

# Psykoosilääkkeet ja painonnousu

Kari Raaska

Paino nousee noin puolella pitkäaikaista psykoosilääkitystä saavista potilaista. Se on yksi tärkeimpiä hoitomyöntyvyyttä vähentävistä psykoosilääkkeiden haittavaikutuksista. Ylipaino on huomattava terveysriski, joka lisää mm. sydän- ja verisuonisairauksien esiintyvyyttä. Niin vanhat »neuroleptit» kuin uudet epätyypilliset psykoosilääkkeetkin voivat aiheuttaa painon nousua. Kuitenkin eri lääkkeiden välillä on tämän haittavaikutuksen suhteen merkittäviä eroja. Paino voi nousta merkittävästi jo ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, ja joidenkin lääkkeiden aiheuttama painon nousu näyttää jatkuvan yli vuodenkin ilman merkkejä tasaantumisesta. Klotsapiini ja olantsapiini nostavat painoa enemmän kuin muut psykoosilääkkeet. Lähiaikoina käyttöön tuleva tsiprasidoni arvioidaan painovaikutustensa suhteen jokseenkin neutraaliksi. Lääkehoitoa saamattomilla potilailla paino pikemminkin laskee kuin nousee.

Lähes kaikkiin psykoosilääkkeisiin liittyy yhtenä haittavaikutuksena painon lisääntyminen. Paino nousee noin 50 %:lla pitkäaikaista psykoosilääkitystä saavista potilaista (Baptista 1999). Vanhojen psykoosilääkkeiden eli »neuroleptien» aikakaudella painon lisääntymiseen kiinnitettiin hämmästyttävän vähän huomiota. Vasta uusien ns. epätyypillisten psykoosilääkkeiden tultua laajaan käyttöön on tämän haittavaikutuksen merkitykseen herätty laajemmin. Vaikka uudet psykoosilääkkeet ovat useimpien haittavaikutusten suhteen paremmin siedettyjä kuin vanhat, näyttää painon nousu olevan erityisesti eräiden uusien lääkkeiden ongelma.

Ylipainon arvioimiseksi käytetään yleisesti painoindeksiä (body mass index, BMI), joka saadaan jakamalla paino (kg) pituuden (m) neliöllä. Normaali painoindeksi on välillä 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup> (Greenberg ym. 1999). Ylipainon rajana pidetään arvoa 25 kg/m<sup>2</sup> ja lihavuuden rajana arvoa 30 kg/m<sup>2</sup> (Fogelholm ym. 1998, Greenberg ym. 1999). Kuolleisuus lisääntyy jyrkästi, jos painoindeksi on alle 21 tai yli

30 kg/m<sup>2</sup> (Fogelholm ym. 1998). Pienin suhteellinen kuoleman vaara on ihmisillä joiden painoindeksi on välillä 23–27 kg/m<sup>2</sup> (Fogelholm ym. 1998).

$$\text{Painoindeksi} = \text{paino (kg)} / \text{pituus}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Ylipainoisten osuus Suomen työikäisessä väestössä on 1960-luvulta asti jatkuvasti lisääntynyt. 1990-luvun alussa Suomessa tehdyssä tutkimuksessa 64 % työikäisistä miehistä ja 48 % naisista todettiin ylipainoisiksi (painoindeksi 25–30 kg/m<sup>2</sup>) ja noin 20 % sekä miehistä että naisista lihaviksi ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Myös lasten ja nuorten lihavuus on lisääntynyt. Lihavuus on keskimääräistä yleisempää niillä jotka liikkuvat vähän, ovat vain vähän koulutettuja tai sairastavat jotain kroonista sairautta (vaikka diabetesta ei huomioitaisi). Ylipaino lisää riskiä sairastua ennen kaikkea sydän- ja verisuonisairauksiin ja diabetekseen (Fogelholm ym. 1998).

Yhdysvalloissa tehdyn tutkimuksen mukaan sikäläiset skitsofreniapotilaat ovat vähintään

yhä ylipainoisia kuin muukin väestö (Allison ja Casey 2001). Skitsofreniapotilaiden sairastuvuus ja kuolleisuus kardiovaskulaarisiin sairauksiin on suurempi kuin muun väestön (Osby ym. 2000) samoin kuin sairastuvuus diabetekseen (Green ym. 2000). Pienikin painonnousu voi olla riskitekijänä merkityksellinen.

## Vanhat psykoosilääkkeet

Jo ennen psykoosilääkkeiden aikakautta psykiatrian pioneerit Emil Kraepelin ja Eugen Bleuler olivat panneet merkille, että joillakin psykoosipotilailla esiintyi kontrolloimatonta syömistä ja siihen liittyvää nopeaa painon nousua. Kuitenkin vasta klooripromatsiinin tultua laajaan käyttöön 1950-luvulla tuli ylipainosta yleinen ongelma psykiatrisilla osastoilla (Allison ja Casey 2001).

Lähes kaikkien vanhojen psykoosilääkkeiden on raportoitu aiheuttaneen painon nousua. Allisonin ym. (1999) meta-analyysissä arvioitiin eri psykoosilääkkeiden aiheuttamaa keskimääräistä painon nousua tavallisella hoitoannoksella kymmenen viikon aikana. Analyysissä oli mu-

kana niin vanhoja kuin uusiakin lääkkeitä. Tulokset on esitetty taulukossa. Vanhoista psykoosilääkkeistä ns. suuriannoslääkkeisiin liittyy suurempi painon nousun riski kuin ns. pieniannoslääkkeisiin. Tioridatsiiniin (annos 375 mg/vrk) liittyväksi arvioitu painon nousu on keskimäärin yli 3 kg kymmenen viikon aikana, ja haloperidolin (11 mg/vrk) osalta muutokseksi on arvioitu noin 1 kg. Myös klooripromatsiini voi nostaa painoa merkittävästi ja enemmän kuin haloperidoli (Allison ym. 1999, Thornley ym. 2000). Pistoksina annettavien pitkävaikutteisten psykoosilääkkeiden käyttäjillä kliinisesti merkittävä ylipaino oli Silverstonen ym. (1988) tutkimuksen mukaan neljä kertaa yleisempää kuin väestössä keskimäärin.

## Uudet psykoosilääkkeet

Uudet, ns. epätyypilliset psykoosilääkkeet erotuvat edukseen vanhoista nimenomaan paremman siedettävyytensä vuoksi. Moniin niistä liittyy kuitenkin useammin ja suurempaa painon nousua kuin useimpiin vanhoihin lääkkeisiin (Allison ja Casey 2001). Psykoosilääkkeiden ai-

**Taulukko.** Psykoosilääkkeiden vaikutukset painoon eräiden tutkimusten mukaan.

Lääkeaine	Painon muutos 10 viikossa <sup>1</sup> (kg)	CI	p-arvo	Suhteellinen vaikutus painoon <sup>2</sup>	Potilaita joilla paino nousee $\geq 7$ % <sup>3</sup>	
					Lääkeryhmä (%)	Lumeryhmä (%)
Amisulpiridi				+		
Flufenatsiini	0,43	0,65–1,51	>0,05			
Haloperidoli	1,08	0,35–1,81	<0,0005			
Ketiapiini				+++	25,0	4,0
Klooripromatsiini	2,58	0,91–4,25	<0,0005			
Klotsapiini	4,45	3,02–5,88	<0,005	++++		
Molindoni	-0,39	-2,43–1,65	<0,0005			
Olantsapiini	4,15	3,82–4,48	<0,0005	+++	29,0	3,0
Risperidoni	2,10	1,69–2,51	<0,0005	++	18,0	9,0
Sertindoli	2,92	1,76–4,08	>0,05	++		
Tioridatsiini	3,19	1,39–4,99	<0,0005			
Tsiprasidoni				0	9,8	4,0
Tsotepiini				++		
Lume	-0,74	-1,60–0,12	<0,0005			
Polyfarmasia	1,82	0,84–2,80	<0,0005			

<sup>1</sup> Allisonin ym. (1999) meta-analyysi. Keskimääräinen painon nousu arvioituna satunnaisten vaikutusten mallilla ja käyttäen vakioitua vuorokausiannosta (klotsapiini 500 mg, olantsapiini 12,5 mg, risperidoni 10 mg).

<sup>2</sup> Uusien psykoosilääkkeiden suhteellinen vaikutus painoon Taylorin ym. (2000) tutkimuksessa. + = nostaa, 0 = ei vaikutusta

<sup>3</sup> Allison ym. 2001.

CI = 95 %:n luottamusväli

heuttamasta painon noususta kertynyt tieto on varsin heterogeenista, eikä eri lääkkeiden keskinäinen vertailu ole helppoa.

Klotsapiiniin ja olantsapiiniin katsotaan jokseenkin yksimielisesti liittyvän psykoosilääkkeitä kaikkein suurin painonnousuriski (Allison ym. 1999, Sachs ja Guille 1999, Blackburn 2000, Taylor ja McAskill 2000, Allison ja Casey 2001). Jos kuitenkin asiaa tarkastellaan vain satunnaistettujen kliinisten tutkimusten valossa, on niiden käyttöön liittynyt painon nousu ollut suurempaa kuin vertailulääkkeitä käyttäneiden, mutta ero ei ole ollut tilastollisesti merkitsevä (Duggan ym. 2000, Tuunainen ym. 2000, Wahlbeck ym. 2000). Eri tutkimuksissa saadut poikkeavat tulokset voidaan suurelta osin selittää johtuviksi annosten ja hoitoaikojen eroista, kuten Allisonin ym. (1999) meta-analyysistä käy ilmi. Kun tässä tutkimuksessa painomuutoksia arvioitiin kymmenen viikon mittaisen vakioannosjakson aikana, klotsapiinin ja olantsapiinin todettiin lisäävän painoa eniten, kummankin yli 4 kg. Tulokset on esitelty taulukossa.

Ns. uusista psykoosilääkkeistä klotsapiini on ollut markkinoilla jo 30 vuoden ajan. Osa jäljempänä mainituista lääkkeistä on vasta tulossa markkinoille. Varsinkin uusimpien lääkkeiden painovaikutuksista on vasta alustavaa tietoa, joka tarkentunee myöhemmin.

Näyttää siltä, että klotsapiinin käyttäjillä painonnousu ei tasaannu vielä ensimmäisen hoitovuoden aikana. Vuoden hoidon jälkeen jopa 58 % potilaista on lihonut vähintään 10 % lähtöpainoonsa nähden. Klotsapiini nostaa painoa enemmän kuin risperidoni tai haloperidoli (Taylor ja McAskill 2000).

Olantsapiinihoidonkin aikana paino voi nousta useiden kuukausien tai mahdollisesti jopa vuosien ajan (Nemeroff 1997). Yli kolmesta kuukaudesta vuoteen kestäneissä tutkimuksissa paino on noussut keskimäärin 4 kg (Duggan ym. 2000). Vasta julkaistussa retrospektiivisessä 573 olantsapiinipotilaan aineistossa keskimääräinen painon nousu kahden ja puolen vuoden hoidon jälkeen oli 6 kg. Paino ei lisääntynyt enää merkitsevästi ensimmäisten 39 hoitoviikon jälkeen (Kinon ym. 2001). Olantsapiinihoidon aikana paino nousee eniten alipainoi-

silla potilailla ja käytettäessä suuria annoksia (Nemeroff 1997).

Ketiapiinihoitoon näyttää liittyvän yli 7 %:n painon nousua hiukan harvemmin kuin olantsapiinihoitoon, mutta useammin kuin risperidoni- tai tsiprasidonihoidon (taulukko) (Allison ym. 2001). Paino näyttää nousevan ensimmäisen hoitovuoden ajan (Taylor ja McAskill 2000). Ketapiinin vaikutus painoon on suurempi kuin vanhojen psykoosilääkkeiden haloperidolin ja klooripromatsiinin (Taylor ja McAskill 2000).

Risperidoni nostaa painoa vähemmän kuin klotsapiini, olantsapiini ja ketiapiini mutta enemmän kuin haloperidoli (Kennedy ym. 2000, Taylor ja McAskill 2000). Pitkäaikaisessa käytössä painon nousu näyttää tasaantuvan (Taylor ja McAskill 2000). Risperidonin on yksittäistapauksissa katsottu lisänneen toisinaan painoa huomattavasti. Cohenin ym. (2001) tutkimuksessa aikuisten kehitysvammapotilaiden painon nousu oli kahden vuoden aikana keskimäärin 8,3 kg, vaikka energian saantia rajoitettiin 20:llä aineiston 37 potilaasta. Painon nousu ei ollut riippuvainen risperidonin annoksesta. Martin ym. (2001) totesivat painon nousseen merkittävästi 78 %:lla risperidonia saaneista lapsista ja nuorista; lääkitsemättömässä verrokkiryhmässä paino nousi 24 %:lla.

Lähiaikoina käyttöön tuleva uusi psykoosilääke tsiprasidoni ei näytä vaikuttavan painoon (Taylor ja McAskill 2000). Iloperidonin vaikutuksista painoon on toistaiseksi vain vähän tietoa. Nykytiedon perusteella ne ovat vähäisiä (Jain 2000).

## **Miksi paino nousee?**

Eri psykoosilääkkeisiin liittyvää painonnousun riskiä on ollut vaikea ennustaa reseptorivaikutusprofiilien perusteella (Baptista 1999, Casey ja Zorn 2001). Useat monoamiinit,uropeptidit ja hormonit osallistuvat ruokahalun ja energiahomöostaasin säätelyyn, ja hypothalamuksella ajatellaan olevan siinä keskeinen rooli (Baptista 1999, Casey ja Zorn 2001). Muutokset hypothalamuksen välittäjäaine- ja hormonijärjestelmässä voivat vaikuttaa syömiskäyttäytymiseen ja energia-aineenvaihduntaan ja sitä kautta pai-

noon (Baptista 1999, Casey ja Zorn 2001). Muun muassa serotoniini-, histamiini-, dopamiinijärjestelmä ja adrenerginen välittäjäainejärjestelmä osallistuvat painon säätelyyn (Baptista 1999, Casey ja Zorn 2001). Osa psykoosilääkkeistä vaikuttaa kaikkiin näihin välittäjäainejärjestelmiin ja loputkin osaan niistä. Monilla psykoosilääkkeillä on huomattavia antihistamiini-vaikutuksia. Antihistamiinit lisäävät ruokahalua (Baptista 1999). Psykoosilääkkeiden antipsykoottisen vaikutusmekanismin kannalta dopamiini- ja serotoniinireseptorien antagonismia pidetään keskeisinä. Klotsapiiniin ja olantsapiiniin – mutta ei haloperidolin – aiheuttamaan painon nousuun näyttäisi liittyvän samanaikainen leptiinipitoisuuksien kasvu (Kraus ym. 1999, Casey ja Zorn 2001). Serotoniini osallistuu tämän energia-aineenvaihdunnan säätelyssä keskeisen peptidin erityksen säätelyyn (Casey ja Zorn 2001). Klotsapiinia saavista potilaista 75 %:lla ruokahalu lisääntyy ja osalla alkaa esiintyä myös ahmimista, mikä viittaa siihen, että lisääntynyt ruokahalu johtaa painon nousuun näillä potilailla (Kraus ym. 1999). On myös esitetty klotsapiinin ja olantsapiinin aiheuttaman painonnousun johtuvan osin niiden vaikutuksista sytokiineihin (Pollmacher ym. 2000).

Niillä psykoosilääkkeillä, jotka nostavat eniten painoa, näyttäisi olevan  $D_2$ -reseptoriaffiniteettiin verrattuna suhteellisen suuri antagonistivaikutus ainakin kahteen reseptoreista  $5-HT_{2c}$ ,  $H_1$  ja  $\alpha_1$ . Tsiprasidoni, joka taas ei nosta painoa, on kuitenkin voimakas  $5-HT_{2c}$ -reseptorin antagonisti (Casey ja Zorn 2001). Psykoosilääkkeillä on vaikutuksia moniin muihinkin välittäjäainejärjestelmiin, joiden merkitystä painon säätelyssä ei tunneta.

Useat psykoosilääkkeet aiheuttavat myös hyperprolaktinemiaa ja muutoksia steroidihormonien erityksessä, ja nämä seikat saattavat osin selittää myös painon nousua (Baptista 1999).

## **Skitsofrenian yhteys painoon**

Suomalaisten aineistojen perusteella tiedetään, että sikiö- tai lapsuudenaikainen aliravitsemus lisää skitsofrenian ja skitsoaffektiivisten häiriöiden riskiä (Jones ym. 1998, Wahlbeck ym.

2001). Riskiä lisäävät äidin pieni painoindeksi myöhäisraskaudessa, pieni syntymäpaino ja -pituus, istukan vähäinen paino syntymässä ja alhainen paino 7–15-vuotiaana (Jones ym. 1998, Wahlbeck ym. 2001). Aikuisiän ylipainoa ennustavat tekijät taas ovat paljolti näille psykoosisairauksien riskitekijöille vastakkaisia: niitä ovat korkea syntymäpaino, suuri painoindeksi 7–15-vuotiaana ja raskauden aikana äidin suuri painoindeksi (Eriksson ym. 2001). Kuitenkin skitsofreniapotilaiden keskuudessa ylipaino on yhtä yleinen tai jopa yleisempi ongelma kuin väestössä keskimäärin (Kurzthaler ja Fleischhacker 2001). Erytyisesti skitsofreniaa sairastavilla naisilla ikävakiointu painoindeksi on suurempi kuin skitsofreniaa sairastamattomilla naisilla (Kurzthaler ja Fleischhacker 2001). Vaikuttaa siltä, että skitsofreniaan ei liity suurentunutta lihomisen riskiä geneettisistä tai raskauden ja lapsuuden aikaisista syistä johtuen, pikemminkin päinvastoin. Todennäköisimmin skitsofreniapotilaiden ylipaino-ongelmat ovat enemmän sidoksissa elintapoihin ja lääkahoitoon. Ruokailutavat voivat olla epäterveellisiä ja liikunta vähäistä. Skitsofreniaan kuuluvana negatiivisena oireena passiivisuus voi osaltaan aiheuttaa painon nousua.

Vaikka psykoosin yhtenä ilmentymänä varsinkin maanisissa psykooseissa voi olla kontrolloimaton syöminen, johtaa hoitamaton vaikea psykoosi useammin laihtumiseen. Ei olekaan yllättävää, että eri tutkimuksissa psykoosilääkkeisiin liittynyt painon nousu on ollut suurinta alipainoisilla potilailla (Allison ja Casey 2001). Riippumatta lääkehoidosta on jo tilastollisista syistä todennäköisempää, että alipainoinen liihoo ja ylipainoinen laihtuu, kuin päinvastoin.

## **Lopuksi**

Potilaat ja omaiset kokevat painon nousun yhdeksi kaikkein haitallisimmista lääkkeiden haittavaikutuksista, ja se vähentää huomattavasti hoitomyöntyvyyttä (Allison ja Casey 2001). Jo lääkohoitoa aloitettaessa tulisi painonnousun mahdollisuuden kiinnittää huomiota. Painon kehitystä hoidon aikana tulee seurata säännöllisesti, ja potilaita on hyvä informoida ruokaha-

lun mahdollisesta lisääntymisestä ja painonnouriskistä. Lihomista tapahtuu vain, jos energian saanti on suurempaa kuin kulutus. Jos potilaan paino alkaa lääkehoidon aikana merkittävästi nousta, tulee asiaan puuttua. Laihduttavan ruokavalion ja liikunnan avulla voidaan pyrkiä alentamaan painoa. Tavoitteeseen pääsemiseksi potilaat tarvitsevat riittävää tukea ja käytännöllistä tietoa terveellisestä ja laihduttavasta ruokavaliosta sekä liikunnasta. Luontevin on antaa tätä tukea ja tietoa hoidosta vastaavan psykiatrin vastaanotolla. Ravitsemusterapeutilla käynnit voidaan liittää osaksi hoitoa, varsinkin jos hoitavan lääkärin tiedolliset tai ajalliset resurssit eivät ole riittävät tai lihominen edelleen jatkuu. Edellisten toimien lisäksi voidaan pyrkiä minimoimaan painon nousua pienentämällä lääkkeen annosta tai vaihtamalla lääke painon nousua vähemmän aiheuttavaan, jos se katsotaan potilaan psyykkisen voinnin kannalta mahdolliseksi.

Psykoosilääkitykseen liittyvän ylipainon hoitoa lihavuuden hoitoon käytettävillä uusilla lääkkeillä ei ole tutkittu. Suomessa näistä lääkkeistä ovat markkinoilla orlistaatti ja sibutramiini. Orlistaatti vähentää rasvan imeytymistä estämällä ruoansulatuskanavassa lipaasientsyymejä. Se voisi olla käyttökelpoinen lääke valikoidulle osalle lihavista psykoosipotilaista. Sibutramiini on mm. serotonergisesti vaikuttava amfetamiinin sukuinen lääke, jolla saattaa olla psykiatristen potilaiden kannalta myös epäedullisia vaikutuksia. Se saattaa pahentaa psykoosia ja yhdessä muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa aiheuttaa serotoniinioireyhtymän (Tafinski ja Chojnacka 2000, Malminiemi 2001).

Usein esitetty käsitys on, että niillä potilailla, joiden paino nousee eniten, myös lääkkeen teho olisi tavallista parempi (Allison ja Casey 2001). Kyse lienee kuitenkin tilastollisesta harhasta. Jos painon nousun ja tehon korrelaatiota laskettaessa otetaan huomioon hoitoajan vaikutus sekoittavana tekijänä, ei tällaista yhteyttä näytä

olevan (Allison ja Casey 2001). On luonnollista, että mitä pidempi hoitoaika on, sitä runsaampaa lihominenkin on. Jos lääkkeellä on hyvä teho, sitä ei herkästi vaihdeta toiseen, ja siten pitkäaikaista lääkehoitoa vaativissa sairauksissa tehokkaiden lääkkeiden käyttöajat pyrkivät olemaan pidempiä kuin vähemmän tehokkaiden.

Jos potilaan paino nousee merkittävästi, voi erityisesti rasvaliukoisten lääkeaineiden kuten psykykenlääkkeiden jakautumistilavuus kasvaa ja eliminaatio hidastua. Jakautumistilavuuden suurentuessa myös puoliintumisaika pitenee, jos lääkkeen puhdistuma pysyy muuttumattomana. Tämän vuoksi lääkkeen annosta voi olla syytä pienentää, jos lihominen on merkittävää.

Monet psykoosipotilaat tarvitsevat psykoosilääkkeiden ohella samanaikaisesti mm. masennuslääkkeitä tai mielialaa tasoittavia lääkkeitä. Painon lisääntyminen voi liittyä myös trisyklisiin masennuslääkkeisiin, mirtatsapiiniin, litiumiin ja useimpiin mielialan tasoittajiin käytettäviin epilepsialääkkeisiin (Sachs ja Guille 1999). Toisaalta serotoniinin takaisinoton estäjät saattavat vähentää ruokahalua ja alentaa painoa (Sachs ja Guille 1999).

Psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvä painon nousu on merkittävä psykoosipotilaiden somaattiseen sairastavuuteen vaikuttava riskitekijä. Painon nousu ei useinkaan ole psykoosipotilaiden ainoa sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä. Huomattava osa skitsofreniapotilaista tupakoi erityisen runsaasti (Lyon 1999). Lähes 50 % skitsofreniapotilaista sairastaa myös jotain somaattista sairautta, joka usein on joko kokonaan diagnosoimaton tai väärin diagnosoitu (Goldman 1999). Skitsofreniapotilaiden onnistunut painon hallinta on yksi keskeinen tavoite pyrittäessä vähentämään heidän somaattista sairastavuuttaan ja sitä kautta pienentämään heidän sairauteensa liittyvää raskasta taakkaa.

## Kirjallisuutta

- Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 7:22–31.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, ym. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686–96.
- Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3–16.
- Blackburn GL. Weight gain and antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 8:36–41.
- Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 7:4–10.
- Cohen S, Glazewski R, Khan S, Khan A. Weight gain with risperidone among patients with mental retardation: effect of calorie restriction. *J Clin Psychiatry* 2001;62:114–6.
- Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001359.
- Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:735–40.
- Fogelholm M, Mustajoki P, Rissanen A, Uusitupa M. Lihavuus. 2., uudistettu painos. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim 1998.
- Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:20–4.
- Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:10–5.
- Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22:224–35.
- Greenberg I, Chan S, Blackburn GL. Nonpharmacologic and pharmacologic management of weight gain. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:31–6.
- Jain KK. An assessment of iloperidone for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2935–43.
- Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipilä P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155:355–64.
- Kennedy E, Song F, Hunter R, Clarke A, Gilbody S. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000440.
- Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62:92–100.
- Kraus T, Haack M, Schulz A, ym. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999;156:312–4.
- Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 7:32–7.
- Lewis R, Bagnall A, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001715.
- Lyon ER. A review of the effects of nicotine on schizophrenia and antipsychotic medications. *Psychiatric Services* 1999;50:1346–50.
- Malminiemi K. Sibutramiini. *TABU* 2001;9:14–6.
- Martin A, Landau J, Leebens P, ym. Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 Winter;10:259–68.
- Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 10:45–9.
- Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21–8.
- Owens DGC. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? *Drugs* 1996;51:895–930.
- Pollmacher T, Haack M, Schulz A, Kraus T, Hinze-Selch D. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *J Psychiatr Res* 2000;34:369–82.
- Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:16–9.
- Silverstone T, Smith G, Goodall E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1988;153:214–7.
- Tafliński T, Chojnacka J. Sibutramine-associated psychotic episode. *Am J Psychiatry* 2000;157:2057–8.
- Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:416–32.
- Thornley B, Adams CE, Awad G. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000284.
- Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000966.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000059.
- Wahlbeck K, Forsen T, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:48–52.

KARI RAASKA, erikoislääkäri, assistentti

kari.raaska@hus.fi

HYKS-Laboratoriodiagnostiikka ja Helsingin yliopiston kliinisen

farmakologian laitos

PL 340, 00029 HUS