist F. Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men: the Helsinki Businessmen Study. *Eur J Epidemiol* 2012;27:815–22.
17. Epel ES, Blackburn EH, Lin J ym. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17312–5.
18. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(suppl 1):S4–9.
19. Ornish D, Lin J, Chan JM ym. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol* 2013;14:1112–20.
20. Kyo S, Takakura M, Kanaya T ym. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res* 1999; 59:5917–21.
21. Saliques S, Teyssier J-R, Vergely C, ym. Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy. *Atherosclerosis* 2011;219:753–60.
22. Xu Q, Parks CG, DeRoo LA, Cawthon RM, Sandler DP, Chen H. Multivitamin use and telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2009 89:1857–63.
23. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harrs WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010;303:250–57.
24. Du X, Shen J, Kugan N ym. Telomere shortening exposes functions for the mouse Werner and Bloom syndrome genes. *Mol Cell Biol* 2004;24:8437–46.
25. Jenkins EC, Velinov MT, Ye L ym. Telomere shortening in T lymphocytes of older individuals with Down syndrome and dementia. *Neurobiol Aging* 2006;27:941–5.
26. Fyhrquist F, Sajjonmaa O, Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:274–83.
27. Matthews C, Gorenne I, Scott S ym. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress. *Circ Res* 2006;99:156–64.
28. Baragetti A, Palmen J, Carlascelli K ym. Telomere shortening over 6 years is associated with increased subclinical carotid vascular damage and worse cardiovascular prognosis in the general population. *J Intern Med* 2015;277:478–87.
29. Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC ym. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:283–9.
30. Fyhrquist F, Tiitu A, Sajjonmaa O, Forsblom C, Groop PH, FinnDiane Study Group. Telomere length and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 2010;267:278–86.
31. Schönland SO, Lopez C, Widman T ym. Prematuric telomeric loss in rheumatoid arthritis is genetically determined and involves both myeloid and lymphoid cell lineages. *PNAS* 2003;100:13471–6.
32. Panossian LA, Porter VR, Valenzuela HF ym. Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status. *Neurobiol Aging* 2003;24:77–84.
33. Martin-Ruiz C, Dickinson HO, Keys B ym. Telomere length predicts poststroke mortality, dementia, and cognitive decline. *Ann Neurol* 2006;60:174–80.
34. Ramunas J, Yabukov E, Brady JJ ym. Transient delivery of modified mRNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells *FASEB J* 2015 [julkaistu verkossa 25.1.2015]. pii: fj.14-259531. www.fasebj.org
35. Bär C, de Jesus BB, Serrano R ym. Telomerase expression confers cardioprotection in the adult mouse heart after acute myocardial infarction. *Nature Commun* 2014 [julkaistu verkossa 18.12.2014]. doi: 10.1038/ncomms6863.
36. Ruden M, Puri N. Novel anticancer therapeutics targeting telomerase. *Cancer Treat Rev* 2013;39:444–56.

Sidonnaisuudet

Kirjoittajilla ei ole relevantteja sidonnaisuuksia.

1.6.
ALKAEN
PERUSKORVATTAVA

Brintellix®
vortioiksiini

Take care of more than mood

Brintellix® 5mg, 10mg ja 20mg tabletit, kalvopäilysteiset.

Käyttöaiheet: Brintellix on tarkoitettu vakavien masennustilojen hoitoon aikuisille. **Annoitus ja antotapa:** Aikuiset: Aloitusannos ja suositeltu annos Brintellix-valmistetta alle 65-vuotiaille aikuisille on 10 mg kerran päivässä, ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Annosta voi potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan suurentaa tai pienentää. Enimmäisannos on 20 mg vortioiksiiniä kerran vuorokaudessa ja vähimmäisannos 5 mg vortioiksiiniä kerran vuorokaudessa. Yli 65-vuotiailla aloitusannos on 5mg kerran päivässä. **Hoidon lopettaminen:** Brintellix-hoitoa saavat voivat lopettaa lääkevalmisteen käytön äkillisesti, vähentämättä annosta vähitellen. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle/apuaineille. Samanaikainen käyttö epäselektiivisten monoamiinioksidiaasin estäjien (MAO-estäjien) tai selektiivisten MAO-A:n estäjien kanssa. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet:** Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyi kunnes itse merkittävä tapahtuma paranimista. Koska paranimista ei ehkä tapahdu ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, potilaita tulee seurata tarkoin siihen saakka, että paranimista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius saattaa kasvaa toipumisen alkuvaiheessa. Brintellixin käyttö on aloitettava varovasti, jos potilaalla on ollut aiemmin kouristuskohtauksia tai jos hän sairastaa epästabiliilla epilepsiaa. Serotoniinireseptorin ja neuroleptoreseptorin mahdollisia oireita on seurattava Brintellix-hoidon aikana. Brintellixiä on käytettävä varoen, jos potilaalla on ollut mania tai hypomania, ja sen käyttö on lopetettava, jos potilaalle tulee maaninen vaihe. Verenvuotohäiriöitä on ilmoitettua esiintyneen harvoin käytettäessä serotonergisiä masennuslääkkeitä (SSRI, SNRI). Hyponatremiaa on todettu joskus harvoin serotonergisiä masennuslääkkeitä (SSRI, SNRI) käyttävillä. Maksan tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on noudatettava varovaisuutta. **Yhteisvaikutukset:** Vortioiksiini metaboloituu suurelta osin maksassa, pääasiassa hapettamalla CYP2D6:n ja vähäisessä määrin CYP3A4/5:n ja CYP2C9:n katalysoimana. Varovaisuutta suositellaan noudattamaan, kun lääkettä käytetään yhdessä MAO-estäjien, serotonergisten lääkkeiden, kouristuskynnystä alentävien lääkkeiden, litiumin, tryptofaanin, antikoagulanttien ja verihiihtaleiden estäjien kanssa. Vortioiksiiniannoksen sovitamista voidaan harkita yhdistettäessä sitä voimakkaisiin sytokromi P450 induktoreihin tai indusoijiin. **Fertiliteetti, raskaus ja imetys:** Brintellixiä ei saa käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi vortioiksiinihoitoa. Vortioiksiiniin oletetaan erittyvän rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On pohdittava lääkeshoidon hyödyt suhteessa haittoihin. **Haittavaikutukset:** Kliinisissä tutkimuksissa havaittu hyvin yleinen haittavaikutus oli pahoinvointi. Yleisiä haittavaikutuksia olivat: vähentynyt ruokahalu, poikkeavat unet, huimaus, ripuli, ummetus, oksentelu, kutina. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja ilmenivät kahden viikon kuluessa hoidon alusta. Vaikutukset olivat yleensä ohimeneviä eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen. ▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta, ja terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Katso tarkemmat tiedot valmisteyhteenvedosta. Teksti perustuu valmisteyhteenvetoon 02/2015. Reseptilääke. **Korvattavuus:** Ei korvattavuutta. **Vahvuudet, pakkauskoost ja hinnat 1.4.2015 (VMH sis. alv):** 5mg 28tbl 27,94 €, 5mg 98tbl 84,70 €, 10mg 28tbl 49,47 €, 10mg 98tbl 147,37 €, 20mg 28tbl 78,79 €, 20mg 98tbl 228,07 €. **Lisätiedot:** Oy H. Lundbeck Ab tai Pharmaca Fennica.

FI-BRIN-2015.04-00003802.

