

## **PARKINSONIN TAUDIN OIREET JA LÄÄKEHOITO**

– tutkimus Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen tulleista Parkinson–  
lääkkeitä koskevista kysymyksistä

Heli Järvinen  
Pro gradu -tutkielma  
Proviisorin koulutusohjelma  
Itä-Suomen Yliopisto  
Farmasian laitos  
Farmakologian oppiaine  
Syyskuu 2012

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, terveystieteiden tiedekunta

Proviisorin koulutusohjelma

Farmakologian oppiaine

JÄRVINEN HELI I.: Parkinsonin taudin oireet ja lääkehoito – tutkimus Kuopion

Lääkeinformaatiokeskukseen tulleista Parkinson-lääkkeistä koskevista kysymyksistä

Pro gradu –tutkielma, 103 s., 2 liitettä( 5s.)

Ohjaajat: kliinisen farmakologian professori Tapani Keränen ja yliopistonlehtori Kirsti Laitinen

Syyskuu 2012

---

Avainsanat: haittavaikutukset, lääkehoito, lääkeinformaatio, ongelmat, Parkinsonin tauti, yhteisvaikutukset

Parkinsonin tauti on toiseksi yleisin keskushermostoa rappeuttava sairaus ja sen esiintyvyys kasvaa jatkuvasti kehittyneissä maissa väestön elinajanodotteen ja keski-ian noustessa. Parkinson-potilaan lääkitys on monimutkainen kokonaisuus, sillä potilaat ovat usein monilääkittyjä. Tässä tutkimuksessa halutaan selvittää millaisia ongelmia Parkinson-potilailla on lääkehoidossaan, mistä lääkkeistä Parkinson-potilaat ja heidän omaisensa haluavat lisää tietoa sekä millaisista haittavaikutuksista Parkinson-potilaat kysyvät. Lisäksi halutaan tutkia tarkemmin potilaiden lääkityksessä esiintyviä mahdollisia yhteisvaikutuksia, potilaiden käytössä olevia muita lääkeaineita sekä mitä lähteitä Kuopion Lääkeinformaatiokeskuksen (KLIK, nykyinen Kansallinen lääkeinformaatiokeskus) henkilökunta vastaamisessa käyttää. Vastaavaa tutkimusta ei ole tehty aiemmin Suomessa tai ulkomailla.

Aineistona käytettiin Parkinson-potilaiden ja omaisten Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen esittämiä Parkinson-lääkkeistä koskevia kysymyksiä aikaväliltä 17.8.2002-14.4.2012. Kysymykset dokumentoidaan lääkeinformaatiokeskuksessa elektroniseen tietokantaan ja tätä tutkimusta varten tietokannasta poimittiin Parkinson-lääkkeistä koskevia kysymyksiä ATC-luokasta N04 (parkinsonismilääkkeet) (n=353). Kysymykset ja niihin liittyvät vastaukset luokiteltiin tätä tutkimusta varten kvantitatiiviseen muotoon.

Tutkimusaineiston kysytyimmät lääkeaineet olivat levodopa ja dekarboksylaasin estäjä (n=158), pramipeksoli (n=85) ja selegiliini (n=58). Aineiston merkittävimmät ongelmaluokat kysymysmäärien perusteella olivat yhteisvaikutukset (n=214), annostus, antotapa ja lääkkeenkäyttö (n=67) sekä haittavaikutukset (n=64). Aineiston yhteisvaikutuskysymykset liittyivät pääasiassa lääke-lääkeyhteisvaikutuksiin (n=205). Interaktiotietokantojen mukaan potilaiden tai omaisten antamissa lääkelistoissa oli kuusi (SFINX-interaktiotietokanta) ja 33 (Micromedex-interaktiotietokanta) vakavimman luokan yhteisvaikutusta. Näistä lähes kaikki liittyivät perinteisen antipsykootin yhteiskäyttöön Parkinson-lääkkeen kanssa tai selegiliinin ja levodopan yhteiskäyttöön, mikä on Micromedex-interaktiotietokannan mukaan vasta-aiheista. Haittavaikutuksista kysytyimpiä olivat: muut haitat (n=31), pahoinvointi, oksentelu tai vatsavaivat (n=19) ja väsymys, uneliaisuus tai nukahtelu (n=13). Muista kuin Parkinson-lääkkeistä eniten mainittuja olivat muut hermostoon vaikuttavat lääkkeet (n=212), joista yleisimmin psykoosi- ja neuroosilääkkeitä sekä unilääkkeitä (n=73). Yksittäisistä lääkeaineista yleisimpiä olivat bisoprololi (n=25), asetyylisalisyylihappo (n=18) ja parasetamoli (n=18). Vastaajien käyttämät lähteet olivat suosion mukaan: Pharmaca Fennica (35% lähteistä), SFINX-lääkeaineinteraktiot (19%) ja omat tiedot (11%).

Tutkimuksessa nousi esille kolme tärkeää lääkehoidon osa-aluetta, joista Parkinson-potilaat ja omaiset kaipaavat lisätietoa: yhteisvaikutukset, annostus, antotapa ja lääkkeenkäyttö sekä haittavaikutukset. Tähän tiedontarpeeseen on pyrittävä vastaamaan kehittämälle terveydenhuollon ammattihenkilöiden koulutusta väestön ikääntyessä yleistyvien sairauksien hoidosta ja tarjoamalla potilaille asiantuntevaa neuvontaa. Lääkeinformaatiokeskuksen palveluita tulisi lisäksi markkinoida potilaille nykyistä laajemmin, jotta potilailla olisi mahdollisuus saada lääkeinformaatiota helposti.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences, School of Pharmacy  
Master of Science in Pharmacy program

Pharmacology

JÄRVINEN HELI I.: Symptoms and medical treatment of Parkinson's disease – a study of drug information requests about anti-Parkinson drugs at Kuopio Medicines Information Centre

Master's thesis, 103 p., 2 appendices (5 p.)

Supervisors: Tapani Keränen, Professor of clinical pharmacology and Kirsti Laitinen, University lecturer

September 2012

---

Keywords: adverse effects, drug information, drug interactions, Parkinson's disease, pharmacotherapy, problems

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease. Its occurrence is constantly growing in developed countries as the life expectancy and the average age of the population rises. The pharmacotherapy of a patient with Parkinson's disease is a complicated ensemble since the patients usually use several different medicines. The purpose of this study is to find out what kinds of problems patients with Parkinson's disease have in their drug treatment and from which anti-Parkinson drugs and adverse effects they need more information. In addition, patients' medication is studied even further: possible drug interactions and other drugs besides anti-Parkinson drugs will be quantified and qualified. It will also be studied which information sources were used by Kuopio Medicines Information Centre (KMIC) personnel when answering. This is the first study of Parkinson patients and the problems they have in their pharmacotherapy both in Finland and worldwide.

The data was collected from requests concerning anti-Parkinson drugs received at Kuopio Medicines Information Centre during 17.8.2002-14.4.2012. Only requests made by patients and relatives were studied further. In KMIC the requests and responses are documented electronically and in this study only drugs from ATC-class N04 (anti-Parkinson drugs) were included (n=353). For this study, the requests and respective responses were classified quantitatively.

Most requests concerned levodopa and decarboxylase inhibitor (n=158), pramipexole (n=85) and selegiline (n=58). The most significant problems were: drug interactions (n=214), dosage and the use of drug (n=67) and adverse effects (n=64). Interactions discussed were mostly drug-drug interactions (n=205). According to interaction databases, there were six (SFINX) and 33 (Micromedex) interactions in the most serious category. Of these, nearly all were caused by the concurrent use of a typical antipsychotic and an anti-Parkinson drug or the concurrent use of levodopa and selegiline, which is contraindicated according to Micromedex interaction database. The most common adverse effects mentioned were: other adverse effects (n=31), nausea, vomiting or stomach problems (n=19) and fatigue, somnolence or falling asleep (n=13). Other drugs besides anti-Parkinson drugs in use according to the patient or a relative were most commonly part of the ATC-group N (nervous system) (n=212), mostly psychoanaleptics (n=73). Most common individual drugs in this group were: bisoprolol (n=25), acetylsalicylic acid (n=18) and paracetamol (n=18). Information sources used most commonly by the personnel at KMIC were: Pharmaca Fennica (35% of all the information sources), SFINX drug interactions-database (19%) and answerer's own knowledge (11%).

This study emphasized three areas in which patients with Parkinson's disease need more guidance on: drug interactions, dosage and the use of drug and adverse effects. This need should be met by developing the education of healthcare professionals about the maladies becoming more general with the population aging and by providing the patient with specialized knowledge. Also the services of Kuopio Medicines Information Centre should be marketed to patients more broadly to ensure easy access to drug information services.

## **ESIPUHE**

Tämä pro gradu –tutkielma on tehty Itä-Suomen yliopiston farmasian laitoksella, farmakologian oppiaineelle. Haluan kiittää ohjaajiani kliinisen farmakologian professori Tapani Kerästä ja yliopiston lehtori Kirsti Laitista asiantuntevista neuvoista ja ohjauksesta graduprosessini aikana. Kiitos myös Kuopion Lääkeinformaatiokeskukselle (nykyinen Kansallinen Lääkeinformaatiokeskus) siitä että sain käyttää aineistoa työssäni. Erityiskiitokset rakkaille ystäväilleni, jotka ovat jaksaneet tukea minua tämän pitkän prosessin aikana. Nyt se on tehty.

Tampereella syyskuussa 2012

Heli Järvinen

# SISÄLLYS

## TIIVISTELMÄ

## ESIPUHE

<b>SISÄLLYS</b> .....	<b>5</b>
<b>I KIRJALLISUUSOSA – Parkinsonin taudin oireet ja lääkehoito</b> .....	<b>7</b>
<b>1. JOHDANTO</b> .....	<b>7</b>
<b>2. ESIINTYVYYS</b> .....	<b>9</b>
<b>3. ETIOLOGIA</b> .....	<b>11</b>
3.1 Ympäristötekijät .....	11
3.2 Perintötekijät.....	12
<b>4. PATOFYSIOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
4.1 Ekstrapyramidaalijärjestelmä ja tyvitumakkeet .....	15
4.2 Yleiset mekanismit .....	16
4.3 Solutason mekanismit .....	17
4.3.1 Ubikitiini-proteasomijärjestelmä.....	17
4.3.2 Mitokondrioiden toimintahäiriöt.....	18
4.3.3 Oksidatiivinen soluvaurio.....	18
4.3.4 Dopaminergisten neuronien apoptoosi.....	19
<b>5. PARKINSONIN TAUDIN OIREET</b> .....	<b>21</b>
5.1 Erotusdiagnostiikka .....	21
5.2 Keskeiset motoriset oireet.....	22
5.2.1 Lepovapina .....	22
5.2.2 Hypokinesia ja bradykinesia .....	22
5.2.3 Jäykkyys ja taipunut ryhti.....	23
5.2.4 Asennon säätelyn häiriö .....	24
5.2.5 Jähmettyminen .....	24
5.2.6 Muut motoriset oireet .....	25
5.3 Motoristen oireiden eteneminen .....	25
5.4 Ei-motoriset oireet .....	28
<b>6. PARKINSONIN TAUDIN HOITO</b> .....	<b>30</b>
6.1 Motoristen oireiden hoito.....	31
6.1.1 Levodopa ja sen perifeerisen metabolian estäjät.....	31
6.1.2 Dopamiiniagonistit .....	36
6.1.3 MAO-B:n estäjät .....	37
6.1.4 Antikolinergit.....	38
6.1.5 Amantadiini .....	39
6.2 Dopaminergisen hoidon komplikaatiot.....	40
6.2.1 Motoristen komplikaatioiden eri tyypit .....	42

6.2.2 Motoristen komplikaatioiden hoito .....	44
6.3 Ei-motoristen oireiden hoito ja psykiatriset komplikaatiot .....	45
6.4 Parkinson-potilaiden hoitoon sitoutuminen.....	47
6.5 Potilastyytyväisyys .....	47
<b>7. YHTEENVETO .....</b>	<b>49</b>
<b>II KOKEELLINEN OSA -Tutkimus Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen tulleista Parkinson-lääkkeitä koskevista kysymyksistä .....</b>	
<b>8.1 Tutkimuksen tausta.....</b>	<b>50</b>
<b>9. TUTKIMUSAINEISTO- JA MENETELMÄT .....</b>	<b>52</b>
9.1 Tutkimusaineisto .....	52
9.2 Tutkimusmenetelmät.....	53
<b>10. TULOKSET .....</b>	<b>57</b>
10.1 Kysymyksissä esiintyneet Parkinson-lääkkeet .....	57
10.2 Kysymyksissä esiintyneet ongelmaluokat .....	58
10.2.1 Yhteisvaikutukset.....	58
10.2.2 Annostus, antotapa ja lääkkeenkäyttö.....	63
10.2.3 Haittavaikutukset .....	63
10.3 Haitta- ja yhteisvaikutuskysymyksissä esiintyneet muut lääkeaineet .....	67
10.6 Lähteiden käyttö vastauksissa .....	70
<b>12. POHDINTA .....</b>	<b>72</b>
12.1 Aineisto ja tutkimusmenetelmät .....	72
12.2 Kysyjät.....	73
12.3 Parkinson-lääkkeet .....	74
12.4 Kysymysten ongelmaluokat.....	75
12.4.1 Yhteisvaikutukset .....	75
12.4.2 Annostus,antotapa ja lääkkeenkäyttö.....	79
12.4.3 Haittavaikutukset .....	80
12.5 Haitta- ja yhteisvaikutuskysymysten muut lääkeaineet.....	81
12.6 Tietolähteet .....	82
12.7 Tutkimuksen merkitys terveydenhuollon ammattilaisten kannalta.....	83
<b>13. PÄÄTELMÄT .....</b>	<b>85</b>
<b>KIRJALLISUUS .....</b>	<b>87</b>

## LIITTEET

# **I KIRJALLISUUSOSA – Parkinsonin taudin oireet ja lääkehoito**

## **1. JOHDANTO**

Vuonna 2000 Suomessa oli noin 800 000 65 vuotta täyttäneitä ja tuon luvun arvellaan kasvavan jopa 1,4 miljoonaan vuoteen 2030 mennessä (Aromaa ym. 2005). Vanhusväestön määrän raju kasvu seuraavina vuosikymmeninä korostaa myös Parkinsonin taudin merkitystä neurologisena sairautena, sillä useimmat siihen sairastuvat ovat keskimäärin 50–70 vuotiaita (Fahn ja Przedborski 2010). Vuonna 2030 Parkinsonin tautia sairastavia arvellaan olevan puolet enemmän kuin 2000-luvun alussa (Fogerholm 2005).

Vaikka Parkinsonin taudin aiheuttamista patofysiologisista muutoksista tiedetään melko paljon, vieläkin ei voida sanoa varmuudella mitkä tekijät käynnistävät ne. Potilaiden määrän kasvamisen lisäksi paineita aiheuttaa myös tehokkaampien hoitomuotojen kehittyminen; tehokkaimmillakin lääkkeillä, kuten levodopalla, on vaikeita pitkäaikaishaittoja eikä sairauden etenemistä kyetä hidastamaan.

Tällä hetkellä Parkinson-potilaiden lääkehoito on usein vaativaa; se vaatii useiden lääkkeiden yhdistelmiä ja tiheää annostelua sekä loppuvaiheessa ongelmallisten tilanvaihteluiden ja dyskinesioiden kontrollia, jotta potilaan toimintakyky säilyisi edes kohtuullisena. Lääkehoidon monimutkaisuutta lisää entisestään ikääntyessä lisääntyvä muu sairastavuus ja Parkinsonin tautiin liittyvät komorbiditeetit (Leibson ym. 2006), joiden johdosta potilas saattaa käyttää lääkevalmisteita usean eri sairauden hoitoon samanaikaisesti.

Tämän työn kirjallisuusosassa perehdytään Parkinsonin tautiin kliinisestä näkökulmasta tarkastellen erityisesti sairauden oireita ja varsinkin lääkehoitoa, joka kattaa melko suuren osan kirjallisuuskatsauksesta. Alussa käsitellään pintapuolisesti myös taudin patofysiologiaa tämänhetkisen tutkimustiedon puitteissa.

Työn kokeellisessa osassa perehdytään Parkinson-potilaiden ja heidän omaistensa kokemuksiin lääkehoidon ongelmiin käyttäen aineistona Kuopion

Lääkeinformaatiokeskukseen ja Kansalliseen Lääkeinformaatiokeskukseen tulleita kysymyksiä. Ongelmien lisäksi tarkastellaan myös potilaiden käyttämiä muita lääkkeitä ja lääkityksessä esiintyviä yhteisvaikutuksia.



## 2. ESIINTYVYYS

Parkinsonin tauti on toiseksi yleisin neurodegeneratiivinen sairaus Alzheimerin taudin jälkeen (Tanner ja Aston 2000). Sitä esiintyy kaikissa etnisissä ryhmissä, kaukasialaisilla ja afrikkalaisilla kuitenkin jonkun verran vähemmän (Alves ym. 2008, Weintraub ym. 2008). Afrikassa pienempää esiintyvyyttä saattavat selittää lyhyempi elinajanodote tai vaihtoehtoisesti esiintyvyyttä selvittäneiden tutkimusten metodologiset erot. Parkinsonin taudin prevalenssi maailmanlaajuisesti on keskimäärin 160/100 000 henkilövuotta kohden ja insidenssi keskimäärin 20/100 000 tapausta vuodessa (Fahn ja Przedborski 2010). Molemmat luvut kasvavat tarkasteltavien henkilöiden keski-ian noustessa ja esimerkiksi 70-vuotiailla samat luvut ovat prevalenssille 550/100 000 henkilövuotta kohden ja insidenssille 120/100 000 vuodessa. Myös väestön ikääntyminen ja kasvanut elinajanodote erityisesti kehittyneissä maissa aiheuttavat prevalenssin ja insidenssin vuosittaisen kasvun (Rao ym. 2006).

Vuonna 1992 Lounais-Suomessa tehdyn tutkimuksen mukaan Parkinsonin taudin prevalenssi oli tuolloin 166/100 000 asukasta ja insidenssi 15/100 000 asukasta vuodessa, koko väestöön vakioituna (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Kansaneläkelaitoksen sairaustilastojen mukaan vuonna 2009 Suomessa oli 15 822 henkilöä, joilla oli korvausoikeus 100-prosenttisesti korvattaviin Parkinsonin taudin lääkkeisiin (korvausnumero 110) (Kansaneläkelaitoksen sairausvakuutustilasto 2009). Heistä 8011 oli miehiä ja 7811 naisia. Eräässä tutkimuksessa arvioitiin vuonna 2005 maailmassa olleen 4.1-4.6 miljoona yli 50-vuotiasta Parkinson-potilasta ja luvun arvellaan edelleen kaksinkertaistuvan vuoteen 2030 mennessä (Wirdefeldt ym. 2011).

Parkinson-potilaat ovat iältään 20-80-vuotiaita, pääasiassa kuitenkin yli 40-vuotiaita (Kaakkola ja Marttila 2006, Fahn ja Przedborski 2010, Wirdefeldt ym. 2011). Yli 40-vuotiden sairastumisriski on 1.7 prosenttia ja yli 60-vuotiaista noin yksi prosentti sairastaa Parkinsonin tautia. Potilaiden keski-ikä sairastumishetkellä on 55 vuotta ja miehet näyttävät sairastuvan Parkinsonin tautiin hieman useammin, suhteessa 3:2. Miesten alttiutta Parkinsonin taudille on selitetty muun muassa suuremmalla myrkkyytistyksellä työympäristössä, päävammojen suuremmalla esiintyvyydellä ja estrogeenien suojavaikutuksen puuttumisella (Wirdefeldt ym. 2011).

Parkinson-potilaiden elinajanodote on lyhentynyt ja kuolleisuusriski kaksinkertainen tavalliseen väestöön verrattuna (Wirdefeldt ym. 2011). Elinajanodotteen lyhentyminen on merkittävää erityisesti nuoremmalla iällä sairastuneilla, dementoituneilla ja vaikeasti sairailta potilailla. Yleisimmät Parkinson-potilaiden kuolinsyyt ovat keuhkokuume, dementia, iän tuoma heikkous ja kakeksia.

### 3. ETIOLOGIA

Nykyisin Parkinsonin tautia pidetään etiologialtaan monisyisenä. Useita ympäristötekijöitä, esimerkiksi pestisidejä, on pidetty todennäköisenä Parkinsonin taudin aiheuttajina. Viime vuosina geneettisten tekijöiden merkitys sekä nuoruusiän että sporadisten tautitapausten taustalla on korostunut ja tällä hetkellä korostetaan näiden kahden tekijän yhteisvaikutusta ihmiselimestössä.

#### 3.1 Ympäristötekijät

Geneettinen alttius saattaa aiheuttaa vierasainemetabolian, antioksidanttijärjestelmän tai mitokondrioiden toimintahäiriöitä, jotka yhdessä jonkin haitallisen ympäristötekijän kanssa aiheuttavat todennäköisesti merkittävien solun toimintaa ylläpitävien järjestelmien pettämisen (Lyytinen ja Kaakkola 2005, Bartels ja Leenders 2009). Esimerkiksi solun energiantuotannon pettäminen mitokondrioiden hengitysketjun vaurioituessa johtaa väistämättä solun apoptoosiin ja todennäköisesti Parkinsonin taudissa dopaminergisten neuronien kuolemaan.

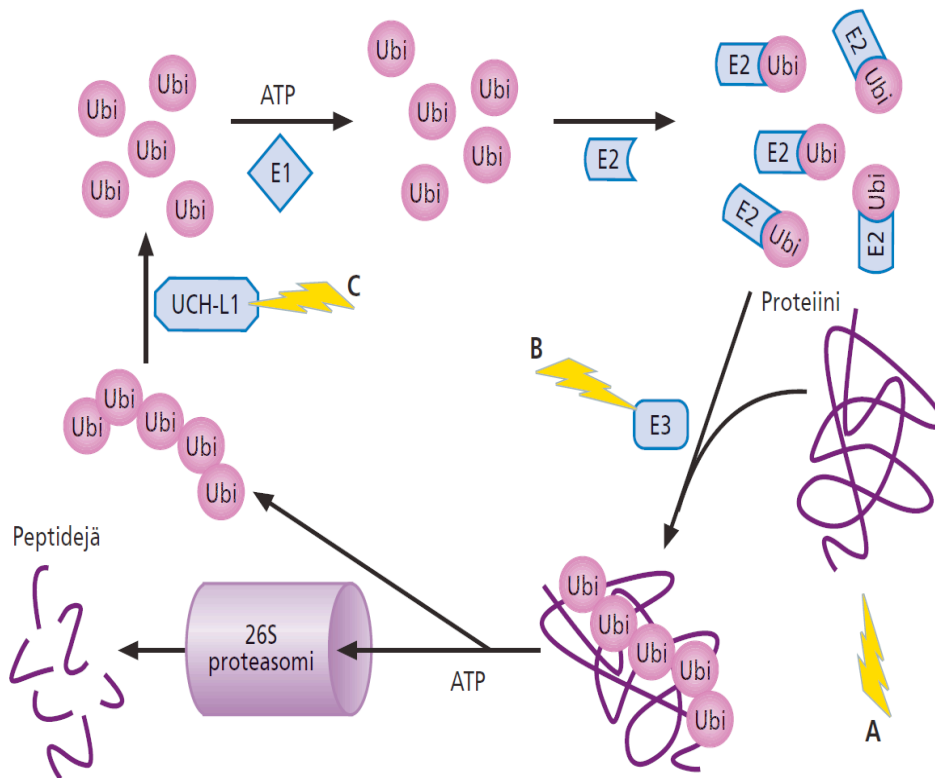
Ainoa varmaksi todistettu Parkinsonin taudin riskitekijä on korkea ikä (Weintraub ym. 2008). Pestisidien, maataloustöiden, maalla asumisen ja kaivoveden nauttimisen on epäilty aiheuttavan Parkinsonin tautia, mutta niiden roolista Parkinsonin taudin kehittymisessä ei ole varmaa näyttöä (Wirdefeldt ym. 2011). Ammattiryhmistä rakennustyöntekijöillä, puutyöntekijöillä, maalareilla, opettajilla ja lääketieteellistä työtä tekevillä on havaittu suurempi Parkinsonin taudin riski. Näiden ammattiryhmien alttiutta saattaa selittää altistuminen työperäisille kemikaaleille ja erilaisille mikrobeille.

Tupakointi vähentää joidenkin tutkimuksien mukaan Parkinsonin taudin riskiä noin 50 prosenttia ja saattaa jopa viivästyttää sairauden puhkeamista (Samii ym. 2004, Wirdefeldt ym. 2011). Tupakoinnin suojavaikutuksen mekanismi on yhä epäselvä, mutta sen arvellaan liittyvän  $\alpha$ -synukleiiniin. Merkittävä havainto on myös kahvin sisältämän kofeiinin suojavaikutus, minkä vuoksi adenosiinireseptoriin vaikuttavia lääkeaineita kehitellään tällä hetkellä Parkinsonin taudin hoitoon. Myös voimakas fyysinen aktiivisuus ja tulehduskipulääkkeiden käyttö sekä korkea virtsahappopitoisuus saattavat jossain määrin suojata Parkinsonin taudilta.

### 3.2 Perintötekijät

Todennäköisesti suuri osa alle 50-vuotiaana Parkinsonin tautiin sairastuvista sairastuu geneettisistä syistä (Weintraub ym.2008). Heitä on koko potilasjoukosta noin kymmenen prosenttia ja kaikista nuorella iällä sairastuvista jopa 50 prosenttia saattaa sairastua geneettisistä syistä (Lyytinen ja Kaakkola 2005). Parkinsonin tautiin sairastuneen perheenjäsenillä on tutkimusten mukaan 3-4-kertainen sairastumisriski. Geneettistä alkuperää olevat Parkinson-tapaukset ovat hyvin heterogeeninen joukko sekä patologiensa että fenotyypinsä perusteella ja genetiikalla saattaa olla merkitystä myös sporadisissa tautitapauksissa (Lyytinen ja Kaakkola 2005). Vuoteen 2011 mennessä oli tunnistettu 11 geeniä, 3 varmaa lokusta ja 2 epävarmaa lokusta Parkinsonin tautiin liittyen (Wirdefeldt ym. 2011) (Taulukko 1).

PARK- mutaatioiden seurauksena hermosolun normaali proteolyysi häiriintyy (kuva 1) (Lyytinen ja Kaakkola 2005). Häiriö voi olla joko proteiineja hajottavassa osassa tai itse substraatissa. Jos esimerkiksi UCH-L1:n toiminta häiriintyy (PARK5), ei ubikitiinistä riippuvainen 26S-proteasomijärjestelmä toimi oikealla tavalla (Kuva 1). UCH-L1:n tehtävä tässä ketjussa on pilkkoa ubikitiinipolymeerin ubikitiini takaisin monomeeriseen muotoon (Kohta C kuvassa 1). Jos mutaatio tapahtuu parkiinigeenissä (PARK 2), ei ubikitiinipolymeeri voi konjugoitua kohdeproteiinin kanssa (kohta B kuvassa 1). Mutaatio  $\alpha$ -synukleiinigeenissä (PARK1, SNCA) aiheuttaa sytotoksisen ja proteolyysille resistentin virheellisen tuotteen synnyn (kohta A kuvassa 1).



**Kuva 1.** Kaaviokuva uniktiinistä riippuvaisen 26S-proteasomijärjestelmän toiminnasta proteolyysissä. Lähde: Lyytinen ja Kaakkola 2005

PARK-mutaatiot saattavat aiheuttaa myös solun hengitysketjutoiminnan pettämisen; PARK6 eli PINK1-geeni koodaa mitokondriaalista kompleksia ja sen mutaatio aiheuttaa todennäköisesti häiriön mitokondrion hengitysketjun toiminnassa (Samii ym. 2004, Lyytinen ja Kaakkola 2005, Davie 2008, Wirdefeldt ym. 2011). PARK7 eli DJ1-proteiinin oletetaan liittyvän solun oksidatiiviselle stressille käynnistämään vasteeseen. Mutaatiot voivat aiheuttaa myös lysosomien toimintahäiriöitä (PARK 9, ATP13A2) ja niiden johdosta lysosomissa tapahtuva soluille vieraiden aineiden hajotus ei toimi kunnolla. Vuoteen 2011 mennessä tunnistetut geenimutaatiot, niiden periymistystapa ja ominaispiirteet on koottu taulukkoon 1. Kaikkien geenimutaatioiden merkitystä ja tarkkaa roolia ei vielä tunneta.

**Taulukko 1.** Vuoteen 2011 mennessä tunnistetut Parkinson-geenit. Lähde: Wirdefeldt ym. 2011

<b>Geeni/Lokus</b>	<b>Periytymismuoto</b>	<b>Kliiniset ominaisuudet</b>
SNCA (PARK1/PARK4)	Dominantti	Alkaa aikaisin, vähemmän vapinaa, nopeasti etenevä
Parkin (PARK2)	Resessiivinen	Alkaa nuoremmilla, dyskinesia, dystonia, hitaasti etenevä
PARK3	Dominantti	Dementia
UCH-L1 (PARK5)	Dominantti	-
PINK1 (PARK6)	Resessiivinen	Alkaa aikaisin, etenee hitaasti
DJ-1 (PARK7)	Resessiivinen	Alkaa aikaisin, dystonia, psykiatriset oireet
LRRK2 (PARK8)	Dominantti	-
ATP13A2 (PARK9)	Resessiivinen	Alkaa aikaisin, etenee nopeasti, pyramidaaliset merkit, dementia
PARK10	-	-
GIGYF2 (PARK11)	-	-
PARK12	-	-
Omi/HtrA2 (PARK13)	Dominantti	-
PLA2G6 (PARK14)	Resessiivinen	Alkaa aikaisin, dystonia, pyramidaaliset merkit
FBXO7 (PARK15)	Resessiivinen	Alkaa aikaisin, pyramidaaliset merkit
PARK16	-	-

## 4. PATOFYSIOLOGIA

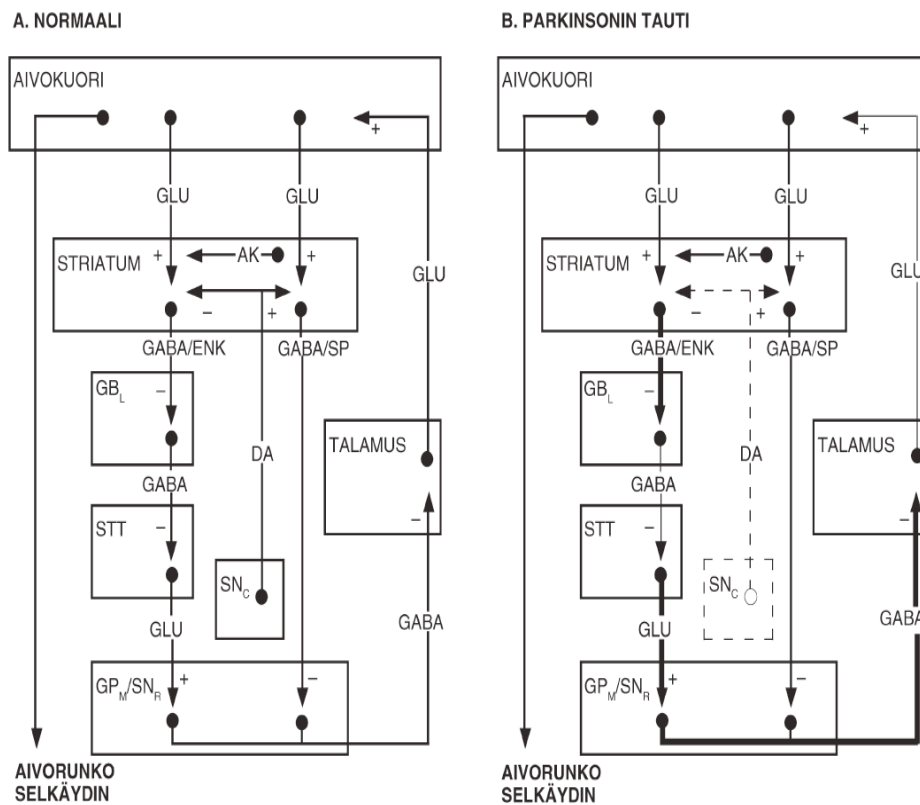
Ekstrapyramidaalijärjestelmä toimii aivojen ja lihasten välisenä säätelijänä ja sen tarkoitus on hienosäätää motorisia liikkeitä. Tyvitumakkeet, joihin substantia nigra kuuluu, ovat osa ekstrapyramidaalijärjestelmää. Parkinsonin taudin oireet johtuvat substantia nigran dopaminergisten neuronien tuhosta ja siitä aiheutuvasta dopamiinin puutoksesta. On esitetty useita neuronituhon käynnistäviä solutason mekanismeja; syyllisenä on pidetty ubikitiini-proteasomijärjestelmän toimintamuutoksia, mitokondrioiden toimintahäiriöitä ja oksidatiivisia soluvaurioita. Todennäköistä on, että nämä kaikki liittyvät jollakin tapaa toisiinsa.

### 4.1 Ekstrapyramidaalijärjestelmä ja tyvitumakkeet

Ekstrapyramidaalijärjestelmä säätelee aivojen motoriselta kuorikerrokselta selkäyttimeen ja edelleen lihaksiin kulkevaa tietoa (Rinne 1997, Teräväinen 2000, Obeso ym. 2008, Bartels ja Leenders 2009). Aivokuoren alla sijaitsevat tyvitumakkeet ovat osa ekstrapyramidaalijärjestelmää, joka on mukana liikkeen ja kehon asennon kontrolloinnissa sekä tietyissä emotionaalisissa ja kognitiivisissa toiminnoissa, kuten assosiativisessa oppimisessa, työmuistin toiminnassa ja suunnittelukyvyssä. Tyvitumakkeista putamen ja nucleus caudatus muodostavat striatumin ja muita tyvitumakkeita ovat globulus pallidus, subtalaaminen tumake ja substantia nigra (Rinne 1997, Teräväinen 2000, Obeso ym. 2008, Bartels ja Leenders 2009). Tyvitumakkeet muodostavat monimutkaisen järjestelmän, jonka avulla ne liittyvät aivokuoren limbisiin, motorisiin, assosiativisiin ja okulomotorisiin alueisiin sekä aivorunkoon ja talamukseen (Bartels ja Leenders 2009).

Glutamaterginen eksitoiva rata (GLU) tulee striatumiin aivokuorelta ja nigrostriataalinen dopaminerginen rata (DA) puolestaan substantia nigran zona compactasta (SN<sub>C</sub>) (kuva 2) (Kaakkola 2007). Striatumista lähtevä suora rata johtaa mediaaliseen globus pallidukseen (GPM) ja substantia nigran pars reticulataan (SN<sub>R</sub>). Epäsuora rata taas kulkee lateraalisen globus palliduksen (GBL) ja subtalaamisen tumakkeen (STT) kautta mediaaliseen globus pallidukseen (GPM) ja substantia nigran pars reticulataan (SN<sub>R</sub>). Suorassa radassa on eksitoivia D1-reseptoreita ja epäsuorassa radassa puolestaan inhiboivia D2-reseptoreita. Molemmat järjestelmät käyttävät välittäjäaineenaan lisäksi gamma-aminovoihappoa (GABA), glutamaattia (GLU),

enkefaliinia (ENK) ja substantia nigra pars compacta (SNc) dopaminergiset neuronit tuhoutuvat, aivokuorelle siirtyvä palaute vähenee aiheuttaen Parkinsonin taudin motorisia oireita.



**Kuva 2.** Tyvitumakkeiden ratayhteydet terveellä (A) ja Parkinsonin tautia sairastavalla (B). Lähde: Kaakkola 2007

#### 4.2 Yleiset mekanismit

Parkinsonin taudissa substantia nigra pars compacta (SNc) dopaminergiset neuronit tuhoutuvat häiriten striatumiin kulkevan nigrostriataalisen dopamiiniradan toimintaa (Kaakkola ja Marttila 2006, Weintraub ym. 2008). Striatumin D2-reseptorien inhibition ja D1-reseptorien eksitaation heikentyessä ekstrapyramidaaliradan säätely muuttuu aiheuttaen Parkinsonin taudille tyypillisiä oireita (Kaakkola ja Marttila 2006, Bartels ja Leenders 2009, Wirdefeldt ym. 2011). Oireet ovat kliinisesti merkittäviä vasta kun 50-60 prosenttia nigraalisista neuroneista on tuhoutunut ja



dopamiinipitoisuus on laskenut 60–80 prosenttia normaalista. Myös muissa dopaminergisissä radoissa tapahtuu muutoksia ja hermosoluja tuhoutuu aivorungossa, subkortikaalisissa ja kortikaalisissa rakenteissa sekä autonomisessa hermostossa (Kaakkola ja Marttila 2006, Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Koska striatumin kolinerginen järjestelmä säilyy paremmin, aiheuttaa se epätasapainon dopaminergisen ja kolinergisen toiminnan välille. Aivorungossa katekoliaminergiset ja serotonergiset neuronit voivat myös degeneroitua, mikä selittää osan ei-motorisista oireista. (Wirdefeldt ym. 2011)

Parkinsonin taudissa eri keskushermoston osiin ilmestyy myös Lewyn kappaleita; niitä on löydetty muun muassa substantia nigraasta, muista aivorungon tumakkeista, korteksilta, amygdalasta, locus ceruleuksesta, vagaalisesta tumakkeesta ja perifeerisestä autonomisesta hermostosta (Samii ym. 2004, Lyytinen ja Kaakkola 2005, Kaakkola ja Marttila 2006). Lewyn kappaleet ovat eosinofiilisiä rakenteita, jotka sisältävät  $\alpha$ -synukleiiniä, ubikitiiniä, neuronin tukirangan säikeitä, proteasomin komponentteja ja proteiinien hapettumistuotteita. Niiden tarkka rooli Parkinsonin taudissa on vielä epäselvä, mutta niitä on pidetty joko solukuolemaa aiheuttavana tekijänä tai solun suojamekanismina.

### **4.3 Solutason mekanismit**

Dopaminergisten neuronien tuhon käynnistävän prosessin aiheuttajia ei vielä tunneta varmasti, vaikka useita eri ympäristö- ja perintötekijöitä onkin tutkittu viime vuosikymmeninä paljon (Lyytinen ja Kaakkola 2005). Solutasolla neurodegeneraation syntyyn saattavat vaikuttaa muun muassa valkuaisaineiden hajotusjärjestelmän ja mitokondrioiden toimintahäiriöt, Lewyn kappaleet, apoptoosi, tulehdus, oksidatiivinen stressi ja eksitotoksisuus (Samii ym. 2004, Lyytinen ja Kaakkola 2005)

#### **4.3.1 Ubikitiini-proteasomijärjestelmä**

Ubikitiini-proteasomijärjestelmä (UPS) hankkiutuu eroon solun epänormaaleista ja tarpeettomista proteiineista (Samii ym. 2004, Lyytinen ja Kaakkola 2005, Davie 2008). Sivulla 13, kuvassa 1 on kuvattu ubikitiini-proteasomijärjestelmän normaalia toimintaa ja mahdollisten toimintapuutosten sijaintia ja seurauksia. Tämän järjestelmän toimintahäiriöt ovat merkittävässä roolissa tietyissä Parkinsonin taudin

periytyvissä muodoissa, joita aiheuttavat PARK1-, PARK2 tai PARK5-mutaatiot eli mutaatiot parkin-,  $\alpha$ -synukleiini- tai UCH-L1-geenissä. Näistä mutaatioista on kerrottu lisää kappaleessa 3.2. Ubikitiini-proteasomijärjestelmän häiriöt aiheuttavat epänormaalien, hajoamiselle resistenttien ja mahdollisesti sytotoksisten proteiinien, kuten  $\alpha$ -synukleiinin kertymisen.  $\alpha$ -synukleiini on merkittävä osa Lewyn kappaleita, mutta vielä ei ole varmaa onko se osa patofysiologisia vai solua suojaavia mekanismeja. UPS:n toimintaan liittyy myös kiinteästi solun energiaa tuottava järjestelmä, mitokondriot, sekä niihin liittyvät mahdolliset oksidatiivisen soluvaurion tuotteet.

#### **4.3.2 Mitokondrioiden toimintahäiriöt**

Parkinson-potilailla on havaittu mitokondrion hengitysketjuun kuuluvan kompleksi 1 aktiivisuuden vähenemistä substantia nigran neuroneissa (Lyytinen ja Kaakkola 2005). Varmaa ei ole, liittyykö se sairauden kulkuun vai tapahtuuko se jo sairauden alkuvaiheessa. Näyttäisi kuitenkin siltä, että substantia nigra pars compactan solut ovat erityisen alttiita mitokondrioiden toimintahäiriöiden aiheuttamille oksidatiivisille vaurioille (Davie 2008).

Mitokondrioiden toimintahäiriöt, oksidatiivinen soluvaurio ja UPS liittyvät toisiinsa monella tavalla (Lyytinen ja Kaakkola 2005). Kompleksi 1 toiminnan estyminen, esimerkiksi  $MPP^+$ :n vaikutuksesta, aiheuttaa happiradikaalien tuotannon lisääntymisen, mikä estää kompleksi 1:n ja proteasomin toimintaa. Proteasomin toiminnan estyessä reaktiivisten happiradikaalien määrä kasvaa, joten prosessi on jatkuva.

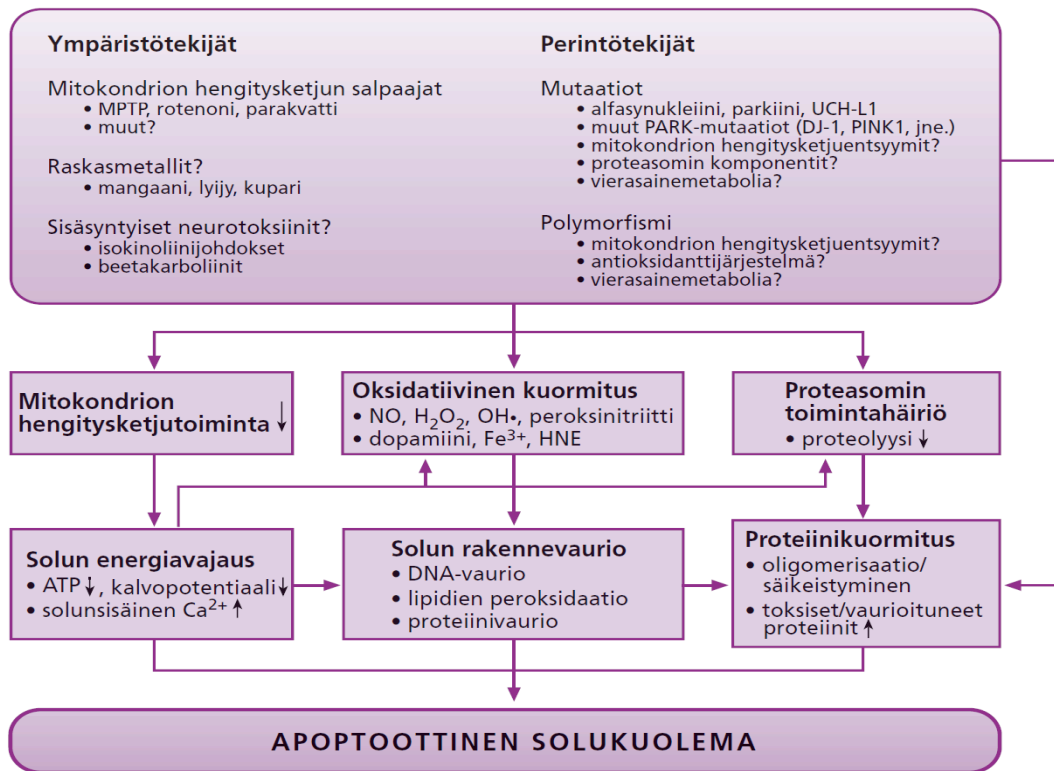
#### **4.3.3 Oksidatiivinen soluvaurio**

Parkinson-potilailla on esitetty olevan puutteellinen antioksidanttijärjestelmä, jonka toiminta häiriintyy luultavasti jo ennen kliinisiä oireita (Lyytinen ja Kaakkola 2005, Bartels ja Leenders 2008). Antioksidanttijärjestelmän häiriö aiheuttaa sen, että dopamiinin metabolia monoamiinioksidaasin (MAO) toimesta synnyttää peroksidia, jota ei kyetä neutraloimaan (Bartels ja Leenders 2008). Peroksidia poistamassa toimii normaalisti antioksidantti glutationi, mutta Parkinson-potilailla sen määrä substantia nigraassa on vähentynyt, mikä aiheuttaa dopaminergisiä neuroneita vaurioittavien happiradikaalien synnyn. Happiradikaalit reagoivat solun sisällä proteiinien, lipidien

ja nukleiinihappojen kanssa ja aiheuttavat niiden vauriota (Lyytinen ja Kaakkola 2005). Lisäksi on havaittu, että toisen luontaisen antioksidantin, koentsyymi Q<sub>10</sub>:n pitoisuudet ovat potilailla pienentyneet ja substantia nigra Fe<sup>3+</sup>-pitoisuus suurentunut, mikä saattaa altistaa soluvauroille, sillä happiradikaalien synteesi ja dopamiinin auto-oksidaatio lisääntyy Fe<sup>3+</sup>:n vaikutuksesta. Myös iNOS (indusoituva typpioksidi syntetaasi) aktiivisuus on lisääntynyt Parkinson-potilaiden substantia nigra ja sen taustalla on todennäköisesti glutamatergisten hermosäikeiden yliaktiivisuus, joka altistaa oksidatiivisille vaurioille, sillä typpioksidi muodostaa erittäin hanakasti reagoivaa peroksinitriittiä.

#### **4.3.4 Dopaminergisten neuronien apoptoosi**

Solun energian tuottajilla, mitokondrioilla, on merkittävä asema apoptoosissa (Lyytinen ja Kaakkola 2005). Apoptoosia ohjaavat pääasiassa kaspasit, jotka saattavat Parkinson-potilailla aktivoitua esimerkiksi epänormaalien proteiinien kertymisen, oksidatiivisen vaurion tai mitokondrioiden kalvopotentiaalin häviämisen seurauksena. Kaspasit aiheuttavat ohjelmoidun solukuoleman käynnistymisen ja dopaminergisten neuronien etenevän tuhon. Kuvassa 3 on esitetty yhteenvetona apoptoosiin johtava tapahtumaketju Parkinsonin taudissa.



**Kuva 3.** Yhteenvedo Parkinsonin taudin etiologiasta ja dopamiinivaurion mekanismeista. Lähde: Lyytinen ja Kaakkola 2005

## 5. PARKINSONIN TAUDIN OIREET

Parkinsonin tautia pidetään edelleen pääasiassa motoriikkaan vaikuttavana sairautena, sillä sen näkyvät oireet ovat pääasiassa motorisia; lepovapinaa, bradykinesiaa ja jäykkyyttä. Todellisuudessa siihen liittyy kuitenkin myös ei-motorisia oireita, jotka saattavat usein olla motorisia oireita vammauttavampia. Motoriset oireet johtuvat pääasiassa dopamiinin puutteesta, mutta ei-motoristen oireiden syntyyn vaikuttavat todennäköisesti muutokset autonomisessa hermostossa ja eri välittäjäainejärjestelmissä. Lääkehoidon avulla motoristen oireiden etenemistä pystytään hidastamaan, mutta myös Parkinson-lääkkeillä on pitkäaikaiskäytössä ilmaantuvia haittoja.

### 5.1 Erotusdiagnostiikka

Parkinsonin taudin tärkeimpiä motorisia oireita ovat lepovapina, asennon säätelyn häiriö, bradykinesia, koukistunut, etukumara ryhti ja jähmettyminen ("freezing") (Kaakkola ja Marttila 2006, Fahn ja Przedborski 2010). Parkinsonin tauti eli primaarinen parkinsonismi on yksi parkinsonismin kolmesta eri muodosta, joihin kuuluvat myös sekundaarinen parkinsonismi ja muihin neurodegeneratiivisiin sairauksiin liittyvä parkinsonismi (Kaakkola ja Marttila 2006). Tärkeimmät muut parkinsonismin muodot ovat Lewyn kappale-tauti, psykoosilääkkeiden aiheuttama lääkeparkinsonismi, kortikobasaalinen degeneraatio, etenevä supranukleaarinen pareesi (PSP), vaskulaarinen parkinsonismi ja monisysteemiatrofia (MSA). On myös erittäin tärkeää erottaa Parkinsonin tauti essentiaalisesta vapinasta, joka ei ole lepovapinaa, vaan aktiovapinaa ilman Parkinsonin taudille tyypillisiä oireita.

Yllämainitut motoriset oireet ovat tyypillisiä kaikille parkinsonismin eri muodoille, mutta Parkinsonin taudille tyypillisiä oireita ovat muun muassa pienentynyt käsiala eli mikrografia, kasvojen ilmeettömyys, käsivarsien myötäliikkeen puuttuminen ja heikentynyt hajuaisti (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). On myös tiettyjä oireita, jotka eivät yleensä liity varhaisvaiheen Parkinsonin tautiin ja jotka antavat aiheutta olettaa diagnoosin olevan muu kuin idiopaattinen Parkinsonin tauti. Tällaisia ovat muun muassa varhain ilmenevät autonomiset oireet, vapinan puuttuminen, varhainen kaatuilu ja symmetriset liikeoireet.

Parkinsonin taudin diagnoosi perustuu aina kliiniseen neurologiseen tutkimukseen ja diagnostiikan peruseriaatteiden mukaan potilaalla tulee olla vähintään kaksi taudin keskeistä oiretta, joista toinen on lepovapina tai bradykinesia (Kaakkola ja Marttila 2006). Muut mahdolliset parkinsonismin aiheuttajat tulee myös olla poissuljettu. Parkinsonin taudin diagnoosin tekeminen on haasteellista erityisesti taudin alkuvaiheessa. Erotusdiagnostiikassa voidaan käyttää apuvälineenä PET- tai SPECT-kuvantamista, joilla tutkitaan aivojen dopamiinijärjestelmän vaurioita. Yleisesti ottaen laboratorio- tai kuvantamistutkimuksista ei kuitenkaan ole hyötyä Parkinsonin taudin diagnostiikassa.

## **5.2 Keskeiset motoriset oireet**

### **5.2.1 Lepovapina**

Lepovapinaa esiintyy 4-6 Hz taajuudella tyypillisesti niin sanottuna pillerinpyörittäjän vapinana toisen puolen raajan distaaliosissa, usein sormissa. (Kaakkola ja Marttila 2006, Jankovic 2007, Rodriguez-Oroz ym. 2009, Fahn ja Przedborski 2010). Eräässä tutkimuksessa havaittiin, että sairauden alkuvaiheessa 69:llä prosentilla potilaista oli lepovapinaa ja prosenttiluku kasvoi sairauden edetessä 75 prosenttiin (Jankovic 2007). Vapina on yleensä toispuolista erityisesti sairauden alkuvaiheessa, mutta leviää usein toisellekin puolelle (Kaakkola ja Marttila 2006, Jankovic 2007, Rodriguez-Oroz ym. 2009, Fahn ja Przedborski 2010). Jos potilaan koko pää tai puhe vapisee, vapina on molemminpuolista tai sitä esiintyy liikesuorituksen aikana, on todennäköisempää, että kyseessä on essentiaalinen vapina. Lepovapinaa häviää normaalisti liikesuorituksen ja unen aikana ja pahenee potilaan hermostuessa tai jännittyessä. Potilailla saattaa esiintyä myös aktiovapinaa, joka palaa kun liikesuoritus on jatkunut kauan, esimerkiksi yläraajaa kannateltaessa.

### **5.2.2 Hypokinesia ja bradykinesia**

Bradykinesia on hyvin tunnusomainen ja yleisin Parkinsonin taudin oire ja se lamaa merkittävästi potilaiden toimintakykyä heti sairauden alkuvaiheesta lähtien (Samii ym. 2004, Jankovic 2007,). Bradykinesialla tarkoitetaan liikkeen hitautta, vaikeutta aloittaa liikettä ja automaattisten liikkeiden vähentymistä (Fahn ja Przedborski 2010). Hypokinesialla puolestaan tarkoitetaan liikkeen taajuuden vähenemistä ja sitä esiintyy erityisesti toistuvissa liikkeissä. Käytännössä bradykinesia ilmenee hyvin

monimuotoisesti ja sen ilmiäsu riippuu esiintymispaikastaan. On myös tyypillistä, että sairauden edetessä potilaalla kehittyy useampia erilaisia bradykinesian muotoja.

Ilmeettömät kasvot, vähentynyt silmien räpyttely, mikrografinen käsiala sekä hiljainen ja yksitoikkoisen kuuloinen puhetyyli ovat tyypillisiä bradykinesian ilmentymiä (Kaakkola ja Marttila 2006, Jankovic 2007, Fahn ja Przedborski 2010). Potilaan olemus muuttuu myös muilla tavoin vähäeleiseksi, sillä spontaani liikehdintä ja elehtiminen vähenevät taudin edetessä. Potilaan kävelytyyli on hidas ja laahustava ja askelleveys on pienentynyt. Bradykinesian edetessä normaali käsien myötäliike kävellessä vähenee ja lopulta sitä ei tapahdu ollenkaan. Potilaat pystyvät kuitenkin halutessaan elehtimään, jos he keskittyvät tekemäänsä liikkeeseen.

Bradykinesia dominoivassa kädessä heikentää potilaan toimintakykyä, sillä sen johdosta esimerkiksi hiusten kampaaminen, napittaminen, hampaiden harjaus ja parran ajo vaikeutuvat (Kaakkola ja Marttila 2006, Jankovic 2007, Fahn ja Przedborski 2010). Potilaalla voi olla myös vaikeuksia kääntyä sängyssä, tehdä useampia tehtäviä samaan aikaan ja nousta esimerkiksi matalilta tuoleilta tai autosta. Koska spontaani nielemisrefleksi heikentyy ja limaa erittyy sylkenä, saattavat nielemisvaikeudet aiheuttaa tukehtumis- tai aspiraatiovaaran sairauden loppuvaiheessa. Lepovapinan tavoin, bradykinesia on myös riippuvainen potilaan mielentilasta. Tämä ilmenee yleensä kinesia paradoxica, joka tarkoittaa sitä, että potilas kykenee yhtäkkiseen toimintaan jonkin laukaisevan tekijän, esimerkiksi kovan äänen, avustamana.

### **5.2.3 Jäykkyys ja taipunut ryhti**

Jäykkyyttä esiintyy potilailla kahdessa eri muodoissa: tasaisena eli lyijyputkimaisena ja nykivänä eli hammasratamaisena, joka on yhteydessä lepovapinaan (Kaakkola ja Marttila 2006, Jankovic 2007). Jäykkyys raajoissa ilmenee lisääntyneenä vastuksena ja sitä voi esiintyä joko proksimaalisesti tai distaalisesti. Kipu erityisesti olkapään alueella liittyy ruumiinosien jäykkyyteen.

Parkinsonin taudin edetessä potilaan ryhti muuttuu etukumaraksi (Kaakkola ja Marttila 2006, Fahn ja Przedborski 2010). Ryhdin kumartuminen alkaa käsivarsista ja etenee vasta sitten koko vartaloon; käsivarret ovat vartalon etupuolella ja polvet, kyynärpäät sekä lantio ovat taipuneina, koko vartalo on taipunut eteenpäin, selkä

näyttää kyttyräiseltä ja pää on painunut alas. Tämä on tyypillistä erityisesti pitkälle edenneessä Parkinsonin taudissa ja ryhdin ollessa äärimmilleen taipunut, sitä kutsutaan kamptokormiaksi. Myös esimerkiksi isovarvas voi taipua voimakkaasti ylöspäin muiden varpaiden kipristyessä alaspäin (striatal toe). Samankaltainen ilmiö saattaa esiintyä käsivarressa joillakin potilailla.

#### **5.2.4 Asennon säätelyn häiriö**

Asennon säätelyn häiriö johtuu asentorefleksien häviämisestä, mutta sitä esiintyy vain harvoin Parkinsonin taudin alkuaireena, joten sitä voidaankin pitää potilaan sairauden vaikeusasteen mittana (Samii ym. 2004, Jankovic 2007). Asennon säätelyn häiriö etenee asteittain ja johtaa potilaan tasapainon heikentymiseen, mikä puolestaan altistaa kaatumisille. Potilaan asento muuttuu etukumaraksi ja kävellessä erityisesti käännökset muuttuvat epävarmoiksi (Kaakkola ja Marttila 2006). On myös tyypillistä, että kävellessään potilas yrittää ottaa nopeita askelia yhä kiihtyvämmin pysyäkseen koukistuneen vartalonsa kanssa tasapainossa. Tämä johtaa lopulta tasapainon menetykseen ja kaatumiseen. Ikääntymisen mukanaan tuoma sensoristen aistien ja liikeaistin heikentyminen sekä ortostaattinen hypotensio pahentavat asennon säätelyn häiriötä ja altistavat kaatumisille (Jankovic 2007). Pitkälle edenneen asennon säätelyn häiriön seurauksena potilas ei voi seisoa ilman avustusta.

#### **5.2.5 Jähmettyminen**

Jähmettymiselle tyypillistä on se, että kesken liikesuorituksen potilas saattaa jäädä paikalleen liikkumattomana jopa minuuttien ajaksi (Kaakkola ja Marttila 2006). Jähmettyminen voi myös esiintyä vaikeutena lähteä kävelemään tai saapua määränpäähän (Samii ym. 2004) ja se on yleistä esimerkiksi katuja ylitettäessä, portaissa, kynnyksiä ylitettäessä tai avoimissa tiloissa (Kaakkola ja Marttila 2006, Jankovic 2007). Tämä ilmiö on yleisin jaloissa, mutta saattaa joskus esiintyä myös silmäluomissa tai käsissä (Jankovic 2007). Potilaat pystyvät hallitsemaan jähmettymisoireitaan esimerkiksi marssimalla tiettyyn tahtiin tai astumalla esteiden yli. Erään tutkimuksen mukaan noin 47 prosenttia potilaista oli kokenut jähmettymisen jossain vaiheessa sairauttaan (Jankovic 2007). Se on yleisempää miehillä ja pitkään sairastaneilla ja harvinaisempaa niillä potilailla, joilla on lepovapina pääoireena. Yleisempää se on sen sijaan potilailla, jotka kärsivät bradykinesiasta ja asennon säätelyhäiriöistä.



### **5.2.6 Muut motoriset oireet**

Muita Parkinsonin taudin motorisia oireita ovat: hypofonia eli hiljentynyt ääni, dysartria eli puhehäiriö, dysfagia eli nielemishäiriö ja lisääntynyt syljeneritys (Jankovic 2007). Nämä oireet johtuvat kurkunpään alueen jäykkyydestä ja bradykinesiasta ja saattavat joissakin tapauksissa olla kardinaalioireitakin vaikeampia. Syljenerityksen lisääntymisen taustalla on usein nielemishäiriö. Sairaus voi myös hidastaa silmien räpyttelynopeutta ja aiheuttaa hengityshäiriöitä, jotka altistavat keuhkokuumeelle.

### **5.3 Motoristen oireiden eteneminen**

Toistaiseksi ei ole voitu löytää keinoa hidastaa Parkinsonin taudin etenemistä (Keränen 2008). Parkinsonin taudin hoidossa käytetyt lääkkeet lievittävät motorisia oireita, mutta eivät pysäytä sairauden etenemistä eivätkä toimi neuroprotektiivisina. Koska sairauden oireita voidaan lievittää, on mahdotonta tutkia motoristen oireiden luonnollista etenemistä pitkällä aikavälillä (Poewe 2006). Lääkehoito viivästyttää ja hidastaa Parkinsonin taudin etenemistä, mutta potilaan toimintakyky heikkenee kuitenkin asteittain ja lopulta hänestä tulee yleensä vuodepotilas (Kaakkola ja Marttila 2006).

Parkinsonin taudin eri vaiheita kuvataan Hoehn ja Yahr-asteikolla (taulukko 2), jonka loivat alun perin Melvin Yahr and Margaret Hoehn vuonna 1967. Taulukkoa on sittemmin täydennetty asteikoilla 0, 1.5 ja 2.5. Tasolla 1 ja 2 potilaat pystyvät elämään kutakuinkin normaalia elämää (Sato ym. 2006). Tasolla 3 heidän toimintakykynsä rajoittuu jonkun verran ja tasolla 4 ja 5 toimintakyky rajoittuu niin paljon, että potilas tarvitsee apua selvitäkseen arjen perustoiminnoista.

**Taulukko 2.** Hoehn ja Yahr-asteikko mukailtuna Lähde: Hoehn ja Yahr 1967, Goetz ym. 2004

Asteikko	Oireet
Taso 0	Ei merkkejä sairaudesta
Taso 1	Vain yksipuoleisia oireita
Taso 1.5	Yksipuoleisia ja aksiaalisia oireita
Taso 2	Molemminpuolisia oireita. Ei tasapainohäiriöitä.
Taso 2.5	Lieviä molemminpuolinen sairaus, tasapaino säilyy "tönäytestissä"
Taso 3	Tasapainohäiriö. Lievä tai keskivaikea sairaus. Fyysisesti itsenäinen.
Taso 4	Vaikea disabiliteetti, kävelee ja seisoo avustamatta.
Taso 5	Tarvitsee pyörätuolia tai on vuodepotilas ellei saa avustusta.

On havaittu, että motoriset oireet etenevät nopeammin sairauden alkuvaiheessa ja niiden eteneminen hidastuu sairauden edetessä (Poewe 2006, Obeso ym. 2010) Tutkimusten mukaan potilaat, jotka saavat pitkäaikaisesti dopaminergistä lääkitystä, pysyvät Hoen ja Yahr asteikon vaiheissa 1-3 (taulukko 2) (Poewe 2006, Sato ym. 2006, Obeso ym. 2010). Japanilaisen tutkimuksen mukaan 10 vuoden kuluttua Parkinsonin taudin alusta 72.1 prosenttia potilaista oli tasolla 1-3 ja 15 vuoden kuluttua vastaava prosenttiluku oli 58.8 (Sato ym. 2006). Oireiden pääpaino siirtyy sairauden edetessä ei-motorisiin oireisiin, jotka saattavat usein olla motorisiakin oireita vaikeampia (Poewe 2006, Obeso ym. 2010).

Eri tutkimusten mukaan Hoehn ja Yahr asteikon tason 5 saavuttaminen vie 6-40 vuotta (taulukko 3) (Poewe 2006). Tutkimustulokset vaihtelevat paljon tutkitusta potilasryhmästä riippuen, sillä sairaus etenee hyvin heterogeenisesti sekä idiopaattista että familiaalista Parkinsonin tautia sairastavilla. Potilailla, jotka sairastuvat alle 50-vuotiaana tauti etenee hitaammin asteikolla 3,4 tai 5, mutta toisaalta motoriset komplikaatiot kehittyvät vanhempana sairastuneita nopeammin (Sato ym. 2010). Suchkowerskyn tutkimusryhmän mukaan tauti etenee nopeammin 57-78-vuotiaana

sairastuneilla (Suchowersky ym. 2006). Tutkimuksessa potilailla, joilla oli vapinapainotteinen Parkinsonin tauti, oireet etenevät hitaammin kuin potilailla, joilla on enemmän PIGD-tyyppisiä oireita (Postural Instability Gait Difficulty). Vapinapainotteista Parkinsonin tautia sairastavilla myös motoriset komplikaatiot näyttivät kehittyvän hitaammin. Taulukosta 3 nähdään eri tutkimustuloksia, joista käy ilmi miten kauan Hoehn ja Yahr-asteikon viiden eri tason saavuttamiseen keskimäärin kuluu.

**Taulukko 3.** Hoehn+Yahr asteikon eri tasojen saavuttamiseen kuluva aika vuosina Parkinson-potilailla eri tutkimusten mukaan. Tässä Hoehn+Yahr –asteikko on esitetty alkuperäisessä muodossaan. Lähde: Poewe 2006

Tutkimus	Hoehn+Yahr 1	Hoehn+Yahr 2	Hoehn+Yahr 3	Hoehn+Yahr 4	Hoehn+Yahr 5
Hoehn+Yahr 1967	3.0	6.0	7.0	9.0	14.0
Marttila+Rinne 1997	-	2.9	5.5	7.5	9.7
Hoehn 1983	-	9.0	12.0	12.0	18.0
Hely ym. 1999	-	-	4.0	7.0	6.0
Müller ym. 2000	-	3.0	5.5	14.0	15.0
Lücking ym. 2000	-	11.0	19.0	26.0	40

Naisilla Parkinsonin tauti näyttäisi etenevän nopeammin tasolle 3 ja motoriset komplikaatiot kehittyvän miehiä aiemmin (Sato ym. 2010). Myös disabiliteetin kehitymisessä ja kuolleisuudessa on havaittu sukupuolieroja, jonka suhteen tutkimustulokset ovat kuitenkin ristiriitaisia (Sato ym. 2010, Suchowersky ym. 2006).

Parkinsonin tautia sairastavat kuolevat tavallista väestöä nuorempina (Ishihara ym. 2007, Sato ym. 2010). Eliniänodote on merkittävästi laskenut erityisesti nuorella iällä sairastuvien ryhmässä; ikäryhmässä 25–39 sairastuvat kuolevat keskimäärin 71 vuoden iässä verrattuna tavallisen väestön 82 ikävuoteen (keski-iat Japanissa). Jos potilaalla on hallusinaatioita, dysfagiaa tai heikentynyt kognitio, on kuolleisuusriski suurempi (Post ym. 2007, Lo ym. 2009). Vanhempana sairastuvilla ero oli tavalliseen

väestöön verrattuna vain muutaman vuoden. Yleisimmät Parkinson-potilaiden kuolinsyyt ovat keuhkokuume, syöpä ja tukehtuminen (Sato ym. 2010).

#### **5.4 Ei-motoriset oireet**

Nykykäsityksen mukaan Parkinsonin tauti ei ole vain motoriikkaan vaikuttava sairaus. Vauriot autonomisessa hermostossa sekä erilaiset muutokset selkäytimen, aivokuoren ja aivorungon välittäjäainejärjestelmissä aiheuttavat erilaisia ei-motorisia oireita ja Parkinsonin tautia yli 15 vuotta sairastaneilla noin 35–81 %:lla esiintyy tällaisia oireita. (Lyytinen ja Kaakkola 2008). Nämä oireet saattavat usein jäädä diagnosoimatta ja vaille hoitoa, vaikka ne saattavat heikentää potilaan elämänlaatua huomattavasti enemmän kuin motoriset oireet.

Potilailla esiintyy erilaisia kognitiivisia, autonomisia ja psyykkisiä oireita sekä häiriöitä seksuaalitoiminnoissa, unessa ja vireystilassa (taulukko 4). Yleisimmät ei-motoriset oireet ovat depressio, kognition muutokset, autonomisen hermoston häiriöt ja hajuaistin heikkeneminen (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Potilailla esiintyy myös usein ummetusta, virtsanpidätyskyvyttömyyttä ja unihäiriöitä sekä poikkeavaa päiväaikaista väsymystä (Kärppä 2009). Ei-motorisia oireita esiintyy usein erilaisia samanaikaisesti ja eniten niitä on dementiaa sairastavilla potilailla (Vataja 2008). Ei-motoriset oireet alkavat usein jopa vuosia ennen motorisia oireita; esimerkiksi ummetus tai heikentynyt hajuaisti on saattanut vaivata potilasta jo kauan ennen diagnoosia (Kärppä 2009). Näitä oireita kutsutaan myös premotorisiksi oireiksi (Lyytinen ja Kaakkola 2008).

**Taulukko 4.** Parkinsonin taudin ei-motoriset oireet. Lähde: Poewe 2006, Jankovic 2007

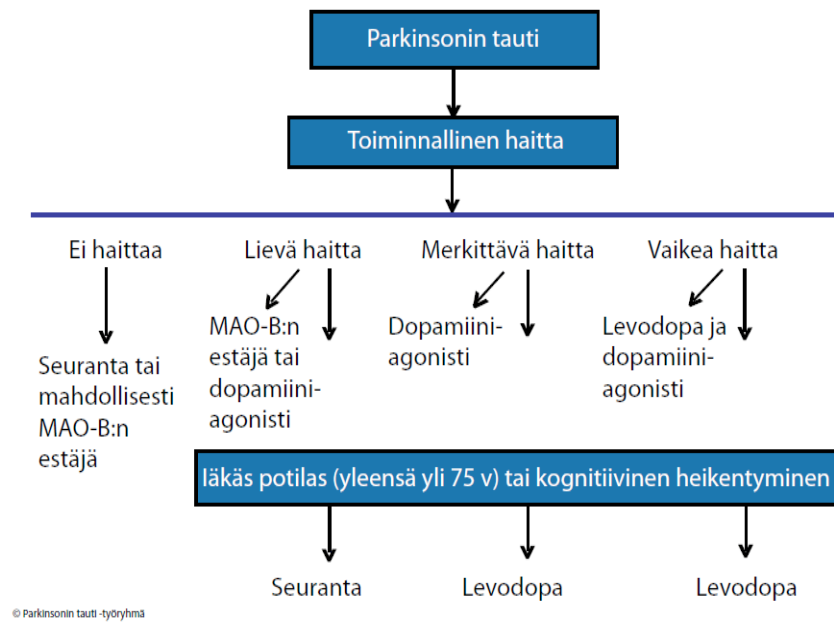
Oireryhmä	Ilmenemistapa
Sensoriset oireet	Hajuaistin häiriöt, kipu, akatisia, parestesiat
Autonomisen hermoston toimintahäiriöt	Ortostaattinen hypotensio, virtsarakon toimintahäiriöt, impotenssi, ummetus, lämmönsäätelyn häiriöt
Neuropsykiatriset oireet	Anhedonia, apatia, ahdistuneisuus, masennus, ajattelun hitaus, kognitiiviset häiriöt, dementia, psykoosi, impulssikontrollin häiriöt, pakko-oireiset häiriöt
Unihäiriöt	Unen sirpaloituminen, vähentynyt hidasaaltainen uni, heikentynyt unenlaatu, vähentynyt REM-uni, RBD (REM sleep behaviour disorder), lisääntynyt päiväaikainen väsymys, yönaikainen akinesia tai vapina, levottomat jalat, PLMS (periodic limb movement disorder)

## 6. PARKINSONIN TAUDIN HOITO

Mikään tällä hetkellä käytössä olevista lääkkeistä ei estä tai pysäytä Parkinsonin taudin etenemistä, vaan hoito on oireenmukaista (Keränen ja Marttila 2002, Kaakkola ja Marttila 2006). Tämänhetkinen Parkinsonin taudin lääkehoito perustuu tyvitumakkeiden dopamiinipuutoksen korjaamiseen ja kolinergisen yliaktiivisuuden vähentämiseen (Keränen ja Marttila 2002, Kaakkola ja Marttila 2006, Kaakkola 2007). Dopamiinipuutoksen korjaamiseen käytetään levodopaa yhdessä perifeerisen dekarboksylaation estäjän, COMT-estäjän tai molempien kanssa (Keränen ja Marttila 2002, Kaakkola ja Marttila 2006). Dopamiiniagonistit sitoutuvat dopamiinireseptoreihin ja MAO-B:n estäjät puolestaan hidastavat dopamiinin metaboliaa ja lisäävät sen vaikutusta. Kolinergistä yliaktiivisuutta hoidetaan antikolinergeillä, joiden käyttö nykyään on vähäistä.

Ennen lääkehoidon aloitusta tulee selvittää oireiden vaikutus potilaan toimintakykyyn (kuva 4) (Keränen ja Marttila 2002). Lääkehoidon aloittamis päätökseen vaikuttavat muun muassa oireiden sijaintipuoli (dominantti vai ei-dominantti puoli), potilaan mahdollinen työssäkäynti ja asumisolosuhteet, oireiden painotus (vapinapainotteinen vai hypokineettis-rigidinen tautimuoto), potilaan muut sairaudet ja kognitiivinen tila sekä potilaan omat odotukset lääkehoidoltaan (Keränen ja Marttila 2002, Kaakkola ja Marttila 2006, Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Pääpiirteittäin hoito toteutetaan kuvan 4 osoittamalla tavalla.

Parkinsonin taudin lääkehoito kestää koko eliniän ja sitä tulee tarvittaessa muokata oireiden vaikeusasteen muuttuessa tai ongelmallisten haittavaikutusten ilmaantuessa (Fahn ja Przedborski 2010). Lääkitystä ei yleensä aloiteta, jos oireet eivät aiheuta toiminnallista haittaa, sillä kaikilla Parkinsonin taudin lääkkeillä on haittavaikutuksia (Keränen ja Marttila 2002, Kaakkola ja Marttila 2006, Fahn ja Przedborski 2010). Yleisesti ottaen, lääkehoito aloitetaan aluksi yhdellä lääkkeellä, jonka annosta nostetaan vähitellen kunnes riittävä vaste on saavutettu. Tavoitteena on saada mahdollisimman pitkään jatkuva hyvä hoitovaste ja pitää yllä potilaan itsenäistä toimintakykyä (Fahn ja Przedborski 2010, Kaakkola 2011).



**Kuva 4.** Parkinson-lääkityksen aloitus eri-ikäisille toiminnallisen haitan mukaan  
Lähde: Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010

## 6.1 Motoristen oireiden hoito

### 6.1.1 Levodopa ja sen perifeerisen metabolian estäjät

Kaikki potilaat tarvitsevat sairautensa jossakin vaiheessa levodopaa (Keränen 2008). Dopamiini ei läpäise veri-aivoestettä, joten dopamiininpuutoksen korjaamiseen tarvitaan aminohappo levodopaa, joka pystyy läpäisemään aivoja suojaavan veri-aivoesteen, ja josta vapautuu dopamiinia dopadekarboksylaasin avulla (Factor 2007, Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Levodopa hyväksyttiin käyttöön vuonna 1970 FDA:n toimesta ja vuonna 1973 kehitettiin yhdistelmävalmista, jossa levodopaan yhdistettiin perifeerisen dekarboksylaation estäjä (Factor 2007). Levodopa aktivoi kaikkia dopamiinireseptoreita (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>), mutta motoristen oireiden hoidossa tarkoituksenmukaisinta on D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreiden samanaikainen aktivoituminen (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Dopamiinireseptorien aktivaatio on levodopan pääasiallinen vaikutusmekanismi, mutta sillä on myös suoria neuromodulatorisia vaikutuksia ja välittäjäaine-ominaisuuksia, joilla saattaa olla vaikutusta sen tehoon Parkinsonin taudin hoidossa. Dopamiinireseptorien aktivaatio aivojen limbisillä

alueilla aiheuttaa potilaille psyykkisiä häiritseviä vaikutuksia ja sen perifeeriset vaikutukset mielletään häiritseviksi.

Tällä hetkellä levodopa on tehokkain olemassa oleva Parkinsonin taudin hoitomuoto (LeWitt 2008, Schapira ym. 2009, Fahn ja Przedborski 2010). Levodopan tehosta on näyttöä Parkinsonin taudin oireenmukaisessa hoidossa sekä tavallisena valmisteena että depotvalmisteena (Goetz ym. 2005). Tutkimusnäyttöä ei ole sen tehosta motoristen komplikaatioiden hoidossa tai sairauden etenemisen estossa eikä se myöskään ole tehokas vapinan tai tasapainohäiriöiden hoidossa (LeWitt 2008). Levodopan tehoa alkuvaiheen Parkinsonin taudissa on tutkittu myös ELLDOPA- ja FIRST-STEP-tutkimuksissa ja molempien tutkimusten mukaan se on tehokas myös alkuvaiheen Parkinsonin taudissa ja parantaa UPDRS I- ja II-osien pisteitä 10:llä ja 8,5 pisteellä (Schapira ym. 2009). Pisteet olivat paremmat kuin dopamiiniagonisteilla tai MAO-B:n estäjillä.

Iäkkäille levodopa aloitetaan yleensä ensimmäisenä lääkkeenä ja nuoremmilla potilailla silloin kun muilla Parkinson-lääkkeillä ei saada enää riittävää vastetta (Fahn ja Przedborski 2010). Pääasiassa levodopa lievittää hypokinesiaa ja kankeutta (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Lääkkeen vaikutus alkaa hitaasti parin ensimmäisen viikon kuluessa, mutta maksimaalisen vaikutuksen saavuttamisessa saattaa kestää jopa 3-6 kuukautta. Levodopahoito aloitetaan pienellä annoksella yhdessä perifeerisen dekarboksylaation estäjän kanssa ja annosta lisätään vasteen mukaan. Tavoitteena on käyttää sellaista annosta, jolla potilas saa riittävän vasteen, mutta ei ole välttämättä täysin oireeton (Kaakkola ja Marttila 2006, LeWitt 2008).

Levodopan imeytymiseen ohutsuolessa vaikuttavat neutraalien aminohappojen kilpailu imeytymisestä ja potilaan yksilölliset ominaisuudet sekä jotkut lääkeaineet, kuten antikolinergit (Factor 2007, LeWitt 2008). Imeytymisen helpottamiseksi levodopa suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan 30–45 minuuttia ennen ruokailua (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Yleensä levodopa imeytyy kuitenkin nopeasti ja sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua lääkkeenotosta. Levodopa myös metaboloituu nopeasti; eliminaation puoliintumisaika on noin tunti. Levodopapitoisuuden vaihtelu muun muassa sen farmakokinetiikan vuoksi on haitallista erityisesti potilaille, jotka kärsivät motorisista komplikaatioista, minkä vuoksi on kehitetty depotvalmisteita, joilla plasman huippupitoisuus saavutetaan 2-3



tunnin kuluttua lääkkeenotosta (LeWitt 2008). Depotvalmisteeseen yhdistetään usein myös tavallinen levodopavalmiste, jotta oireita lievittävä vaikutus saadaan nopeammin. Hoidon alkuvaiheessa levodopan annos-vaste on yleensä tasainen ympäri vuorokauden, sillä dopaminergisiä soluja on vielä jäljellä ja ne kykenevät varastoimaan dopamiinia (Factor 2007, Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Vuosien kuluessa levodopan annos-vaste huonontuu dopaminergisten hermosolujen tuhoutuessa ja dopamiinin varastointikapasiteetin heikentyessä (Schapira ym. 2009).

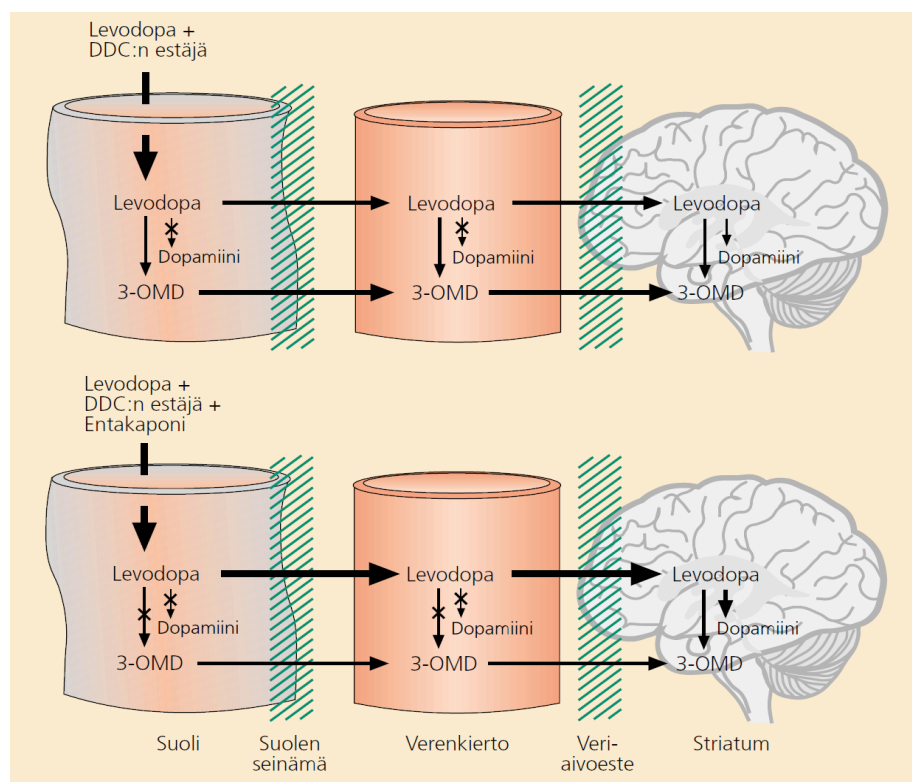
Levodopaa käyttävistä potilaista noin viidellä prosentilla ilmenee lääkityksen lopettamiseen johtavia haittavaikutuksia (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Haittavaikutukset johtuvat liian suurista annoksista ja ovat useimmiten ruoansulatuskanavan oireita: pahoinvointia, ruokahaluttomuutta ja oksentelua (LeWitt 2008, Schapira ym. 2009). Keskushermostoperäiset haitat (dyskinesiat, hallusinaatiot) sekä takykardia ja rytmihäiriöt ovat myös mahdollisia levodopan aiheuttamia haittavaikutuksia.

Koska levodopa on melaniinin esiaste, on viime vuosina tutkittu sen mahdollista kykyä aiheuttaa melanoomaa (LeWitt ym. 2008). Levodopan metaboliassa syntyvä homokysteiini ja sen mahdollisesti aiheuttama sepelvaltimotauti-, dementia- tai aivoinfarktirisikin suureneminen on myös ollut esillä. Tämänhetkisten tietojen perusteella levodopahoito ei näyttäisi kuitenkaan lisäävän melanooma- tai sydäntapahtumariskiä. Merkittävin ja kiistanalaisin keskustelunaihe on kuitenkin ollut levodopan mahdollinen neurotoksisuus (Zesiewicz 2012). Levodopaa ei kuitenkaan tällä hetkellä pidetä neurotoksisena, vaikka sen pitkäaikaisvaikutuksia tulisikin tutkia lisää.

### **Levodopan perifeerisen metabolian estäjät**

Ilman perifeeristä dekarboksylaation estäjää (DCC) vain 10 prosenttia levodopa-annoksesta päätyy muuttumattomana aivoihin. DCC-estäjät estävät levodopan muuttumista dopamiiniksi periferiassa jarruttamalla dopadekarboksylaasin toimintaa (kuva 5) (Kaakkola 2007, LeWitt 2008, Schapira ym. 2009, Kaakkola 2011). Tämän ryhmän lääkeaineita ei koskaan käytetä yksinään, sillä niistä on hyötyä ainoastaan yhdessä levodopan kanssa otettuna. Suomessa käytössä on kaksi perifeerisen dekarboksylaasin estäjää: benseratsidi ja karbidopa (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011).

Perifeerisen dekarboksylaasin estäjän annos on karbidopalla 1/4 ja benseratsidilla 1/10 levodopan annoksesta.



**Kuva 5.** Levodopan hyötyosuutta voidaan parantaa käyttämällä perifeerisen dekarboksylaasin estäjää (DDC). Hyötyosuus paranee kuitenkin entisestään käytettäessä COMT-estäjää (tässä entakaponi), sillä 3-OMD:n (3-O-metyylidopa) muodostuminen levodopasta estyy. Lähde: Teräväinen 1999.

Jos levodopan kanssa käytössä on perifeerisen dekarboksylaasin estäjä, metaboloituu levodopa katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) kautta inaktiiviseksi 3-O-metyylidopaksi (kuva 5) (Kaakkola 2007, Schapira ym. 2009). Tätä estämään käytetään COMT-estäjiä entakoponia ja tolkaponi, jotka pidentävät levodopan puoliintumisaikaa ja parantavat sen hyötyosuutta. Tolkaponi luultavasti hidastaa myös muiden COMT-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden, esimerkiksi karbidopan ja benseratsidin, metaboliaa (Keränen ja Marttila 2002). Entakaponin vaikutus on ainoastaan perifeerinen, mutta tolkaponi kulkeutuu myös veri-aivoesteen läpi ja estää aivoissa toimivan COMT-entsyymien toimintaa (Kaakkola 2007).

Tolkaponi nostaa maksa-arvoja ja saattaa aiheuttaa maksavaurioita, minkä vuoksi se on Suomessa käytössä vain erityisluvalla. Entakaponin käyttö lisää potilaan vuorokautista ”on”-aikaa ja vähentää ”off-aikaa” noin 90 minuutilla päivässä (Schapira ym. 2009).

COMT-estäjien käyttö on aiheellista erityisesti potilaille, joilla on motorisia tilanvaihteluita tai lyhentynyt levodopan vaikutusaika (Kaakkola ja Marttila 2006, Kaakkola 2007). COMT-estäjä otetaan jokaisen levodopa-annoksen kanssa ja niiden käyttöä aloitettaessa tulisi levodopan annosta pienentää 10-30 prosenttia dyskinesioiden ehkäisemiseksi (Kaakkola 2011). Tolkaponia käytetään vain kolmasti vuorokaudessa sen pidemmän puoliintumisajan vuoksi. Suomessa on markkinoilla valmiste (Stalevo®), johon on yhdistetty levodopa, COMT-estäjä entakaponi ja perifeerisen dekarboksylaasin estäjä karbidopa (Elektroninen Pharmaca Fennica 2012). Tämä yhdistelmä lisää lääkkeiden synergististä vaikutusta ja tehoa sekä potilaan hoitomyöntyvyyttä ja helpottaa lääkkeiden annostelua. Levodopa-karbidopa-entakaponi (LCE) on tutkimusten mukaan tehokkaampi yhdistelmä kuin pelkkä levodopa-karbidopa (LC) ainakin alkuvaiheen Parkinson-potilailla (Hauser ym.2009). Tutkimuksessa LCE-ryhmällä oli myös vähemmän motorisia komplikaatioita kuin pelkästään LC-yhdistelmää saaneilla. Toisaalta STRIDE-PD- tutkimuksessa LCE-yhdistelmän havaittiin aiheuttavan enemmän dyskinesioita kuin pelkkä LC-yhdistelmä (Stocchi ym. 2010). Molempien tutkimusten perusteella LCE-yhdistelmä kuitenkin paransi UPDRS-tuloksia ja vähensi ”wearing off”-ilmiön esiintyvyyttä potilailla (Hauser ym. 2009, Stocchi ym. 2010).

Haittavaikutuksena COMT-estäjillä on vatsavaivoja, ripulia ja virtsan värin muuttuminen voimakkaan keltaiseksi tai oranssiksi (Hauser ym. 2009, Kaakkola 2011). Yleisiä haittavaikutuksia ovat myös levodopahoidon tehostumisen aiheuttamat haittavaikutukset, joista on kerrottu erikseen levodopaa käsittelevässä osiossa.

Levodopa-karbidopayhdistelmää käytetään myös duodenaalisena geelinä pitkälle edenneessä Parkinsonin taudissa, jossa potilaalla on paljon tilanvaihteluita ja dyskinesioita (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Tämän valmisteiden nimi on Duodopa®.

### 6.1.2 Dopamiiniagonistit

Dopamiiniagonistit aktivoivat striatumin dopamiinireseptoreja, jotka säilyvät Parkinson-potilailla neuronituhosta huolimatta kohtuullisen hyvin (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Dopamiiniagonistien tärkein vaikutus perustuu D<sub>2</sub>-reseptorien stimulaatioon, mutta ne saattavat vähentää myös oksidatiivista stressiä vähentämällä dopamiinin synteesiä ja vapautumista sekä toimimalla antioksidanteina (Keränen ja Marttila 2002). Tämän lääkeryhmän lääkkeet lievittävät pääasiassa hidashiikkeyttä, lihasjäykkyyttä ja vapinaa.

Torajyväalkaloidijohdokset bromokriptiini, kabergoliini ja pergolidi aktivoivat D<sub>2</sub>-reseptoreita (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Pramipeksoli, rotigotiini ja ropiniroli eivät ole rakenteeltaan torajyväalkaloideja ja ne aktivoivat aivojen D<sub>2</sub>- ja D<sub>3</sub>-reseptoreja. Nämä kolme ovatkin torajyväalkaloidijohdosten käyttöön liittyvien haittavaikutusten vuoksi useimmiten käytettyjä dopamiiniagonisteja eikä niiden tehon välillä ole merkittäviä eroja. Rotigotiinista on olemassa tasaisesti lääkettä vapauttava laastari ja apomorfiini on erityisluvalla käytettävä dopamiiniagonisti, jota annetaan ihon alle injektioina tai infuusiona pumpun avulla (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Apomorfiini aktivoi sekä D<sub>1</sub>- että D<sub>2</sub>-reseptoreita ja sitä käytetään vaikean Parkinsonin taudin hoidossa.

Dopamiiniagonisteja käytetään yleensä nuoremmilla potilailla yksinään sairauden alkuvaiheessa ja vanhemmilla potilailla yhdessä levodopan kanssa, jos potilaalle on kehittynyt motorisia tilanvaihteluita pitkäaikaisen levodopahoidon seurauksena (Kaakkola 2007, Antonini ja Barone 2008, Baker ym. 2009). Tämän avulla levodopan annosta pystytään laskemaan motoristen tilanvaihteluiden vähentämiseksi. Dopamiiniagonistien teho on heikompi kuin levodopan, mutta ne aiheuttavat vähemmän dyskinesioita ja pidemmän vaikutusaikansa vuoksi niitä ei tarvitse annostella yhtä usein (Rascol ym. 2000, Kaakkola 2007, Antonini ja Barone 2008, Baker ym. 2009). Tutkimusten mukaan dopamiiniagonistien avulla ei voida saavuttaa yhtä hyvää oireiden kontrollia kuin levodopalla, eivätkä UPDRS:n motorisen osan tulokset ole yhtä hyviä kuin levodopaa saavilla (Kaakkola 2007, Baker ym. 2009). Dopamiiniagonistien käyttöön ei kuitenkaan liity motorisia tilanvaihteluita tai dyskinesioita (Rascol ym. 2000, Kaakkola 2007). On kuitenkin yleistä, että potilaat joutuvat keskeyttämään dopamiiniagonistien käytön haittavaikutusten vuoksi (Baker

ym. 2009). Yleisiä haittavaikutuksia ovat ummetus, posturaalinen hypotensio, oksentelu ja pahoinvointi (Kaakkola 2007). Psykkisinä haittoina saattaa erityisesti iäkkäillä ja dementoituneilla potilailla esiintyä näkö- ja kuuloharhoja, sekavuutta ja unettomuutta, minkä takia niitä ei tule käyttää potilailla, joilla on kognitiivisia häiriöitä. Dopamiiniagonistit saattavat aiheuttaa myös äkillisiä nukahtamisia ja sedaatiota, mikä on otettava huomioon esimerkiksi autoa ajettaessa (Fahn ja Przedborski 2010). Torajyväalkaloidijohdosten käyttöön liittyy useita vakavia haittavaikutuksia, kuten keuhkomuutoksia ja sydämen läppävikoja. Dopamiinigonistien käyttöön on liitetty myös impulssikontrollin häiriöitä, kuten uhkapelaamista ja hyperseksuaalisuutta.

### **6.1.3 MAO-B:n estäjät**

MAO-B:n estäjästä Suomessa käytössä ovat selegiliini ja rasagiliini, joista jälkimmäinen on käyttökelpoisempi ei-amfetamiinijohdannaisten metaboliittensa vuoksi (Fahn ja Przedborski 2010). MAO-B:n estäjät eivät MAO-A:n estäjien tapaan vähennä masennusoireita, mutta ne estävät levodopasta muodostuneen dopamiinin hajoamista (Kaakkola 2007). MAO-B:n esto on irreversiibeli, joten kliininen vaste kestää pitkään (Kaakkola 2011).

MAO-B:n estäjien käytön avulla levodopan annosta voidaan pienentää ja vaikutusta pidentää erityisesti motorisista tilanvaihteluista kärsivillä potilailla (Kaakkola 2007). Sairauden alkuvaiheessa annettu selegiliini viivästyttää levodopahoidon aloittamisen tarvetta ja yhdessä levodopan kanssa käytettynä mahdollistaa pienempien levodopa-annosten käytön (Ives ym. 2004). Erään tutkimuksen mukaan levodopahoidon aloittamisen tarve viivästyi 4-11 kuukaudella varhaisvaiheen Parkinson-potilailla selegiliinin käytön myötä. Lisäksi tutkimuksessa, jossa potilaat saivat 1 mg tai 2mg rasagiliinia vuoden ajan verrattuna kuudella kuukaudella viivästettyyn aloitukseen, olivat 12 kuukauden ajan rasagiliinia saaneiden potilaiden UPDRS-tulokset parempia kuin viivästetyn aloituksen ryhmällä (Parkinson Study Group 2004). Parkinsonin taudin hoito nuoremmilla potilailla aloitetaan usein selegiliinillä tai rasagiliinillä, kun oireet eivät vielä aiheuta toiminnallista haittaa tai kun ne ovat vielä lieviä. Näissä tapauksissa MAO-B:n estäjä on yleensä tehokas monoterapiana (Goetz ym. 2005). MAO-B:n estäjillä on esitetty olevan myös mahdollinen taudinkulkua muokkaava vaikutus, jota on tutkittu muun muassa ADAGIO-tutkimuksessa, jossa potilaille

annettiin 1mg tai 2mg rasagiliinia 72 viikkoa tai ensin plaseboa 36 viikkoa ja sen jälkeen rasagiliinia 1mg:aa tai 2mg:aa 36 viikon ajan (Olanow ym. 2009a). Potilaille, jotka saivat 72 viikkoa 1mg rasagiliinia, näytti sairauden kulku hidastuneen. Koska samaa tulosta ei saatu 2mg:lla, tulee tuloksiin suhtautua maltillisesti.

MAO-B:n estäjät annostellaan yleensä kerran päivässä, aamupalan yhteydessä (Kaakkola 2007). Haittavaikutukset ovat harvinaisia tavanomaisia annoksia käytettäessä ja mahdolliset haittavaikutukset ovat yleensä lieviä, esimerkiksi pääsärkyä, huimausta ja pahoinvointia. MAO-B estäjät saattavat vahvistaa levodopan aiheuttamia dyskinesioita, hallusinaatioita ja sekavuutta.

#### **6.1.4 Antikolinergit**

Striatumin dopamiininpuutos johtaa siihen, että kolinergisten hermosolujen suhteellinen aktiivisuus lisääntyy ja niiden toiminta korostuu (Kaakkola 2007). Antikolinergien tehtävä on tasapainottaa nigrostriataalista neurotransmissiota. Niitä käytetään nykyään kuitenkin yhtä vähemmän ja ainoa Suomessa käytössä oleva antikolinergi on biperideeni. Antikolinergit lievittävät lähinnä vain vapinaa sekä Parkinson-potilaille tyypillistä runsasta syljeneritystä eivätkä ne ole teholtaan yhtä hyviä kuin levodopa tai dopamiiniagonistit (Kaakkola 2007, Fahn ja Przedborski 2010). Antikolinergien tehosta on vähän näyttöä levodopan lisänä ja tietyissä tapauksissa, kuten vapinapainotteisessa Parkinsonin taudissa, oireenmukaisena monoterapiana (Goetz ym. 2005, Kaakkola 2011).

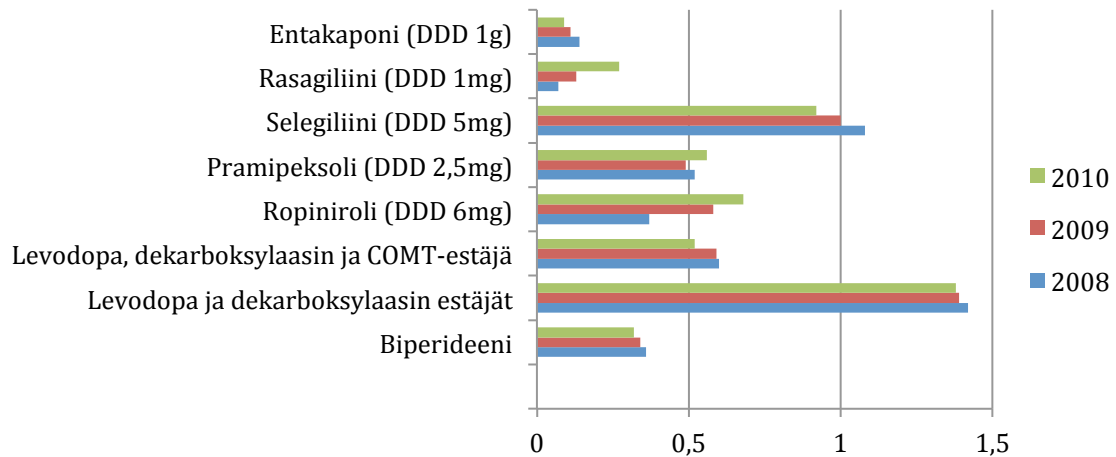
Biperideeni vaikuttaa salpaamalla muskariinireseptoreja, minkä vuoksi se ei sovi potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma, ummetusta, kognitiivinen häiriö tai eturauhasen liikakasvua (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Biperideenin haittavaikutuksia ovat muun muassa erilaiset perifeeristen muskariinireseptorien salpauksesta johtuvat oireet, kuten virtsaretentio, näköhäiriöt ja suun kuivuus sekä erilaiset keskushermosto-oireet, kuten hidastunut havaintokyky tai ajatuksenjuoksu, uneliaisuus, väsymys, huonontunut lähimuisti, levottomuus ja vainoharhaisuus. Haittojen vuoksi antikolinergejä käytetäänkin vain nuorempien potilaiden vapinan hoidossa.

### **6.1.5 Amantadiini**

Amantadiinin vaikutus perustuu oletettavasti sen kykyyn vapauttaa dopamiinia hermopäätteistä, dopamiinin takaisinoton estoon ja dopamiinireseptorien aktivaatioon (Kaakkola 2007). Sillä on myös antikolinergisiä ominaisuuksia ja kyky salvata NMDA-tyyppisiä glutamaattireseptoreja. Amantadiinia käytetään sairauden alkuvaiheessa lievien oireiden hoitoon joko yksinään tai yhdessä muiden Parkinson-lääkkeiden kanssa (Goetz ym. 2005, Kaakkola 2007). Sen teho on levodopaa heikompi ja on huomattava, että sen vaikutus loppuu dopamiinivarastojen tyhjäntyessä (Fahn ja Przedborski 2010). Amantadiinilla on myös havaittu olevan kyky estää levodopan aiheuttamia dyskinesioita ja se onkin tällä hetkellä tehokkain dyskinesioiden hoidossa käytetty lääke (Goetz ym. 2005, Kaakkola 2007, Fahn ja Przedborski 2010, Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010).

Haittavaikutuksena amantadiini aiheuttaa sekavuutta, hallusinaatioita, virtsaretenttiota, huimausta, livedo reticularista, suun kuivumista ja turvotusta (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Amantadiinia annostellaan 1-2 kertaa vuorokaudessa ja sen vaikutus alkaa yleensä jo muutamien päivien kuluessa. Vaikutus tosin heikkenee nopeasti 6-8 viikon tai jopa 2 viikon kuluessa, mutta voi palautua lääketauon jälkeen (Kaakkola 2007, Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010, Kaakkola 2011).

Taulukossa 6 on esitetty parkinsonismilääkkeiden kulutus Suomessa vuosina 2008, 2009 ja 2010. Taulukossa 7 on kuvattu Suomessa Parkinsonin taudin hoidossa käytettävät lääkkeet sekä pääpiirteet niiden annostelu.



**Kuva 6.** Parkinsonilääkkeiden kulutus suomessa vuosina 2008, 2009 ja 2010 (DDD/1000 as/vrk). Lähde: Suomen lääketilasto 2010

## 6.2 Dopaminergisen hoidon komplikaatiot

Levodopahoidon merkittävimpiä haittoja ovat useiden hoitovuosien jälkeen kehittyvät annosriippuvaiset motoriset tilanvaihtelut (Schapira ym. 2009). Dopaminergisten solujen kuollessa aivojen kyky varastoida dopamiinia heikkenee, minkä seurauksena Parkinson-oireet pahenevat levodopapitoisuuden ollessa matala ja dyskinesiaoireet lisääntyvät pitoisuuden ollessa korkea (Factor 2007, Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Viiden vuoden levodopahoidon jälkeen 50-75 prosentilla potilaista esiintyy motorisia tilanvaihteluita, dyskinesioita tai molempia ja kymmen vuoden jälkeen määrä on 50-90 prosenttia (Schrag ja Quinn 2000, LeWitt 2008, Fahn ja Przedborski 2010, Kaakkola 2011). ELLDOPA-tutkimuksen mukaan 6 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta korkea-annoksista levodopahoitoa saavista potilaista 30:lle prosentille kehittyi dyskinesioita ja 16.5:lle prosentille ”wearing off”-ilmiö verrattuna plasebo-ryhmän 13:sta ja 3:een prosenttiin (Fahn ym. 2004)

Motoristen tilanvaihteluiden katsotaan olevan yleisempiä nuoremmalla iällä sairastuneilla potilailla ja sairauden alusta asti voimakkaammista oireista kärsineillä (Keränen ja Marttila 2002). Myös suuret levodopa-annokset lisäävät motoristen komplikaatioiden riskiä (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Motoristen tilanvaihteluita ja dyskinesioita pidetään irreversiibeleinä ilmiönä (Fahn ja Prsedborski 2010).



## Taulukko 6. Parkinsonin taudin hoidossa käytettävät lääkkeet ja niiden annostelu

Lähde: Kaakkola 2011, Elektroninen Pharmaca Fennica 2012

Lääke	Kauppani mi	Vahvuus (mg)	Alkuannos (mg/vrk)	Annoskert a (/vrk)	Ylläpitoanno s (mg/vrk)
<b>Antikolinergit</b> Biperideeni	Akineto® Ipsatol®	2	2-4	3-4	6-12
<b>Levodopavalmisteen</b> levodopa/bentseratsidi	Madopa®	100/25 100/25 (veteen liukeneva) 200/50 100/25 (depot)	50–150 (levodopa)	3-8	300-800 (levodopa) 400-1200 (levodopa, depot)
levodopa/karbidopa	Kardopa® Sinemet®	50/12.5 100/10 100/25 200/50 (depot)	50–150 (levodopa)	3-8 2-6 (depot)  3-8 (max 10)	300-800 (levodopa) 400-1200 (levodopa, depot) 300-800 (levodopa)
levodopa/karbidopa/entakap oni	Stalevo®	50/12,5/200 75/18.75/200 100/25/200 125/31.25/200 150/37.5/200 200/50/200	a		
<b>Dopamiiniagonistit</b> bromokriptiini kabergoliini pramipeksoli	Parlodel® Cabaser® Sifrol® Derinik® Glepark®	2.5, 5, 10 1, 2 0.088, 0.18, 0.35, 0.7 Depot: 0.26, 0.52, 1.05, 2.1, 3.15	1,25 0,5 0,264 0,26 (depot)	3 1 3	7,5-30 3 1,05-3,3 1,05-3,15 (depot)
ropiniroli	Requip®	1 Depot: 2,4, 8	0,75 2 (depot) 2	3 1 (depot)	3-24
rotigotiini	Neupro®	2, 4, 6, 8 (laastari)		1	4-16
<b>MAO-B:n estäjät</b> rasagiliini selegiliini	Azilect® Elpedryl® Selegilin®	1 5,10	1 5	1 1-2	1 5-10
<b>COMT-estäjät</b> entakaponi	Comtes®	200	200 (joka levodopa annoksen kanssa)	200 (joka levodopa annoksen kanssa)	ad 2000
tolkaponi	Tasma® (erit. lupa)	100	300	3	300 (600)
<b>Muut</b> amantadiini	Atarin® (erit.lupa)	100	100	1-2	100-200

a: levodopan annos sama tai hieman pienempi kuin potilaan aiempi levodopan annos

### 6.2.1 Motoristen komplikaatioiden eri tyypit

Motoristen tilanvaihteluiden patofysiologisia mekanismeja on yritetty selittää usealla eri tavalla; syynä on pidetty striatumin dopamiinin varastointipaikkojen vähenemistä tai dopamiinireseptoreiden stimulaation pulsointintia annoksesta riippuen (Fahn ja Przedborski 2010). Dopamiinireseptorien toiminnan riippuvaisuus levodopan palsmapitoisuudesta saattaa myös olla osasyynä motoristen komplikaatioiden taustalla (Obeso ym. 2004). Toiset tutkijat uskovat jatkuvan levodopahoidon aiheuttavan NMDA-tyyppisten glutamaattireseptorien potentiaation ja siten glutamatergisen aktiivisuuden kasvun. On myös esitetty, että dopamiinin auto-oksidaation tai entsyymaattisen oksidaation kautta muodostuvat vapaat radikaalit hyökkäisivät dopamiinireseptoreita vastaan muuttaen niiden toimintaa tuntemattomalla tavalla. Motoristen tilanvaihteluiden syntyyn vaikuttavat myös perifeeriset seikat: valkuaisainaiden kilpailu imeytymisestä, mahalaukun hidastunut tyhjeneminen, levodopan lyhyt puoliintumisaika ja taudin edetessä paheneva levodopan vaikutusajan lyheneminen (Obeso ym. 2004, Olanow ym. 2009b).

Motorisia tilanvaihteluita on useaa eri tyyppiä. Yleisimpiä ovat ”wearing-off”- ja ”on-off”-ilmiöt. Muita komplikaatioita ovat lääkeannostelusta riippuvat tai riippumattomat motoriset komplikaatiot, dystonia, jähmettyminen, erityyppiset dyskinesiat, lääkevaikutuksen viivästyminen tai puuttuminen sekä yllättävä ja äkillinen ”on-off”-vaihtelu (jojo-ilmiö) (Fox ja Lang 2008). Motorisiksi komplikaatioiksi lasketaan myös itse tautiin liittyvät tilanvaihtelut: kaatuilu, nielemisvaikeudet, dysatria, kävelyvaikeudet, jähmettyminen, tasapainohäiriöt ja unen tuoman motorisen hyödyn häviäminen (Tolosa ja Katzenschlager 2007).

#### **”Wearing off”**

”Wearing off”-ilmiön seurauksena levodopan vaikutusaika lyhenee eli toisin sanoen annosvaste hiipuu enenaikaisesti (Kaakkola 2007, LeWitt 2008, Fox ja Lang 2008, Fahn ja Przedborski 2011, Kaakkola 2011). Se on useimmiten ensimmäinen potilaille kehittyvä motorinen komplikaatio ja ilmenee aamuisin esiintyvänä akinesiana (Fox ja Lang 2008). Määritelmän mukaan ”wearing off”-ilmiössä lääkevaikutus loppuu alle neljän tunnin kuluttua viimeisen annoksen ottamisesta. Lopulta tämä väli lyhenee entisestään ja potilaat ovat yhä enemmän ”off”-tilassa. ”Wearing off”-ilmiöön liittyy

myös ei-motorisia oireita, kuten mielialan vaihtelua, ahdistusta ja diaforeesia (LeWitt ym. 2008).

### **”On-off”-ilmiö**

Toinen motoristen tilanvaihteluiden tyyppi on ”on-off”-ilmiö. Se tarkoittaa nopeaa tilanvaihtelua, joka ei ole riippuvainen levodopan annoksesta (Kaakkola 2007, Fahn ja Przedborski 2011, Kaakkola 2011). ”On-off”-ilmiöön kuuluu oireiden äkillinen paheneminen ja yhtä nopea paraneminen. Myös ”on-off”-ilmiöön liittyy usein mielialanmuutoksia, kuten masennusta, ahdistusta ja sensorisia oireita, kuten kipua (Fox ja Lang 2008, Fahn ja Przedborski 2010). Käytökseen ja tuntoaistiin liittyviä oireita on selitetty limbisen järjestelmän dopaminergisten reseptorien liian heikolla aktivaatiolla (Kaakkola ja Marttila 2006, Fahn ja Przedborski 2010). Itse ”on-off”-ilmiö syntyy todennäköisesti pitkäaikaiseen levodopahoitoon liittyvien farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tekijöiden sekä nigrostriataalisen dopaminergisen degeneraation summana (Fox ja Lang 2008). Tätä motorisen komplikaation muotoa esiintyy noin 10-15 prosentilla potilaista (Keränen ja Marttila 2002).

### **Dyskinesiat**

Dyskinesiat ovat yleisiä levodopaa käyttävillä Parkinson-potilailla ja myös niiden riski lisääntyy pitkäaikaisen levodopan käytön seurauksena (Fahn ja Przedborski 2010). Ne ovat useimmiten lieviä, mutta toisilla potilailla esiintyy myös dyskinesian vaikeampia muotoja, koreaa ja dystoniaa. Dyskinesiat jaetaan kolmeen eri tyyppiin: ”peak-dose”-dyskinesia, difaasinen dyskinesia ja ”off”-dystonia (Keränen ja Marttila 2002, Olanow 2004, Schapira ym. 2009, Fahn ja Przedborski 2010). Tyypillisesti dyskinesiat ovat sekoitus ballismia, koreaa ja dystoniaa ja joskus niihin liittyy myös myoklonusta (Fox ja Lang 2008). ”Peak-dose”-dyskinesiassa potilas kärsii tahattomista liikkeistä maksimaalisen lääkeainepitoisuuden aikana kun taas difaasisessa dyskinesiassa oireet ovat voimakkaimmillaan erityisesti lääkevaikutuksen alkaessa tai loppuessa (Keränen ja Marttila 2002, Olanow 2004, Schapira ym. 2009, Fahn ja Przedborski 2010). ”Off”-dystonia esiintyy ”off”-

vaiheiden aikana, erityisesti aamuisin ja aiheuttaa kivuliaita kramppeja jaloissa, mutta se lievittyy kuitenkin nopeasti ensimmäisen levodopa-annoksen jälkeen.

## **Jähmettyminen**

Yksi motorisen komplikaation esiintymismuodoista on jähmettyminen. Jähmettyminen voi tapahtua joko ”on”- tai ”off”-tilassa (Fahn ja Przedborski 2010). Molempia muotoja tavataan useammin potilailla, jotka ovat käyttäneet levodopaa vuosia. ”Off”-jähmettyminen on Parkinsonin taudin perusoire, joka ilmenee esimerkiksi vaikeutena aloittaa liikettä. ”On”-jähmettyminen puolestaan johtuu liian suuresta levodopa-annoksesta tai liiallisesta dopaminergisestä stimulaatiosta.

### **6.2.2 Motoristen komplikaatioiden hoito**

Motorisia tilanvaihteluita hoidettaessa tavoitteena on lisätä paremman toimintakyvyn ”on”-aikaa ja vähentää ”off”-aikaa luomalla mahdollisimman tasainen dopaminerginen vaikutus (Kaakkola 2011). Tähän pyritään pienentämällä levodopan kerta-annosta tai lisäämällä annoskertoja (Stocchi ym. 2008, Kaakkola 2011). On myös tärkeää muistaa ottaa levodopa 45 minuuttia ennen tai jälkeen aterian ja välttää runsaasti valkuaisia sisältäviä aterioita. Levodopaa annosteltaessa on tärkeää ajoittaa oikein sen annosteluajankohta esimerkiksi fyysinen aktiivisuus huomioon ottaen, jotta motorisia komplikaatioita kyettäisiin ennakoimaan (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Esimerkiksi MAO-B:n estäjän, COMT-estäjän tai dopamiiniagonistin liittäminen hoitoon auttaa pienentämään levodopa-annosta (Kaakkola 2011). Näyttöä on erityisesti dopamiiniagonistien kabergoliinin, pramipeksolin ja ropinirolin sekä mahdollisesti myös bromokriptiinin tehosta motoristen komplikaatioiden hoidossa (Rascol ym. 2002).

Vaikeissa, hoitoresistenteissä tapauksissa käytetään duodenaalisena infuusiona PEG-letkun kautta annettavaa levodopan ja perifeerisen dekarboksylaation estäjän, karbidopan yhdistelmää. Nämä menetelmät eivät poista motorisia tilanvaihteluita, mutta lievittävät niiden vaikeusastetta (Fahn ja Przedborski 2010). Myös aivojen syvien osien stimulaatiota käytetään motoristen tilanvaihteluiden hoidossa (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). ”On-off”-oireet ovat yleisesti ottaen vaikeahoitoisempia, kun taas ”wearing off”-ilmiöt ovat helpommin kontrolloitavia

(Fahn ja Przedborski 2010). ”On-off”-ilmiön, erityisesti vaikean ”off”-tilojen hoidossa käytetään apomorfiini-injektiota.

Dyskinesioita hoidetaan ensisijaisesti dopaminergistä lääkitystä vähentämällä (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Amantadiini on myös käyttökelpoinen dyskinesioiden hoidossa (LeWitt 2008, Fahn ja Przedborski 2010). Jos levodopan annoksen pienentäminen pahentaa oireita, voidaan siihen yhdistää MAO-B:n estäjä tai dopamiiniagonisti. Levodopaa voidaan myös antaa useammin pieninä annoksina. Dopamiiniagonistit ja COMT-estäjät ovat käyttökelpoisia ”off”-dystonian hoidossa (Fahn ja Przedborski 2010, Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). ”Off”-dystonian hoidossa voidaan myös käyttää baklofeenia, botuliinitoksiinia tai bentsodiatsepiineja (Keränen ja Marttila 2002). ”On”-vaiheen dystoniaa puolestaan hoidetaan amantadiinilla, dopamiiniagonisteilla ja levodopan kerta-annosta pienentämällä ja ottovälejä lyhentämällä (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010).

### **6.3 Ei-motoristen oireiden hoito ja psykiatriset komplikaatiot**

Ei-motoristen oireiden hoidossa käytettyjä tärkeimpiä lääkkeitä on koottu taulukkoon 6.

Dopamiinireseptorien aktivaatio muualla kuin striatumissa, yleensä aivojen kortikaalisissa ja limbisissä osissa, yhdistettynä itse sairauden aiheuttamaan alttiuteen aiheuttaa erilaisia psykiatrisia häirtäviä vaikutuksia (Fénelon 2008, Fahn ja Przedborski 2010,). Näitä häirtäviä vaikutuksia ovat muun muassa harhaluulot, paranoia, hallusinaatiot, mania ja levottomuus (Fahn ja Przedborski 2010, Fénelon 2008). Erityisesti vanhemmat, kognitiivisilta kyvyiltään heikommat potilaat ovat alttiita psykiatriselle oireilulle. Dopamiiniagonistit saattavat aiheuttaa myös impulssikontrollin häiriöitä, kuten hyperseksuaalisuutta, ylensyöntiä tai liiallista pelaamista. Dopamiiniagonistin annosta pienentämällä nämä oireet yleensä häviävät.

Parkinsonin tautiin liittyvää psykoosia hoidetaan ensisijaisesti lääkitysmuutoksin (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Ensin tulisi lopettaa antikolinergin tai amantadiinin käyttö, minkä jälkeen pienennetään dopamiiniagonistin annosta. Jos tämä ei auta, lopetetaan dopamiiniagonistin, MAO-B:n estäjän tai COMT-estäjän tai molempien käyttö. Viimeisenä pienennetään levodopan annosta, jos edellä mainitut keinot eivät ole auttaneet.

## Taulukko 5. Ei-motoristen oireiden hoito

Oire	Hoitomenetelmä
Dementia	Rivastigmiini <sup>1,2,4</sup>
Masennus	Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, trisykliset masennuslääkkeet <sup>1,2,5,6</sup>
Rem-sleep behaviour disorder (RBD)	Klonatsepaami <sup>1,2,7</sup> , melatoniini <sup>7</sup>
Unen sirpaloituminen, unettomuus	Tsolpideemi tai tsopikloni, unihygienia ja elämäntavat <sup>1,2</sup>
Liiallinen päiväaikainen väsymys	Modafiiniili <sup>1,2</sup>
Ortostaattinen hypotensio	Fludrokortisoni, suolan ja veden nauttiminen <sup>1,2</sup> dopaminergistä toimintaa vahvistavien lääkkeiden annoslasku <sup>3</sup>
Liiallinen syljeneritys	Antikolinergit <sup>1</sup> , purukumi <sup>8</sup> , botuliini-injektio sylkirauhaseen <sup>9</sup>
Nielemisvaikeudet	Dopaminerginen lääkitys, sosemainen ruoka <sup>2,3</sup> , Lee Silverman-terapia <sup>10</sup> Vaikeissa tapauksissa mahalaukkuavanne <sup>1</sup>
Ummetus	Liikunta, kuitulisä, makrogoli <sup>1</sup>
Virtsaamisvaikeudet	Detrusorlihaksen hyperrefleksiaan tolterodiini tai oksibutyini <sup>3</sup>
Seksuaaliset toimintahäiriöt	Alprostadiili <sup>3</sup> , sildenafili <sup>3,11</sup>
Kipu	Dopaminergisen lääkityksen lisääminen, tulehduskipulääkkeet <sup>2,3</sup>

- Fahn ja Przedborski 2010
- Käypä Hoito: Parkinsonin tauti 2010
- Keränen ja Marttila 2002
- Emre ym. 2004
- Devos ym. 2008
- Menza ym. 2009
- De Cock ym. 2008
- South ym. 2010
- Racette ym. 2003
- El Sharkawi 2002
- Raffaele ym. 2002

Jos lääkitysmuutoksia ei ole motoristen oireiden pahenemisen vuoksi mielekäästä tehdä, voidaan psykoosia hoitaa myös käyttämällä antipsykootteja, jotka eivät salpaa

D2-reseptoreja (Fahn ja Przedborski 2010). Käyttökelpoisia ovat esimerkiksi ketiapiini tai klotsapiini. Klotsapiinin käyttöön liittyy kuitenkin agranulosytoosiriski ja sen vaatimat säännölliset verikontrollit. Eniten näyttöä on klotsapiinin tehosta Parkinsonin tautiin liittyvien psykoottisten oireiden hoidossa (Frieling ym 2007). Ketiapiinista on saatu myös myönteisiä tuloksia, mutta varmaa näyttöä sen tehosta ei ole.

#### **6.4 Parkinson-potilaiden hoitoon sitoutuminen**

Parkinson-potilaiden hoitoon sitoutumisesta on tällä hetkellä vain vähän tietoa (Grosset ym. 2009). Erään tutkimuksen mukaan hoitomyöntyvyys oli heikompi nuorilla potilailla ja siihen liittyi heikompi elämänlaatu ja masennus (Grosset ym. 2005). Vuonna 2009 tehdyn eurooppalaisen monikeskustutkimuksen mukaan Parkinson-potilaiden hoitomyöntyvyys oli kaiken kaikkiaan korkea, ja potilaista vain noin 20 prosenttia alikäytti lääkkeitään (Grosset ym. 2005, Grosset ym. 2009).

Suurimpia ongelmia tutkimusten mukaan olivat lääkkeiden epäsäännöllinen käyttö, alikäyttö ja annoksen päivittäinen vaihtelu. Lääkkeiden alikäyttö pahentaa oireita ja epäsäännöllisen käytön seurauksena keskushermosto altistuu sykäyksittäiselle dopaminergiselle stimulaatiolle, joka altistaa motoristen komplikaatioiden kehittymiselle (Grosset ym. 2009, Grosset 2010). Merkittävin Parkinson-potilaiden hoitomyöntyvyyttä heikentävä tekijä on se, että Parkinson-lääkkeitä joudutaan annostelemaan useita kertoja päivässä (Grosset ym. 2005, Grosset ym. 2009).

#### **6.5 Potilastyytyväisyys**

Parkinson-potilaiden hoitotyytyväisyyttä on tutkittu esimerkiksi vertaamalla potilastyytyväisyyttä potilaan kokemukseen kyvystään vaikuttaa omaan hoitoonsa (Grosset ja Grosset 2005). Eräessä tutkimuksessa käsiteltiin 107:ää potilasta ja keskimääräisesti potilaiden kokema omaan hoitoonsa osallistumisen taso oli 14.4 (asteikolla 4-25) ja tyytyväisyys hoitoonsa 5.3 (asteikolla 1-7). Potilaista 74 prosenttia oli samaa mieltä siitä, että lääkäri antoi heille vastuuta terveysongelmaansa koskevissa hoitopäätöksissä ja vastaava määrä potilaita oli samaa mieltä seuraavan väitteen kanssa: ”Minulle annettiin tarpeeksi tietoa, jotta pystyin tekemään hoitoani koskevan päätöksen”. Tutkimuksen potilaista 45 prosenttia oli eri mieltä siitä, että he

saivat valita hoitomuodon ja 12 prosenttia koki, että lääkäri ei kysynyt heidän mielipidettään lääkehoidosta.

Mitä enemmän potilas osallistui omaan hoitoonsa, sitä tyytyväisempi hän tutkimuksen mukaan oli (Grosset ja Grosset 2005). Tyytyväisyyteen liittyi myös parempi elämänlaatu ja hoitomyöntyvyys, mutta suurempi potilastyytyväisyys tai hoitoon osallistuminen ei korreloinut motoristen tulosten tai komorbiditeettien, kuten masennuksen kanssa. Lisäksi kommunikaatio potilaan ja lääkärin välillä paransi hoitomyöntyvyyttä.

Toisessa tutkimuksessa tutkittiin potilaiden tyytyväisyyttä lääkehoitoonsa ja Parkinson-potilaille tarkoitettuihin tukiryhmiin (Dorsey ym. 2010). Tyytyväisimpiä potilaat olivat lääkärin kanssa viettämänsä aikaan ja Parkinsonin taudista saatuun tietoon. Vähiten tyytyväisiä potilaat puolestaan olivat ennusteesta saatuun tietoon ja ei-lääkkeellisistä hoitomuodoista saatuun tietoon. Lisäksi potilaat olivat kaikilla kysytyillä osa-alueilla useammin tyytyväisiä liikehäiriöihin erikoistuneen lääkärin hoitoon kuin neurologin hoitoon. Tänä johtuu todennäköisesti muun muassa siitä, että erikoislääkäreillä on enemmän aikaa potilaille ja enemmän tietoa ja kokemusta Parkinsonin taudin hoidosta.



## 7. YHTEENVETO

Suomessa oli vuonna 2009 noin 16 000 henkilöä, joilla oli Kansaneläkelaitoksen myöntämä korvausoikeus Parkinsonin taudin lääkkeisiin. Vuoteen 2030 mennessä Parkinson-potilaiden määrän arvellaan kaksinkertaistuvan sekä Suomessa että muualla maailmalla 2000-luvun alun potilasmääristä.

Vaikka Parkinsonin taudin etiologiaa ei vielä täysin tunneta, arvellaan siihen liittyvän erilaisia ympäristötekijöitä ja geneettisiä tekijöitä. Todennäköistä on, että geneettinen alttius yhdessä jonkun ympäristötekijän kanssa altistaa Parkinsonin taudille. Taudin patofysiologisiin mekanismeihin kuuluu muun muassa ubikitiini-proteasomijärjestelmän toimintahäiriöitä, oksidatiivista stressiä ja mitokondrioiden toimintahäiriöitä, jotka kaikki jollakin tapaa liittyvät toisiinsa.

Parkinsonin taudin oireet ovat aluksi pääasiassa lepovapinaa, bradykinesiaa ja hypokinesiaa. Taudin edetessä potilaalle saattaa kehittyä asennon säätelyn häiriö, jäykkyyttä ja jähmettymisiä kesken liikesuorituksen Motoristen oireiden lisäksi myös ei-motorisilla oireilla, kuten erilaisilla sensorisilla ja neuropsykiatrisilla oireilla, autonomisen hermoston häiriöillä ja unihäiriöillä on merkittävä vaikutus potilaan elämänlaatuun.

Parkinsonin taudin lääkehoito aloitetaan eri-ikäisillä potilaan kokeman toiminnallisen haitan petusteella. Pääasiassa nuoremmilla potilailla, joilla ei ole toiminnallista haittaa tai se on hyvin pieni, aloitetaan MAO-B:n estäjä tai dopamiiniagonisti haitan ollessa lievä. Nuorilla potilailla toiminnallisen haitan ollessa merkittävä, käytetään dopamiiniagonistia ja vanhemmilla potilailla puolestaan levodopaa dopamiiniagonistien aiheuttamien kognitiivisten haittavaikutusten vuoksi. Toiminnallisen haitan ollessa vaikea, joutuvat kaiken ikäiset potilaat käyttämään levodopaa, nuoret potilaat usein dopamiiniagonistin kanssa yhdessä.

Vaikka levodopa on hoidon alkuvaiheessa tehokas motoristen oireiden lievittäjä, aiheuttaa se pitkäaikaisessa käytössä vaikeita motorisia tilanvaihteluita ja dyskinesioita, jotka heikentävät merkittävästi potilaan jokapäiväistä toimintakykyä. Sekä Parkinson-potilaiden hoitomyöntyvyys että potilastyytyväisyys ovat yleisesti ottaen hyviä.

## **II KOKEELLINEN OSA -Tutkimus Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen tulleista Parkinson-lääkkeitä koskevista kysymyksistä**

### **8. TUTKIMUKSEN TAUSTA JA TAVOITTEET**

#### **8.1 Tutkimuksen tausta**

Kuopion lääkeinformaatiokeskus (KLIK) aloitti toimintansa 1.3.2001 ja sen perustivat Kuopion Yliopisto, Kuopion Yliopiston farmaseuttinen tiedekunta ja Kuopion Yliopiston apteekki (myöhemmin tekstissä lääkeinformaatiokeskus) (Kuopion Lääkeinformaatiokeskus 2012). Se on puhelinpalveluna toimiva lääketietopalvelu, joka on tarkoitettu sekä lääkkeiden käyttäjille että terveydenhuollon ammattilaisille. Tietoa on mahdollista saada esimerkiksi lääkkeen saatavuudesta, hinnasta ja KELA-korvauksista, lääkkeiden yhteisvaikutuksista ja haittavaikutuksista, lääkkeiden annostelusta, lääkkeiden tunnistamisesta, lääkkeiden säilytyksestä sekä käytöstä raskauden ja imetyksen aikana. Tietoa on mahdollista saada myös rohdos- ja vaihtoehtolääkkeistä. Keskuksella on käytettävissään kattava määrä tietolähteitä ja asiantuntijoita, joiden perusteella on mahdollista löytää vastaus vaikeampiinkin kysymyksiin. Vastauksia kysymyksiin antavat farmaseutit ja proviisorit.

Lääkeinformaatiokeskukseen saapuvat kysymykset ja niihin annetut vastaukset dokumentoidaan elektroniseen tietokantaan. Elektroniseen lomakkeeseen kirjataan tiedot kysyjästä, kysymyksestä ja siihen liittyvästä lääkityksestä, vastaukseen käytetyistä lähteistä, vastaajasta ja annetusta vastauksesta (liite 1).

Tällä hetkellä Kuopion Lääkeinformaatiokeskus toimii nimellä Kansallinen Lääkeinformaatiokeskus (KLIK Oy) ja se jatkaa Kuopion Lääkeinformaatiokeskuksen työtä normaalisti (Kansallinen Lääkeinformaatiokeskus 2012). KLIK Oy on Itä-Suomen yliopiston ja Lääketietokeskuksen yhdessä perustama lääkeneuvontapalvelu, joka aloitti toimintansa 1.1.2012 (Kansallinen Lääkeinformaatiokeskus 2012). Ainoa muutos sen toiminnassa on todennäköinen laajentuminen ympärivuorokautiseksi palveluksi lähitulevaisuudessa.

## 8.2 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on kartoittaa mitä tietoa Parkinson-potilaat tai omaiset haluavat Parkinsonin taudin lääkeshoidoista. Tutkimuksen pääasiallisena tarkoituksena on selvittää:

1. Mistä Parkinson-lääkkeistä potilaat ja omaiset haluavat lisää tietoa
2. Millaisia ongelmia Parkinson-potilailla on lääkehoidossaan
3. Millaisista haittavaikutuksista Parkinson-potilaat tai heidän omaisensa haluavat lisää tietoa

Lisäksi haluttiin tietää:

4. Millaisista yhteisvaikutuksista Parkinson-potilaat tai heidän omaisensa haluavat lisää tietoa
5. Miten vakavia yhteisvaikutuksia Parkinson-potilailla saattaa esiintyä lääkityksessään
6. Millaisia lähteitä lääkeinformaatiokeskuksen henkilökunta käyttää vastauksissaan
7. Muiden kuin Parkinson-lääkkeiden yhteys haittavaikutus- ja yhteisvaikutuskysymyksiin

## 9. TUTKIMUSAINEISTO- JA MENETELMÄT

### 9.1 Tutkimusaineisto

Tutkimusaineistona käytettiin lääkeinformaatiokeskukseen tulleita Parkinson-lääkkeitä koskevia kysymyksiä, joita oli tietokannassa lähes 10 vuoden ajalta, aikaväliltä 17.8.2002-14.4.2012. Kysymyksiä haettiin tietokannasta ATC-koodeittain alaluokasta N04 (parkinsonismilääkkeet). Tutkimuksessa esiintyvät lääkkeet on luokiteltu taulukossa 7.

**Taulukko 7.** Parkinson-lääkkeet ATC-koodeittain. (yläluokka N04: parkinsonismilääkkeet) Lähde: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2012, Suomen lääketilasto 2010

<b>N04A Antikolinergit</b>	<b>N04AA Tertiäriset amiinit</b> N04AA02 Biperideeni
<b>N04B Dopaminergit</b>	<b>N04BA Dopa ja dopajohdokset</b> N04BA01 Levodopa N04BA02 Levodopa ja dekarboksylaasin estäjä N04BA03 Levodopa, dekarboksylaasin estäjä ja COMT-estäjä  <b>N04BB Amantadiinijohdokset</b> N04BB01 Amantadiini <b>N04BC Dopamiiniagonistit</b> N04BC01 Bromokriptiini N04BC02 Pergolidi N04BC04 Ropiniroli N04BC05 Pramipeksoli N04BC06 Kabergoliini N04BC07 Apomorfiini N04BC09 Rotigotiini <b>N04BD MAO-B:n estäjät</b> N04BD01 Selegiliini N04BD02 Rasagiliini  <b>N04BX Muut dopaminergit</b> N04BX02 Entakaponi

Parkinson-lääkkeitä koskevia kysymyksiä oli vuosina 2002-2012 yhteensä 702, joista 456 kysymystä eli noin 65 prosenttia oli potilaiden tai omaisten esittämiä. Vertailun vuoksi tästä määrästä 18 prosenttia oli farmaseuttien esittämiä kysymyksiä ja seitsemän prosenttia hoitajien esittämiä kysymyksiä. Lääkärit, proviisorit tai apteekkarit ja muut ammattihenkilöt edustivat jokainen noin muutamaa prosenttia kysyjistä.

Näistä 456:sta potilaiden ja omaisten esittämistä kysymyksistä karsittiin pois kysymykset, jotka liittyivät muihin sairauksiin, kuten psyykelääkkeiden haittavaikutusten, MS-taudin, Touretten syndrooman tai levottomien jalkojen hoitoon. Duodopa®-kysymykset suljettiin pois, sillä ne tulevat lääkeinformaatiokeskukseen lääkkeen myyntiluvan haltijan kautta. Sellaiset kysymykset, joiden ongelmaluokka oli maksullinen lääkityksen arviointi, jätettiin myös pois aineistosta. Lopulta luokiteltavaksi jäi 353 kysymystä, mikä on 0.4 % kaikista KLIK:iin tulleista kysymyksistä tuolla aikavälillä.

Luokitellun aineiston 353 kysymyksen lääkkeen käyttäjistä 62 prosenttia (n=198) oli naisia ja 38 prosenttia (n=119) miehiä. Ikäryhmään aikuiset (16-65-vuotiaat) kuului 63 prosenttia ja ikäryhmään vanhuksia (yli 65-vuotiaat) 37 prosenttia lääkkeen käyttäjistä. Kysymyksistä kaksi kappaletta oli luokiteltu ikäryhmään lapset ja nuoret (alle 16-vuotiaat), mikä poistettiin virheellisenä aineistosta. Tieto sukupuolesta tai iästä puuttui molemmissa tapauksissa noin kymmenestä prosentista.

## **9.2 Tutkimusmenetelmät**

Kysymyksistä poimittu ja tutkimuksen kannalta oleellinen tieto kirjattiin IBM SPSS Statistics 19.0-ohjelmaan. SPSS-taulukkoon kirjattiin seuraavat tiedot:

- kysymyslomakkeen tunnistenumero
- kysymyksen esittämisvuosi
- kysyjä (potilas vai omainen)
- lääkkeenkäyttäjän ikäluokka (lapset alle 16, aikuiset 16-65 ja vanhuksia yli 65)
- lääkkeenkäyttäjän sukupuoli
- kysymyksessä esiintyvät Parkinson-lääkkeet ja muut lääkkeet
- kysymyksen ongelmaluokka tai ongelmaluokat

- mahdolliset kysymyksessä esiintyvät haittavaikutukset
- yhteisvaikutukset luokittaen yhteisvaikutustyyppin mukaan
- yhteisvaikutusten vakavuusluokat ja niihin liittyvä näytön aste
- yhteisvaikutuskysymysten vastauksen oikeellisuus
- vastaamisessa käytetyt lähteet
- vastaustapa

Haittavaikutusten luokittelu on kliinisen farmakologian professori Tapani Keräsen luoma ja se kattaa Parkinson-lääkkeiden tyypillisimpiä haittavaikutuksia (ei yleisyysjärjestyksessä):

- antikolinerginen haitta (suun kuivuus, ummetus, takykardia, virtsaamisvaikeudet)
- jäykkyys
- pahoinvointi, oksentelu tai vatsavaivat
- väsymys, uneliaisuus tai nukahtelu
- turvotus
- unihäiriöt
- verenpaineen lasku, pyöritys tai huimaus
- dyskinesiat tai lihaskouristukset
- tilanvaihtelut
- masennus
- ahdistuneisuus
- hallusinaatiot tai psykoosi
- muistihäiriöt tai sekavuus
- kaatuilu
- muut haitat, johon kuuluvat kaikki muihin luokkiin sopimattomat haitat

Yhteisvaikutukset luokiteltiin seuraavasti:

- lääke-lääkeyhteisvaikutus
- lääke-alkoholiyhteisvaikutukset
- lääke-ravintoyhteisvaikutukset
- lääke-vitamiini tai hivenaineyhteisvaikutukset
- lääke-vaihtoehtolääkeyhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuskysymyksiä tutkittiin tarkemmin kahden eri yhteisvaikutustietokannan avulla; lääkeinformaatiokeskukseen esitetystä yhteisvaikutuskysymyksessä mainitut lääkeaineet tarkastettiin vielä SFINX- ja Micromedex-interaktiotietokantojen avulla (Micromedex-interaktiotietokanta 2012, SFINX-lääkeaineinteraktiot 2012). Yhteisvaikutusten vakavuusluokat perustuvat molempien yhteisvaikutustietokantojen omaan luokitukseen, joka on esitetty taulukossa 9. Yhteisvaikutusten vakavuusluokkien lisäksi dokumentoitiin myös niihin liittyvä näytön aste ja lääkeinformaatiokeskuksen henkilökunnan antaman vastauksen oikeellisuus joko puutteellisena tai vääränä vastauksena sen perusteella vastasiko se joko tietokantojen suositusta.

Luokittelun jälkeen aineiston jakautumista tutkittiin IBM SPSS Statistics 19.0-ohjelmalla frekvenssien, ristiintaulukoinnin ja kuvailevan (decriptives) analyysin avulla. Näistä tuloksista piirrettiin erilaisia taulukoita ja kuvia Microsoft Excel-ohjelmalla.

**Taulukko 9.** Interaktiotietokantojen tarjoamat vakavuusluokat ja niihin liittyvä näytön aste. Lähde: Micromedex-interaktiotietokanta 2012, SFINX-lääkeaineinteraktiot 2012

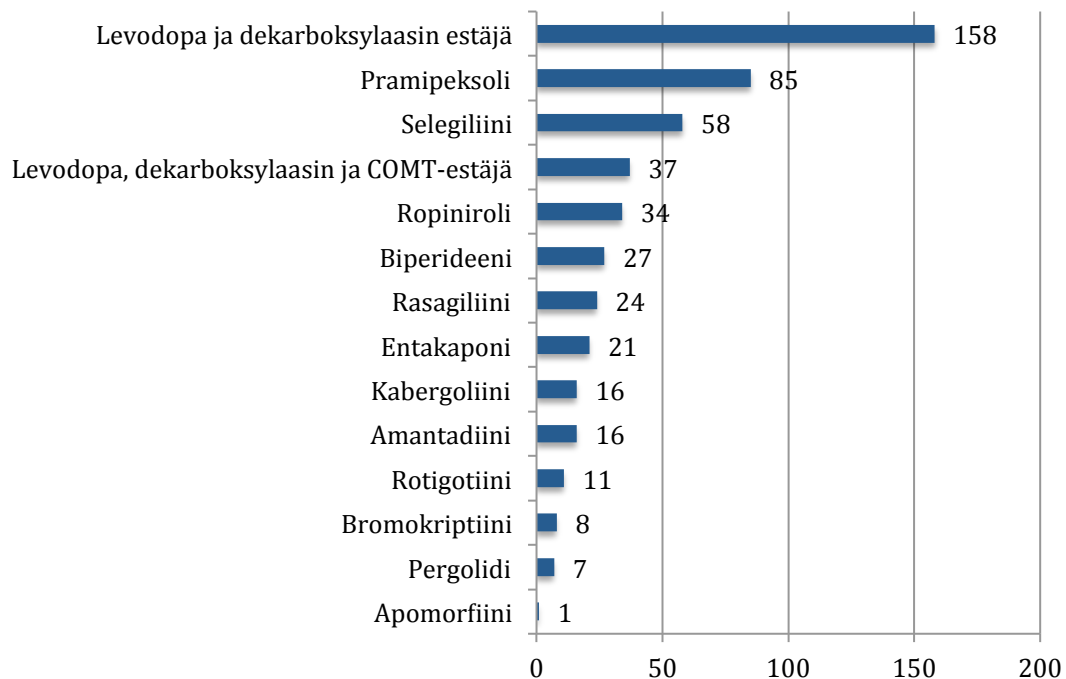
Interaktiotietokanta	SFINX	Micromedex
<b>Interaktioiden vakavuusluokat</b>	<p><b>A</b>=interaktio on vähäpätöinen, eikä sillä ole kliinistä merkitystä</p> <p><b>B</b>=interaktion kliiniset seuraukset ovat epäselvät ja/tai ne voivat vaihdella</p> <p><b>C</b>=kliinisesti merkittävä interaktio, joka voidaan selvittää esimerkiksi annosmuutoksilla</p> <p><b>D</b>=kliinisesti merkittävä interaktio, jota on parasta välttää</p>	<p>Unknown (tuntematon)</p> <p>Minor (vähäinen)</p> <p>Moderate (keskinkertainen)</p> <p>Major (vakava)</p> <p>Contraindicated (vasta-aiheinen)</p>
<b>Interaktioiden näytön aste</b>	<p><b>0</b>=yhteiskäytön seuraukset on päätelty samankaltaisilla lääkeaineilla tehtyjen tutkimusten perusteella</p> <p><b>1</b>=interaktio on kuvattu tulkinnanvaraisissa tapausselostuksissa ja/tai in vitro-kokeissa</p> <p><b>2</b>=interaktio on kuvattu hyvin dokumentoiduissa tapausselostuksissa</p> <p><b>3</b>=interaktio on kuvattu terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa ja/tai potilailla tehdyissä pilottitutkimuksissa</p> <p><b>4</b>=interaktio on kuvattu kontrolloiduissa, relevanteilla potilasaineistoilla tehdyissä tutkimuksissa</p>	<p>Excellent (erinomainen)</p> <p>Good (hyvä)</p> <p>Fair (heikko)</p> <p>Unknown (tuntematon)</p>



## 10. TULOKSET

### 10.1 Kysymyksissä esiintyneet Parkinson-lääkkeet

Yhteydenotoissa kysyttiin kaiken kaikkiaan 503 Parkinson-lääkkeestä ja yhteen yhteydenottoon liittyi keskimäärin 1,4 Parkinson-läkettä. Levodopasta ja dekarboksylaasin estäjästä kysyttiin 158 yhteydenotossa (31 % kaikista kysyistä lääkkeistä), mikä teki siitä tutkimuksen yleisimmän lääkeaineen (kuva 11). Seuraavaksi yleisin oli pramipeksoli (17%, n=85), kun kaikki kysymykset sen käytöstä levottomat jalat-oireyhtymän hoidossa suljettiin pois. Selegiliini oli kolmanneksi kysytyin lääkeaine ja se esiintyi 58 yhteydenotossa (12 %).

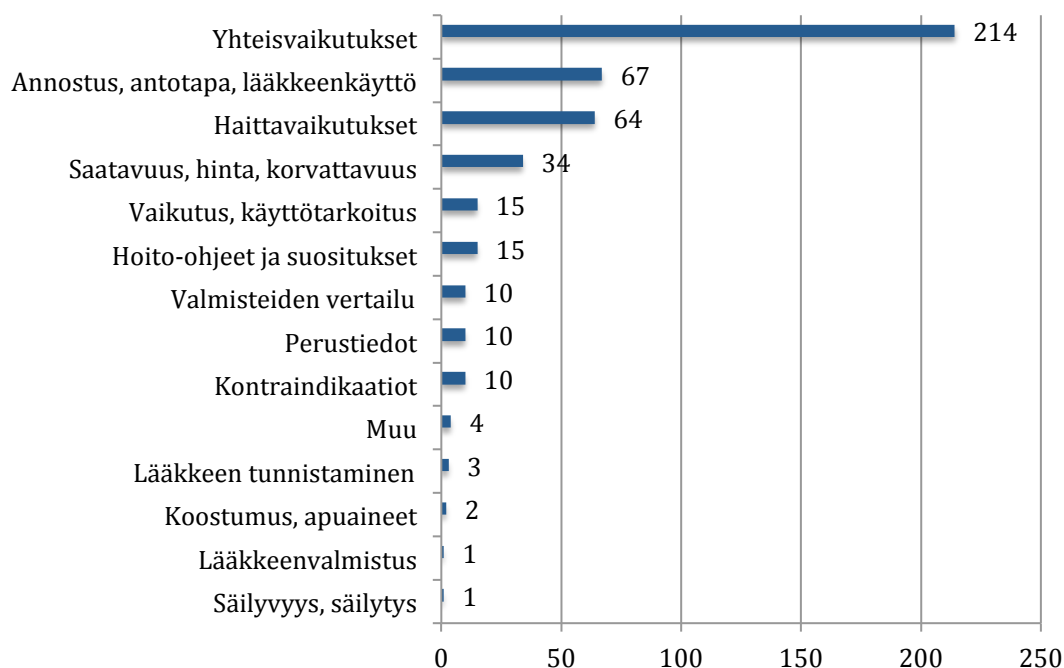


**Kuva 11.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien kysymysten jakauma lääkeaineittain (n=503)

Lääkeryhmistä eniten kysyttiin ATC-luokasta N04BA; dopa ja dopajohdokset, joka esiintyi 39 prosentissa kysymyksiä. ATC-luokasta N04BC (dopamiiniagonistit) kysyttiin 32 prosentissa kysymyksiä ja luokasta N04BD (MAO-B:n estäjät) 16 prosentissa kysymyksiä.

## 10.2 Kysymyksissä esiintyneet ongelmaluokat

Lääkeinformaatiokeskuksen tietokantaan dokumentoiduista ongelmaluokista käsitellään tässä tulossiossa kolmea eniten kysyttyä ongelmaluokkaa, johon tutkimuksessa perehdyttiin tarkemmin. Taulukossa 13 on esitetty ongelmaluokkien jakauma. Koska eri ongelmaluokkia oli aineistossa yhteensä 450, liittyi yhteen kysymykseen keskimäärin 1,3 ongelmaluokkaa.



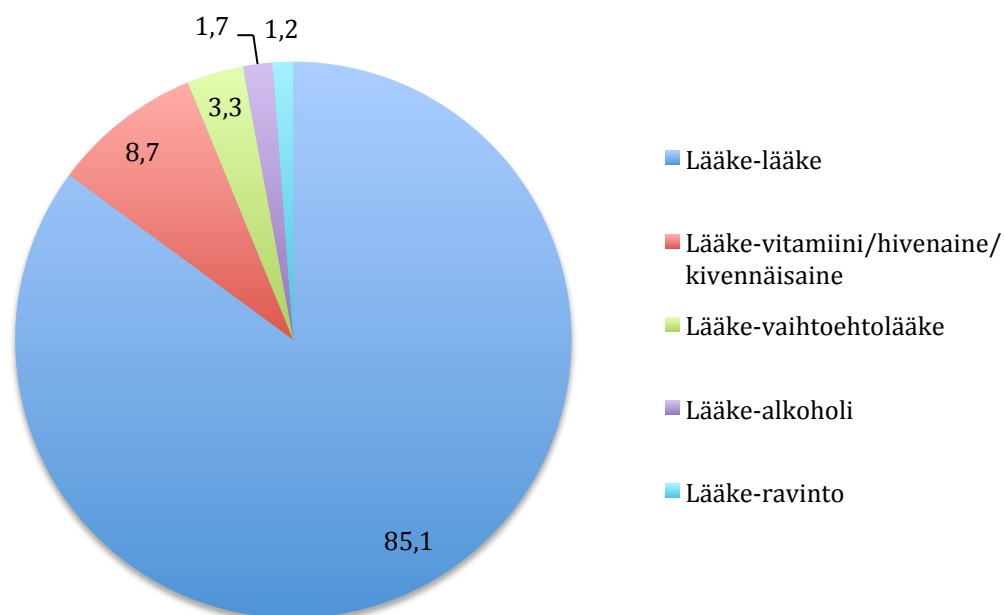
**Kuva 13.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien kysymysten ongelmaluokkien jakauma (n=450)

### 10.2.1 Yhteisvaikutukset

#### Kysymyksissä esiintyneiden yhteisvaikutusten vakavuusluokat

Yleisin ongelmaluokka oli yhteisvaikutukset-luokka, joista kysyttiin melkein puolessa Parkinson-lääkkeisiin liittyneistä yhteydenottoista (48%). Yhteisvaikutuskysymyksistä eniten kysyttiin lääke-lääke yhteisvaikutuksista, joita oli 205 kappaletta (85,1%) (kuva 14). Seuraavaksi eniten kysyttiin lääkkeiden ja vitamiinien, hivenaineiden tai kivennäisaineiden välisistä yhteisvaikutuksista, joista kysyttiin 21 kysymyksessä (8,7%). Kysymyksiä esitettiin myös lääkkeen ja alkoholin

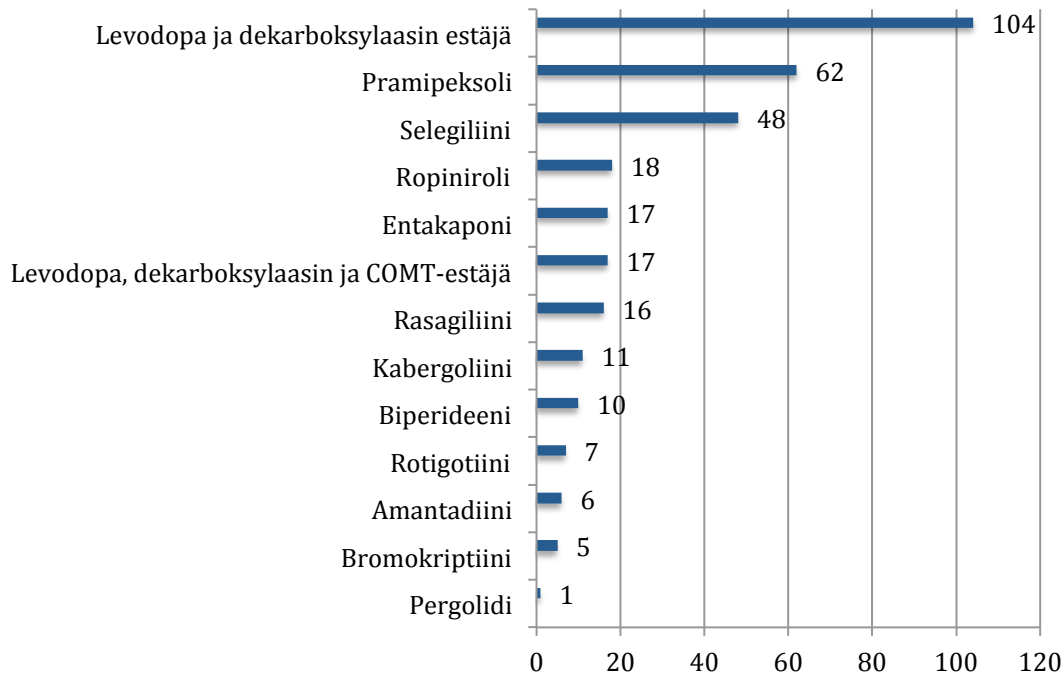
tai lääkkeen ja vaihtoehtolääkkeen yhteisvaikutuksista. Yhdessä kysymyksessä saatettiin käsitellä montaa eri yhteisvaikutusluokkaa samanaikaisesti ja olikin tavallista, että samassa kysymyksessä selvitettiin sekä lääke-lääkeyhteisvaikutusta että lääkkeen ja vitamiinin, hivenaineen tai kivennäisaineen välistä yhteisvaikutusta.



**Kuva 14.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitetyissä Parkinson-lääkkeitä koskevissa kysymyksissä käsiteltyjen yhteisvaikutusten jakautuminen eri yhteisvaikutusluokkiin (n=241)

#### **Yhteisvaikutuskysymyksissä esiintyneet Parkinson-lääkkeet**

Yhteisvaikutuskysymysten yleisin Parkinson-lääke oli levodopa ja dekarboksylaasin estäjä, joka esiintyi 104 kysymyksessä (kuva 15). Seuraavaksi eniten kysyttiin pramipeksolista (n=62) ja selegiliinistä (n=48).



**Kuva 15.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien yhteisvaikutuskysymysten yleisyys Parkinson-lääkkeittäin (n=322)

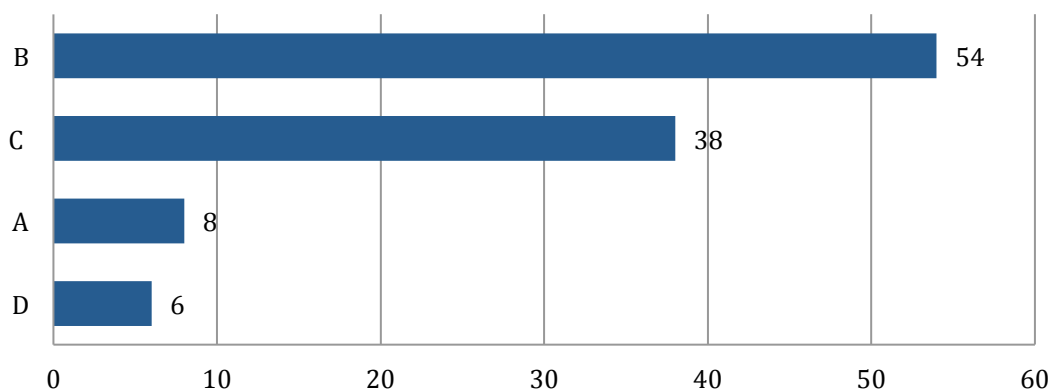
#### **Kysymyksissä esiintyneiden yhteisvaikutusten vakavuusluokat**

Parkinson-potilaiden lääkityksen mahdollisia yhteisvaikutuksia tarkasteltiin kahden yhteisvaikutusohjelman (SFINX- ja Micromedex-interaktiotietokannat) avulla potilaan tai omaisen ilmoittaman lääkelistan perusteella.

SFINX-interaktiotietokanta tunnisti 81 kysymystä, joissa oli jonkin vakavuusluokan yhteisvaikutus (38% yhteisvaikutuskysymyksistä). Micromedex-interaktiotietokanta puolestaan tunnisti 88 tällaista kysymystä (41% yhteisvaikutuskysymyksistä). Parkinson-lääke oli mukana 64 yhteisvaikutuskysymyksessä ja muissa tapauksissa kysymyksiin liittyneet yhteisvaikutukset olivat potilaan muihin sairauksiin tai käyttötarkoituksiin käyttämien valmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutuksista kolmea ei voitu tutkia tarkemmin sen vuoksi, että kysymyksessä esiintyneitä valmisteita ei kyetty löytämään interaktiotietokannasta. Kymmenessä kysymyksessä lääkeinformaatiokeskuksen henkilökunnan antama vastaus oli yhteisvaikutustietokantojen suosituksista poikkeava ja 51 kysymyksessä vastauksesta puuttui toisen tai molempien tietokantojen antama suositus.

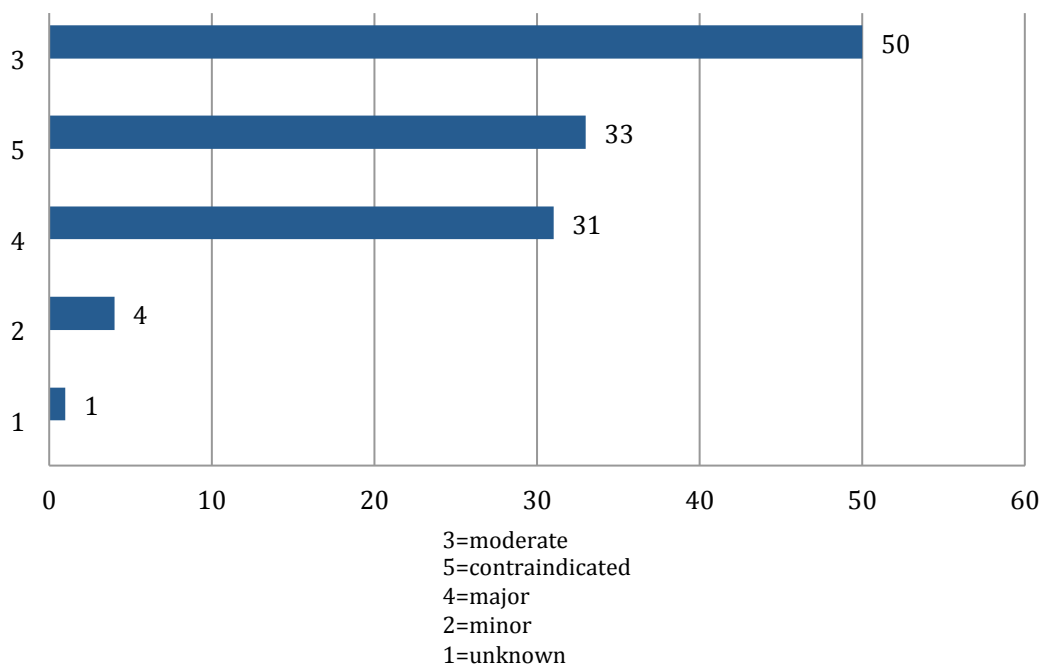
SFINX-interaktiotietokannan mukaan suurin osa yhteisvaikutuskysymysten interaktioista kuului luokkaan B (n=53) (kuva 16). Vakavimman yhteisvaikutusluokan (luokka D) yhteisvaikutuksia oli aineistossa kuusi kappaletta.



B=kliininen seurauus epäselvä/vaihtelee  
C=kliinisesti merkittävä, annosmuutos  
A=ei kliinistä merkitystä  
D=kliinisesti merkittävä, välttä

**Kuva 16.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien yhteisvaikutuskysymysten vakavuusluokat SFINX-interaktiotietokannan mukaan (kaikki yhteisvaikutuskysymykset n=214, SFINX eri vakavuusluokat n=124)

Micromedex-interaktiotietokannan mukaan luokan 3 (moderate) yhteisvaikutukset olivat aineiston yhteisvaikutuskysymysten yleisin vakavuusluokka (n=50) (kuva 17). Toiseksi yleisin oli vakavin yhteisvaikutusluokka, luokka 5 (contraindicated), joka esiintyi 33 kysymyksessä.



**Kuva 17.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien yhteisvaikutuskysymysten vakavuusluokat Micromedex-interaktiotietokannan mukaan (kaikki yhteisvaikutuskysymykset n=214, Micromedex eri vakavuusluokat n=119)

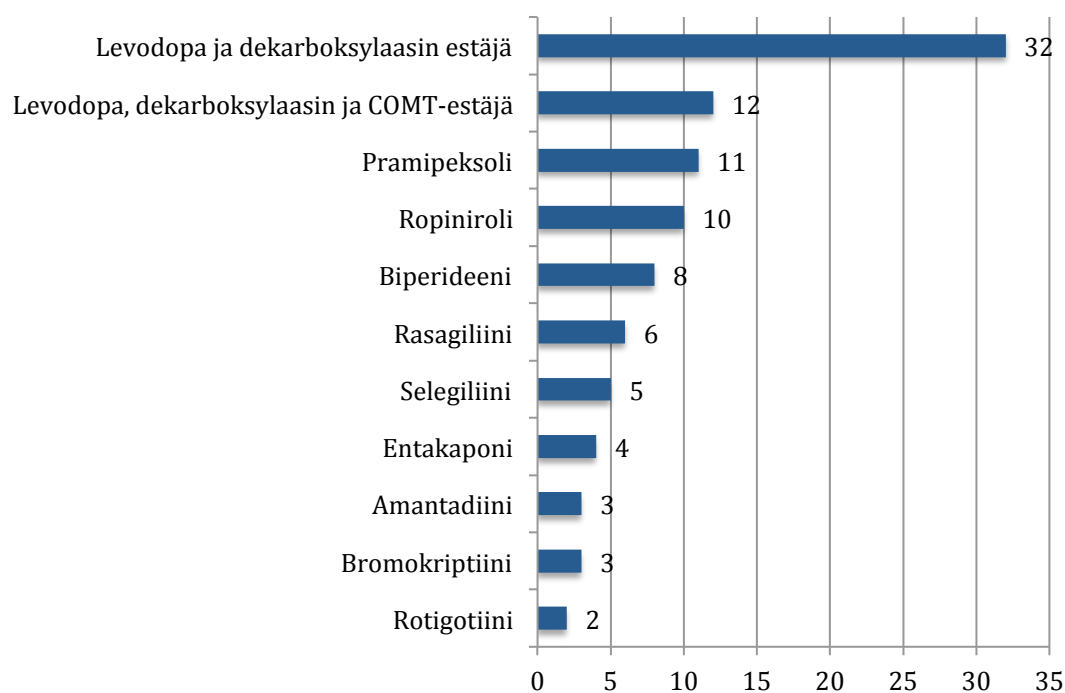
Yhteisvaikutusten vakavuusluokkien näytön aste vaihteli molemmissa interaktiotietokannoissa ja lähes kaikkia luokkia vähäisestä näytön asteesta kontrolloituihin potilastutkimuksiin oli melko tasaisesti aineistossa.

#### **Kysymysten vakavimmat yhteisvaikutusluokat**

Vakavin yhteisvaikutusluokka SFINX-interaktiotietokannan mukaan on D ja tässä aineistossa kaikki tähän luokkaan kuuluvat Parkinson-lääkkeiden yhteisvaikutukset johtuivat Parkinson-lääkkeen ja perinteisen antipsykootin yhdistämisestä. Micromedex-interaktiotietokannan mukaan vakavin yhteisvaikutusluokka on 5 (contraindicated). Suurin osa (n=27) tämän luokan yhteisvaikutuksista johtui levodopan ja selegiliinin käytöstä. Mainintoja saivat myös seuraavat yhdistelmät: selegiliini-amitriptyliini, selegiliini-essitalopraami, selegiliini-mirtatsapiini ja selegiliini-tramadoli. Jokaiseen Micromedex-interaktiotietokannan luokan 5 yhteisvaikutukseen liittyi selegiliinin käyttö.

### 10.2.2 Annostus, antotapa ja lääkkeenkäyttö

Toiseksi yleisin ongelmaluokka oli annostus, antotapa ja lääkkeenkäyttö, jonka kysymystyypeistä on annettu esimerkkejä liittessä 2. Taulukossa 18 on esitetty Parkinson-lääkkeiden esiintyminen tutkimuksen ongelmaluokassa annostus, antotapa ja lääkkeenkäyttö.



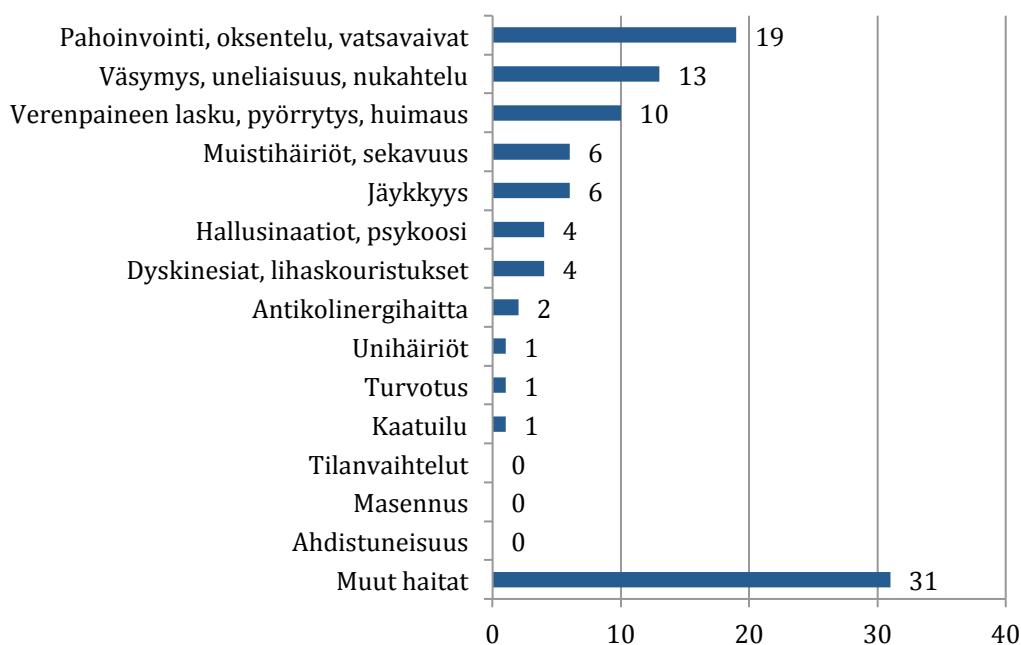
**Kuva 18.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien annostukseen, antotapaan ja lääkkeenkäyttöön liittyvien kysymysten jakautuminen lääkeaineittain (ongelmaluokkaan liittyvät lääkeaineet n=96, ongelmaluokan kysymykset n=67)

Sukupuolen ja ikäryhmän mukaan tarkasteltuna Parkinson-lääkkeistä kysyttiin tässä ongelmaluokassa tasaisesti. Kysyjäryhmien potilas ja omainen välillä ei myöskään ollut merkittävää vaihtelua; potilaiden kysymyksistä 14 prosenttia liittyi tähän ongelmaluokkaan ja omaisten kysymyksistä 17 prosenttia.

### 10.2.3 Haittavaikutukset

Tämän tutkimusaineiston kysymyksistä 64 liittyi haittavaikutuksiin ja koska yhdessä kysymyksessä saatettiin mainita useita haittoja, oli tässä aineistossa yhteensä 98 haittavaikutusta, jotka jakoutuivat 12 eri luokkaan (kuva 19). Tämä tarkoitti, että

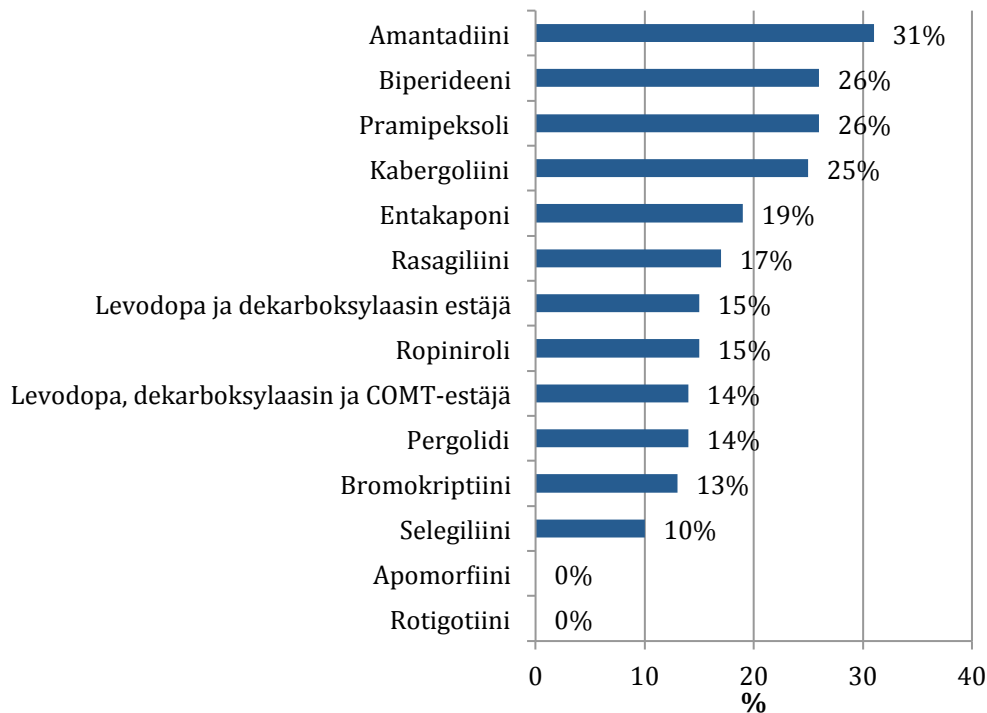
yhdessä kysymyksessä käsiteltiin keskimäärin 1,5 haittaa. Haittavaikutusryhmistä yleisin oli muut haitat (31 %) ja tähän luokkaan kuului erilaisia oireita ylähuulen turvotuksesta, hampaiden reikiintymiseen ja erilaisiin iho-oireisiin. Esimerkkejä haittavaikutus-ongelmaluokkaan kuuluvista kysymyksistä on liitteessä 2.



**Kuva 19.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien haittavaikutuskysymysten jakautuminen eri haittaluokkiin (haittavaikutuskysymykset n=67, aineiston kaikki haittavaikutukset n=98).

Yksittäisiä lääkeaineita tarkasteltaessa haittavaikutusten määrä kysymyksissä noudatti lääkeaineiden yleisyyttä koko tutkimuksessa. Tarkasteltaessa haittavaikutuksiin liittyneitä yhteydenottoja suhteuttamalla ne kaikkiin lääkeainetta koskeviin yhteydenottoihin, saatiin selville, että suhteessa eniten haittavaikutuksista kysyttiin amantadiinin, biperideenin, pramipeksolin ja kabergoliinin kohdalla (kuva 20).





**Kuva 20.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeiden hättävaiikutuksiin liittyvät yhteydenotot suhteutettuna kaikkiin ko. lääkkeeseen liittyviin yhteydenottoihin

#### **Hättävaiikutukset lääkeryhmittäin**

Parkinson-lääkkeitä koskevissa yhteydenotoissa käsitellyt hättävaiikutukset on esitetty läkeryhmittäin taulukossa 10.

Jäykkyys, muistihäiriöt tai sekavuus ja verenpaineen lasku, pyöritys tai huimaus olivat yleisimpiä ryhmässä dopa ja dopajohdokset. Väsymys tai uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu tai vatsavaivat sekä dyskinesiat tai lihaskouristukset olivat yleisimpiä hättäluokkia dopamiinagonisteilla. Yleisimmät hättäluokat olivat dopamiinagonistien muut hättät (n=12) ja dopa ja dopajohdosten muut hättät (n=12).

**Taulukko 10.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien haittavaikutuskysymyksiä haittaluokat lääkeryhmittäin (haittavaikutuskysymykset n=67, aineiston kaikki haittavaikutukset n=98). Pystyriveillä listattuna haittavaikutukset ja vaakariveillä lääkeryhmät.

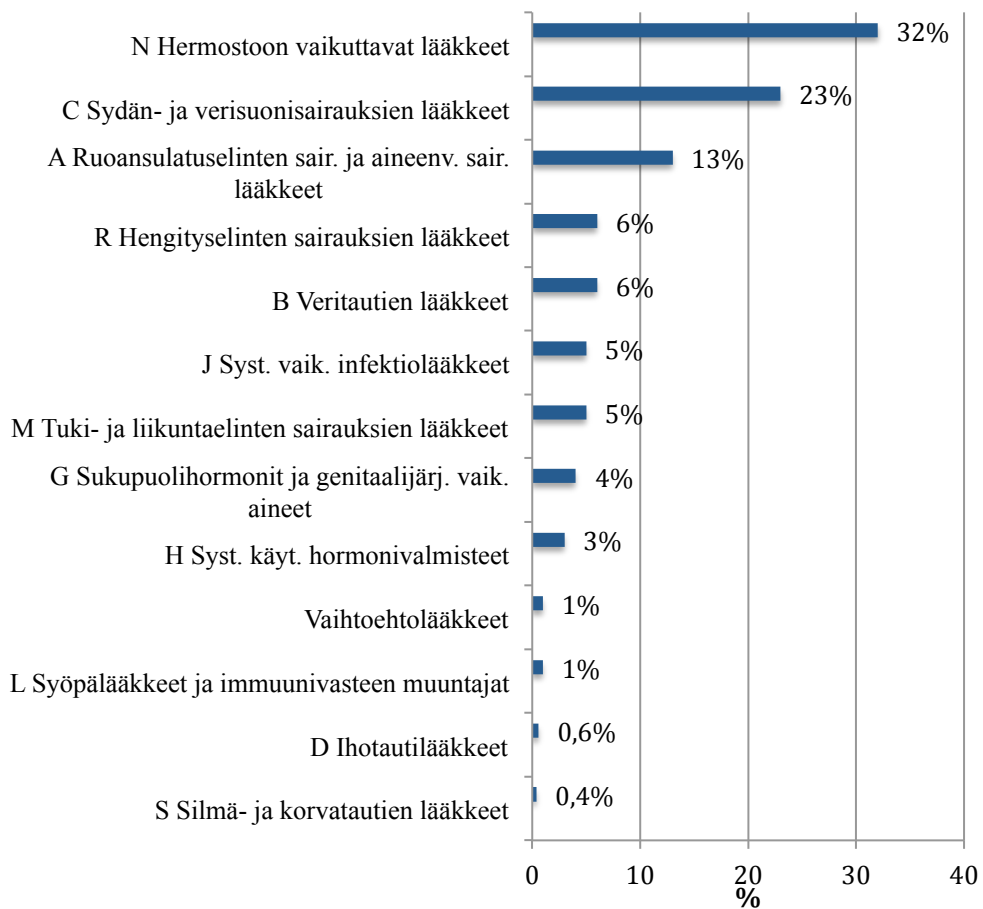
Lääkeryhmä	Antikolinergihaitta	Jäykkyys	Pahoinvointi, oksentelu, vatsavaivat	Väsytys, uneliaisuus, nukahtelu	Turvotus	Unihäiriöt	Verenpaineen lasku, pyöräytyminen, huimaus	Dyskinesiat, lihaskouristukset	Hallusinaatiot, psykoosi	Muistihäiriöt, sekavuus	Kaatuilu	Muut haitat	Yhteensä
Tertiääriset amiinit n=27	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Dopa ja dopajohdokset n=195	1	5	6	3	-	1	6	1	2	3	1	12	41
Amantadiinijohdokset n=16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dopamiiniagonistit n=162	1	1	8	5	1	1	1	3	-	2	2	12	37
MAO-B:n estäjät n=82	-	1	2	1	-	-	2	1	-	-	-	4	11
Muut dopaminergit n=21	1	-	1	-	-	1	1	-	2	-	-	2	8
Yhteensä	3	7	17	10	1	3	10	5	4	5	3	30	98

### **10.3 Haitta- ja yhteisvaikutuskysymyksissä esiintyneet muut lääkkeaineet**

Parkinson-lääkkeiden ohella haitta- ja yhteisvaikutuskysymyksistä oli KLIK-tietokantaan luokiteltu myös muut kysymyksen kannalta oleelliset tai muut potilaan käytössä olevat tai ilmoittamat lääkkeaineet. Lääkkeaineet on tässä tutkimuksessa pääosin luokiteltu ATC-koodeittain, mutta selkeyden vuoksi luokat A11 vitamiinit ja A12 kivennäisaineet on yhdistetty. Yhteen yhteydenottoon liittyi keskimäärin 1,9 muuta lääketta.

Muista lääkeryhmistä yleisin oli luokka N: hermostoon vaikuttavat lääkkeet (n=212) (kuva 21). Tästä luokasta on suljettu pois alaluokka N04: parkinsonismilääkkeet, sillä sitä on käsitelty erikseen ylempänä. Haitta- ja yhteisvaikutuskysymyksistä 32 prosentissa esiintyi lääkkeaineita luokasta N.

ATC-luokkien alaluokista yleisin oli luokkaan N-kuuluva N05: psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet (taulukko 11), joita oli yhteensä 73 kappaletta. Toiseksi yleisin oli samaan luokkaan kuuluva N06: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeet, joita oli yhteensä 70 kappaletta. Myös luokkaan N-kuuluvasta alaluokasta N02: analgeetit kysyttiin paljon; tähän alaluokkaan kuului 45 muuta kysymyksissä esiintynyttä lääkeainetta. Muista useimmiten kysymyksissä esiintyneistä alaluokista voidaan mainita esimerkiksi luokkaan C kuuluva C07: beetasalpaajat (n=47) ja luokkaan B kuuluva B01: antitromboottiset lääkkeaineet (n=35).

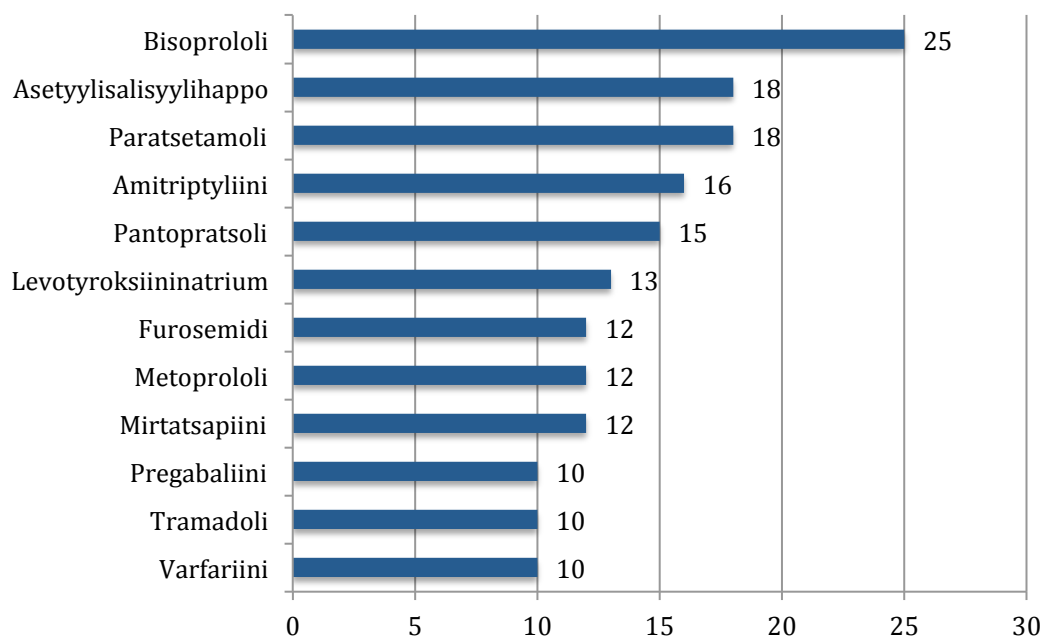


**Kuva 21.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien haitta- ja yhteisvaikutuskysymyksien yhteydessä ilmoitetut muut lääkeaineet ATC-luokittain ilmaistuna prosenttiosuutena kaikista muista lääkeaineista (ei sisällä Parkinsonin taudin lääkkeitä).

**Taulukko 11.** Kansalliseen Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 tulleissa Parkinson-lääkkeitä koskevissa haitta- ja yhteisvaikutuskysymyksissä esiintyneet muut lääkeaineet ATC-luokittain (n=672). Taulukon oikeassa sarakkeessa on ilmoitettu vain ne alaluokat joiden n=15 tai enemmän. Taulukon vasemmassa sarakkeessa ilmoitettu n on kuitenkin kokonaissumma kaikista luokista, vaikka niitä ei taulukossa olisikaan.

<b>A RUOANSULATUSELINTEN SAIRAUKSIEN JA AINEENVAIHDUNTASAIRAUKSIEN LÄÄKKEET n=87</b>	A02 LIIKAHAPPOISUUDEN HOITON TARKOITETUT VALMISTEET n=30 A11 VITAMIINIT JA A12 KIVENNÄISAINEEET n=27
<b>B VERITAUTIEN LÄÄKKEET n=39</b>	B01 ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET n=35
<b>C SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET n=156</b>	C01 SYDÄNLÄÄKKEET n=33 C03 DIUREETIT n=19 C07 BEETASALPAAJAT n=47 C09 RENIINI-ANGIOTENSIINIJÄRJESTELMÄÄN VAIKUTTAVAT LÄÄKEAINEET n=30 C10 LIPIDEJÄ MUUNTAVAT LÄÄKEAINEET n=16
<b>G SUKUPUOLIHORMONIT JA GENITAALIJÄRJESTELMÄÄN VAIKUTTAVAT AINEET n=24</b>	G04 VIRTSAELINTEN SAIRAUKSIEN LÄÄKKEET n=16
<b>J SYSTEEMISESTI VAIKUTTAVAT INFEKTIOLÄÄKKEET n=33</b>	J01 SYSTEEMISET BAKTEERILÄÄKKEET n=28
<b>M TUKI-JA LIIKUNTAELINTEN SAIRAUKSIEN LÄÄKKEET n=33</b>	M01 TULEHDUSKIPU-JA REUMALÄÄKKEET n=20
<b>N HERMOSTOON VAIKUTTAVAT LÄÄKKEET n=212</b>	N02 ANALGEETIT n=45 N03 EPILEPSIALÄÄKKEET n=22 N05 PSYKOOSI- JA NEUROOSILÄÄKKEET SEKÄ UNILÄÄKKEET n=73 N06 MASENNUSLÄÄKKEET JA KESKUSHERMOSTOA STIMULOIVAT LÄÄKEAINEET n=70
<b>R HENGITYSTELINTEN SAIRAUKSIEN LÄÄKKEET n=43</b>	R03 OBSTRUKTIIVISTEN HENGITYSTIESAIRAUKSIEN LÄÄKKEET n=15 R06 SYSTEEMISET ANTIHISTAMIINIT n= 17

Yksittäisistä lääkeaineista yleisimpiä olivat bisoprololi (n=25), asetyylilisäylyihappo ja parasetamoli (n=18) (kuva 22). Yleisimpään luokkaan (hermostoon vaikuttavat lääkkeet) kuuluivat TOP 12-listan lääkkeistä parasetamoli (n=18), amitriptyliini (n=16), mirtatsapiini (n=12), pregabaliini (n=10) ja tramadoli (n=10).



**Kuva 22.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien haitta- ja yhteisvaikutuskysymyksien yhteydessä mainitut muut lääkeaineet, TOP12 (n=672).

### 10.6 Lähteiden käyttö vastauksissa

Käytetyimpiä lähteitä järjestyksessä olivat: Pharmaca Fennica (35%), SFINX-lääkeaineinteraktiot (19%) ja omat tiedot (11%) (taulukko 12). Yhdessä vastauksessa käytettiin keskimäärin 1,9 lähdettä. Lähteiden käyttömäärä vastauksissa vaihteli; toisissa vastauksissa käytettiin useampaa kuin neljää lähdettä, toisissa vastaamiseen riittivät vastaajan omat tiedot.

Lähteiden käyttö vaihteli ongelmaluokan mukaan; esimerkiksi saatavuutta tai korvattavuutta ja vaikutusta tai käyttötarkoitusta koskeviin kysymyksiin vastattiin käyttämällä apuna lääkehinnastoa tai Pharmaca Fennicaa. Haittavaikutuskysymyksissä suosituin lähde oli Pharmaca Fennica ja

yhteisvaikutuksia koskevissa kysymyksissä Pharmaca Fennica, SFINX-lääkeinteraktiot ja Stockley's drug interactions. Kaiken kaikkiaan Pharmaca Fennicaa käytettiin lähes kaikkien ongelmaluokkien kysymysten ratkaisemiseen.

**Taulukko 12.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen ajalla 17.8.2002-14.4.2012 esitettyjen Parkinson-lääkkeitä koskevien kysymyksien vastauksissa käytetyt lähteet (lähteet yhteensä n=654),

Lähde	Osuus lähteistä %	Osuus vastauksista %
Omat tiedot	11	21
Omat tiedostot/arkistot	0,5	0,8
DrugReax	4	8
Drugdex	9	16
Lääkehinnasto	3	6
Lääkärin tietokannat	3	5
Martindale	0,2	0,3
Pharmaca Fennica	35	65
SFINX-lääkeaineinteraktiot	19	36
Stockley's drug interactions	6	12
Muu	8	15

## 12. POHDINTA

### 12.1 Aineisto ja tutkimusmenetelmät

Aineisto oli koottu lähes 10 vuoden ajalta silloiseen Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen (KLIK) ja nykyiseen Kansalliseen lääkeinformaatiokeskukseen (KLIK Oy) tulleista kysymyksistä. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää erityisesti Parkinson-potilaiden hoidossaan kokemia ongelmia, minkä vuoksi aineistoon valittiin ainoastaan potilaiden ja omaisten esittämiä kysymyksiä. Tällaisia kysymyksiä oli kaikkiaan 353 kappaletta ja yhteensä koko tietokannasta löytyi 702 parkinsonismilääkkeistä esitettyä kysymystä. Tutkimusaineiston yleisimpien lääkkeiden, kuten levodopa ja dekarboksylaasin estäjä -yhdistelmän, selegiliinin sekä pramipeksolin osalta aineisto on suhteellisen kattava. Aineistossa on mukana myös joitakin lääkkeitä, joita ei käytetä enää Suomessa tai käytetään hyvin vähän (esimerkiksi pergolidi ja erityisluvallinen amantadiini), joita koskien tietokannasta löytyi vain muutamia tai korkeintaan muutamia kymmeniä kysymyksiä. Luotettavimmillaan tämän tutkimuksen aineisto on tarkasteltaessa levodopa ja dekarboksylaasin estäjä -yhdistelmän, selegiliinin tai pramipeksolin käyttöön liittyviä ongelmia.

Tietokantaan kirjatut kysymykset olivat joissakin tapauksissa puutteellisia ja niistä saattoi puuttua tutkimuksen kannalta oleellista tietoa, kuten tieto kysyjän iästä, sukupuolesta tai jopa kysymyksen ongelmaluokasta. Aineisto oli etukäteen kerätty lääkeinformaatiokeskuksen työntekijöiden toimesta eikä sen keräystapaa ole kehitetty tutkimuksen tekoa varten. Tietokantaan kirjatut kysymys-vastusparit ovat myös aina kysymyksen vastaanottajan tai kirjaajan oman tulkinnan mukaisia tapausselostuksia, joita on usein merkittävästä lyhennetty. Tietokantaan tallennettu tieto muutettiin tässä tutkimuksessa osin numeeriseen muotoon, mikä heikentää myös tulosten luotettavuutta.

Tutkimuksen kannalta tärkeää olisi, että tutkimuksen tekijä voisi suunnitella tiedon kirjaustavan ja mahdollisuuksien mukaan kerätä tiedon itse, jotta aineisto kirjaustapa olisi tasalaatuinen. Tällainen menetelmä ei kuitenkaan ollut tässä tutkimuksessa mahdollinen, sillä Parkinson-lääkkeistä esitetään kysymyksiä suhteellisin harvoin.



Kaiken kaikkiaan sekundaariaineistoon on suhtauduttava kriittisesti eikä sitä voida pitää yhtä luotettavana kuin tutkimusta varten kerättyä aineistoa (Hirsjärvi ym. 2009).

On myös mahdollista, että tietokantaan tulevat puhelut tulevat pääasiassa Itä-Suomen alueelta ja tuloksissa voidaan luultavasti siksi nähdä tietyille alueelle tyypillinen lääkkeenmääräyskäytäntö tai toisissa tapauksissa jopa sairastavuuden maantieteellisiä eroja. Siksi tämän tutkimuksen tuloksia ei voida yleistää koskemaan koko Suomen tai kaikkien Parkinson-potilaiden tilannetta.

## **12.2 Kysyjät**

Suurin osa tutkimuksen potilaista (63 %) kuului ikäryhmään 16-65-vuotiaat ja 37 prosenttia yli 65-vuotiaiden ikäryhmään, mikä ei ole yllättävää, sillä Parkinsonin tautiin sairastutaan yleensä 50-70-vuotiaana. Näiden kahden ryhmän välinen jakauma saattaa olla käytännössä hankalampi erottaa toisistaan, sillä potilaan iän arviointi on saattanut perustua pelkästään puhelun vastaanottajan potilaan äänen perusteella tekemään arvioon. Aineistosta 0,6 prosenttia eli kaksi kysymystä oli luokiteltu alle 16-vuotiaiden ikäryhmään, mikä kysymysten laadun ja Parkinsonin taudin luonteen perusteella vaikuttaa kirjausvirheeltä. Nämä ikäryhmät poistettiin aineistosta.

Tarkasteltaessa kysyjä, on selvää, että lääkeinformaatiota tarjoavaa puhelinpalvelua käyttää valikoitunut joukko potilaita tai omaisia. Muissa KLIK-tietokannan kysymyksistä tehdyissä pro gradu -tutkielmissa naiset ovat olleet aktiivisempia kysyjä tai naisten lääkitykseen liittyen on esitetty useammin kysymyksiä kuin miesten lääkitykseen liittyen. Esimerkiksi masennuslääkkeitä koskevassa tutkimuksessa lääkkeen käyttäjistä 70 prosenttia oli naisia tai psykoosilääkkeitä koskevassa tutkimuksessa kahdessa kolmasosassa kysymyksiä lääkkeenkäyttäjänä oli nainen (Ilomäki 2004, Kekäläinen 2008). Parkinsonin tauti diagnosoidaan miehillä hieman useammin kuin naisilla (Miller ja Cronin-Golomb 2010), mutta tässä tutkimuksessa lääkkeen käyttäjistä 62 prosenttia oli naisia ja 38 prosenttia miehiä. Tämä voi selittyä sillä, että naiset käyttävät terveyspalveluja ja reseptilääkkeitä enemmän kuin miehet, vaikka toisaalta naiset elävät miehiä vanhemmiksi (Kansanterveyslaitos 2006). Toisaalta naiset saattavat olla myös miehiä aktiivisempia terveystiedon etsijöitä ja heillä on pienempi kynnys kysyä terveyteensä liittyvistä asioista. On myös mahdollista, että toisissa kysymyksissä tietokantaan on luokiteltu

lääkkeen käyttäjään liittyvien tietojen asemesta kysymyksen esittäjään liittyviä tietoja (esimerkiksi tieto sukupuolesta tai iästä), joka saattaa vääristää tuloksia. Tällaisissa tapauksissa tuloksissa saattaa näkyä se, että yleensä naiset pitävät huolta perheensä lääkehoitoon liittyvistä asioista.

### **12.3 Parkinson-lääkkeet**

Parkinson-lääkkeistä levodopa ja dekarboksylaasin estäjä -yhdistelmästä esitettiin odotetusti eniten kysymyksiä, sillä se on vuoden 2010 lääkekulutustilaston mukaan käytetyin Parkinsonin taudin lääke ja ollut jo vuosikymmeniä Parkinsonin taudin hoidon kulmakivenä (Lääkekulutus, vuosi 2010 2012). Toiseksi eniten kysyttiin pramipeksolista ja kolmanneksi eniten selegiliinistä. Kolmanneksi käytetyin lääkeaine Parkinsonin taudin hoidossa Suomessa vuonna 2010 oli ropiniroli, josta kysyttiin tässä tutkimuksessa sen käyttöön verrattuna paljon vähemmän. Pramipeksolista kysyttiin käyttöön verrattuna enemmän, mikä saattaa johtua sen laajasta käytöstä levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa (Lauerma 2011). Tutkimuksesta suljettiin pois kysymykset, joista kävi selvästi ilmi, että potilas käyttää lääkettään (pramipeksoli, kabergoliini, ropiniroli) levottomat jalat-oireyhtymän hoitoon. On kuitenkin mahdollista, että aineistossa on useita kysymyksiä, joissa jonkin näiden lääkkeiden käyttöaihe ei olekaan Parkinsonin tauti.

Myös rotigotiinista, entakaponista, kabergoliinista, bromokriptiinistä, amantadiinista ja apomorfiinista kysyttiin enemmän kun niiden käytön perusteella voi olettaa. Tähän saattaa vaikuttaa se, että kysymyksiä oli aineistossa kymmenen vuoden ajalta ja vuosien varrella lääkkeenmääräämiskäytännöt ja hoitosuositukset ovat saattaneet muuttua. Lisäksi joitakin lääkkeitä on poistunut markkinoilta tai siirtynyt erityisluvulliseksi, kuten amantadiini (Elektroninen Pharmaca Fennica 2012). Rotigotiinista saatetaan kysyä useammin, sillä se on tällä hetkellä käytössä vain laastarimaisena valmisteena ja lääke muodoltaan harvinaisemman valmisteena käyttö saattaa aiheuttaa potilaille kysymyksiä, joihin he eivät löydä vastauksia pakkausselosteesta.

Selegiliinistä, rasagiliinistä, levodopan, dekarboksylaasin estäjän ja COMT-estäjän yhdistelmästä, ropinirolista ja biperideenistä kysyttiin vähemmän kuin mitä niiden valtakunnallinen kulutus tällä hetkellä on. Aineiston perusteella biperideeniä

käytetään jonkin verran antipsykoottisten lääkeaineiden aiheuttamien neurologisten haittavaikutusten hoitoon, mikä saattaa aiheuttaa sen, että niiden kulutus on suurempaa kuin mitä Parkinson-potilaat niistä kysyvät. Selegiliinistä kysyttiin huomattavasti vähemmän kuin mitä sen valtakunnallinen kulutus on. Voi olla mahdollista, että sitä selittävät alueelliset erot lääkkeenmääräyskäytännöissä.

Myös levodopan, dekarboksylaasin estäjän ja COMT-estäjän yhdistelmästä kysyttiin vähemmän kuin mitä sitä valtakunnallisesti kulutetaan. Tätä yhdistelmää käytetään yleensä melko pitkälle edenneessä Parkinsonin taudissa, jolloin potilas kärsii jo pitkäaikaisen levodopahoidon aiheuttamista motorisista komplikaatioista (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Potilaalla saattaa olla pitkälle edenneen sairautensa johdosta enemmän tietoa esimerkiksi Parkinson-lääkkeiden haittavaikutuksista, eikä hän siten sekoita sairauden oireita lääkkeiden aiheuttamiin haittavaikutuksiin. Potilaalla on todennäköisesti paljon tietoa myös Parkinson-lääkkeiden annostelusta ja korvattavuuksista sekä tiiviimpi hoitosuhde lääkärin kanssa sairautensa myöhäisvaiheessa, jolloin esimerkiksi lääkkeen annosmuutokset vaativat säännöllisempiä kontrollikäyntejä.

## **12.4 Kysymysten ongelmaluokat**

### **12.4.1 Yhteisvaikutukset**

Kysymysten yleisin ongelmaluokka oli yhteisvaikutukset, joka esiintyi 48 prosentissa kysymyksiä. Se, että yhteisvaikutuksista kysytään paljon, ei välttämättä tarkoita, että potilaan lääkityksessä esiintyisi niitä usein. Parkinsonin tautiin liittyy useita merkittäviä komorbiditeetteja (Leibson ym. 2006), jotka lisäävät Parkinson-potilaiden käyttämien lääkkeiden määrää ja siten yhteisvaikutusmahdollisuuksi.

Pääasiassa yhteydenotoissa tiedusteltiin Parkinson-lääkkeiden yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, mutta joissakin yhteydenotoissa tiedusteltiin myös Parkinson-lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutuskysymyksissä saatettiin käsitellä kerralla useita yhteisvaikutustyyppisiä; yleistä oli, että samassa kysymyksessä kysyttiin lääke-lääkeyhteisvaikutusta ja lääkkeen yhteisvaikutusta vitamiinin, kivennäisaineen tai hivenaineen kanssa.

Seuraavaksi eniten kysyttiin lääkkeiden yhteisvaikutuksia vitamiinien, hivenaineiden ja kivennäisaineiden välillä. Näissä kysymyksissä kyseiset valmisteet olivat usein

vain osa potilaan lääkityskokonaisuutta eikä niistä kysytty erikseen. Yleisimpiä tähän ryhmään lukeutuvia valmisteita olivat magnesium, kalsium ja rauta. Parkinson-potilaat ovat usein iäkkäitä ja kalsiumia käytetään osteoporoosin ehkäisyssä ja hoidossa erityisesti postmenopausaalisilla naisilla (Välimäki 2009). Magnesiumia puolestaan käytetään lihaskrampien hoidossa paljon erityisesti iäkkäämmillä henkilöillä, vaikka näyttö niiden tehosta puuttuu (Katzberg 2010).

Kolme prosenttia yhteisvaikutuskysymyksistä liittyi lääkevaihtoehtolääkeyhteisvaikutuksiin. Erään tutkimuksen mukaan suurin osa kyseiseen tutkimukseen osallistuneista Parkinson-potilaista kaipasi lääkäriltään lisätietoa ei-lääketieteellisistä hoidoista (Dorsey ym. 2010). Todennäköisesti vakava, parantumaton sairaus saa potilaan etsimään tietoa vaihtoehtohoidoista. Lääkealkoholiyhteisvaikutuskysymykset liittyivät lähes kokonaan biperideeniin. Tässä tapauksessa aineistoa saattavat vääristää sellaiset kysymykset, joissa biperideeni oli käytössä antipsykoottihoidon aiheuttamien haittojen lievittäjänä. Lääke-ravintoyhteisvaikutuskysymyksiä oli aineistossa vain kaksi.

### **Yhteisvaikutuskysymysten vakavuusluokat**

Yhteisvaikutus havaittiin SFINX-interaktiotietokannan mukaan 38 prosentissa kysymyksiä ja Micromedex-interaktiotietokannan mukaan 41 prosentissa kysymyksiä. Tämä on melko suuri prosentti, mutta toisaalta Parkinson potilaiden komorbiditeetit ja niihin liittyvä muu lääkitys huomioon ottaen, se ei ole yllättävää (Leibson ym. 2006). Toisaalta Parkinson-lääkkeiden yhteisvaikutusmahdollisuudet muiden lääkkeiden kanssa ovat rajalliset, sillä suurin osa Parkinson-lääkkeiden kanssa yhteisvaikutuksia aiheuttavista lääkeaineista kuuluu tiettyihin lääkeryhmiin, joita ei käytetä tavallisesti Parkinson-potilaiden hoidossa (SFINX-lääkeaineinteraktiot 2012). Tällaisia ovat esimerkiksi erilaiset neuroleptit, jotka antagonisoivat Parkinson-lääkkeiden vaikutuksia dopamiinireseptoreihin. Neurolepteista Parkinson-lääkkeiden kanssa D-luokan yhteisvaikutuksen aiheuttavia lääkeaineita ei käytetä Parkinson-psykoosin hoidossa, sillä eniten näyttöä on ei-tyypillisistä antipsykooteista klotsapiinista ja jonkin verran myös ketiapiinista (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Klotsapiinilla on C-luokan yhteisvaikutuksia useiden Parkinson-lääkkeiden kanssa, mutta sen ei ole todettu pahentavan potilaiden motorisia oireita (SFINX-lääkeaineinteraktiot 2012, Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Ketiapiinin

yhteisvaikutukset ovat useammassa tapauksessa B-luokkaa, joten niillä ei ole kliinistä merkitystä.

D-luokan yhteisvaikutuksia aiheuttaa myös useamman Parkinson-lääkkeen kohdalla metoklopramidi ja MAO-B:n estäjillä SSRI-lääkkeistä erityisesti fluoksetiini ja fluvoksamiini sekä MAO-A:n estäjä moklobemidi. C-luokan yhteisvaikutuksia aiheuttavat esimerkiksi B6-vitamiini ja rauta levodopan kanssa ja osa edellä mainituista neurolepteistä sekä MAO-B:n estäjä yhdistettynä tupakointiin ja gingsengiin. Myös jotkut mikrobilääkkeet, kuten linetsolidi, erytromysiini ja klaritromysiini, aiheuttavat C-luokan yhteisvaikutuksia Parkinson-lääkkeiden kanssa.

Parkinson-lääke oli mukana 64:ssä yhteisvaikutuksen sisältäneessä kysymyksessä. Tämä johtunee varmasti suureksi osaksi siitä, että Micromedex-interaktiotietokanta ilmoittaa selegiliinin ja levodopan käytön olevan kontraindikoitua lisääntyneen hypertension ja yhteiskäyttöön liittyvän lisääntyneen kuolleisuuden vuoksi. SFINX-interaktiotietokanta ei tällaista yhteisvaikutusta tunne. Yhteisvaikutuksen merkitystä käytännön työn kannalta on käsitelty lisää pohdinta-osion loppupuolella.

SFINX-interaktiotietokannan avulla käsiteltyjen yhteisvaikutusten yleisin vakavuusluokka oli luokka B, jolla ei ole käytännössä kliinistä merkitystä. Toiseksi yleisin luokka oli C, jolla sen sijaan on kliinistä merkitystä, mutta joka pystytään usein välttämään annosmuutoksin. Luokkaan D kuuluvia yhteisvaikutuksia oli 214:sta yhteisvaikutuskysymyksestä vain kuusi kappaletta ja niistäkin kaikki johtuivat Parkinson-lääkkeen ja perinteisen antipsykootin yhteiskäytöstä, jonka seurauksena Parkinson-lääkkeen teho vähenee.

Micromedex-interaktiotietokannan avulla käsiteltyjen yhteisvaikutusten yleisin vakavuusluokka oli 3 (moderate). Yllättävää oli luokan 5 (contraindicated) yleisyys, sillä se oli toiseksi yleisin yhteisvaikutusluokka. Sen yleisyyden syy johtuu levodopan ja selegiliinin käytön luokittelusta vasta-aiheiseksi, sillä tällaisia tapauksia oli 27 kappaletta (33:sta luokan 5 yhteisvaikutuksesta). Muut Micromedex-interaktiotietokannan vakavimman luokan yhteisvaikutukset liittyivät serotonergisten vaikutusten potentiaatioon käytettäessä serotonergisiä lääkeaineita yhdessä selegiliinin kanssa. Myös SFINX-interaktiotietokanta tunnistaa näiden serotonergisten lääkeaineiden ja selegiliinin välillä yhteisvaikutuksen, mutta luokittelee niistä suurimman osan B-vakavuusluokkaan tai korkeintaan C-luokkaan (tramadoli-

selegiliini). Toisaalta Micromedex-interaktiotietokanta ei tunnistanut ollenkaan Parkinson-lääkkeiden ja perinteisten antipsykoottien välisiä yhteisvaikutuksia. Verrattaessa yhteisvaikutusluokittelun taustalla olevaa näyttöä, ovat SFINX-interaktiotietokannan yhteisvaikutusarvioiden tukena käytetyt artikkelit sekä paljon uudempia että monipuolisempia. Lisäksi lähdeartikkeleita on määrällisesti enemmän yhtä SFINX-interaktiotietokannan yhteisvaikutusraporttia kohden. Tämän vuoksi SFINX-interaktiotietokannan luokittelu on tämän tutkimuksen aineiston kannalta luotettavampi, eikä levodopan ja selegiliinin yhteiskäyttöä voida pitää merkittänä riskinä.

Yhteisvaikutuskysymyksissä esiintyneistä Parkinson-lääkkeistä yleisin oli levodopa ja dekarboksylaasin estäjä, joka oli myös koko tutkimuksen kysytyin lääkeaine. Levodopalla on myös ropinirolin ohella eniten yhteisvaikutusmahdollisuuksia kun tarkastellaan kaikkia Parkinson-lääkkeitä. Toiseksi yleisin Parkinson-lääke yhteisvaikutuksissa oli selegiliini, mikä selittyy myös sen käytön yleisyydellä.

#### **Puutteelliset tiedot sekä väärät ja puutteelliset vastaukset**

Yhteisvaikutuskysymyksistä kolmea ei voitu tutkia ollenkaan, sillä interaktiotietokannat eivät tunnistaneet potilaiden Parkinson-lääkkeiden lisäksi käyttämiä lääkevalmisteita. Micromedex-interaktiotietokannasta puuttui lisäksi 24 lääkevalmistetta, esimerkiksi tsopikloni, alprotsolaami ja lansopratsoli. Micromedex-interaktiotietokannasta puuttuvat lääkkeet mainittiin yhteisvaikutuskysymyksissä yhteensä 46 kertaa. SFINX-interaktiotietokannasta puuttui neljän lääkkeen tiedot: bromheksiinin, pergolidin, distigmiinin ja biperideenin. Tietokannasta puuttuvien lääkkeiden vaikutus on otettava huomioon pohdittaessa yhteisvaikutusten määrää ja vakavuutta sekä tulosten luotettavuutta. Joitakin vakavia yhteisvaikutuksia on saattanut jäädä huomioimatta interaktiotietokantojen puutteiden vuoksi, mutta todennäköisesti niiden määrä ei ole merkittävä.

Väärät vastaukset merkittiin SPSS-tilukkaan ja kriteerinä käytettiin vastauksen poikkeamista yhteisvaikutusohjelmien antamista suosituksista. Niin sanottuja vääriä vastauksia oli 10 kappaletta, mutta on otettava huomioon, että kysymyksiä oli aineistossa 10 vuoden ajalta. Tällä aikavälillä on tunnistettu paljon lääkkeiden välisiä uusia yhteisvaikutuksia ja luotu uusia interaktiotietokantoja. Puutteelliseksi vastaus dokumentoitiin 51 kysymyksessä, mikä tarkoittaa sitä, että vastauksesta puuttui joko

molempien tai toisen interaktiotietokannan antama kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus ja siihen liittyvä suositus. Tähän tulee suhtautua varauksella, sillä usein yhteisvaikutusten tarkasteluun ei lääkeinformaatiokeskuksessa käytetty kuin yhtä ohjelmaa ja toisaalta taas eri ohjelmien suositukset saattavat poiketa merkittävästi toisistaan, kuten edellä mainittu. Levodopan ja selegiliinin kontraindikoitu yhteiskäyttö kattaa suurimman osan puuttellisiksi dokumentoiduista vastauksista.

#### **12.4.2 Annostus, antotapa ja lääkkeenkäyttö**

Toiseksi eniten potilaat ja omaiset kysyivät annostuksesta, antotavasta ja lääkkeenkäytöstä. Tähän luokkaan kuului useita kysymyksiä esimerkiksi annosteluvälistä ja annosten rytmittämisestä potilaan päivittäiseen aikatauluun, lääkkeen puolittamisesta tai murskaamisesta sekä annosten suuruudesta. Parkinson-lääkkeistä esimerkiksi levodopa ja dekarboksylaasin estäjä joudutaan annostelemaan jopa 3-8 kertaa vuokaudessa ja toiset dopamiiniagonistit kolme kertaa vuorokaudessa (Elektroninen Pharmaca Fennica 2012). Lisäksi potilaat saattavat joutua käyttämään Parkinson-lääkkeitä yhdistelminä, minkä vuoksi eri lääkkeiden annostelu on tiheää ja antokertoja on useita vuorokaudessa (Käypä hoito: Parkinsonin tauti 2010). Lisäksi Parkinsonin tautiin liittyy voimakasta väsymystä (Hagell ja Brundin 2009), joka saattaa muuttaa potilaan päivärytmiä ja asettaa haasteita useita kertoja päivässä tapahtuvalle lääkkeiden annostelulle. Tablettien murskaamiseen tai puolittamiseen liittyvät kysymykset todennäköisesti johtuvat Parkinson-potilaille tyypillisestä dysfagiasta, josta kärsii erään tutkimuksen mukaan 32-70 prosenttia Parkinson-potilaista (Miller ym. 2008).

Lääkeaineittain tarkasteltuna tästä ongelmaluokasta kysyttiin enemmän levodopa, dekarboksylaasin estäjä ja COMT-estäjä yhdistelmän kohdalla kuin mitä sen käytön perusteella voitiin olettaa. Syynä on todennäköisesti lääkeyhdistelmän vaatima annoksen titraus etenkin siirryttäessä pelkän levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmästä (Elektroninen Pharmaca Fennica 2012). Toisaalta selegiliinistä kysyttiin vähemmän kuin mitä sen käytön perusteella voitiin olettaa. Lieneekö syynä annostelun helppous; selegiliini annostellaan joko kerta-annoksena aamulla tai kahtena erillisenä annoksena.

### 12.4.3 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset oli aineiston kolmanneksi yleisin ongelmaluokka ja se esiintyi 14 prosentissa kysymyksiä. Suhteellisesti eniten haittavaikutuskysymyksissä esiintyivät amantadiini, biperideeni, kabergoliini, pramipeksoli ja entakaponi. Tämä voi johtua joko siitä, että lääkkeenkäyttäjät kokevat saavansa näistä lääkkeistä enemmän haittoja tai siitä, että samassa kysymyksessä on kysytty jonkun muun Parkinson-lääkkeen haitasta eikä sitä voida tässä tapauksessa erottaa tuloksista. On myös otettava huomioon, että potilaiden esittäessä haittavaikutuskysymyksiä, on tyypillinen kysymyksenasettelu seuraavanlainen: ”kerro kaikki lääkkeen x haitat”. Toisaalta esimerkiksi kabergoliini, entakaponi ja biperideeni mainittiin kaikki alle 30 kysymyksessä, mikä on ongelma aineiston riittävyyden suhteen.

Tarkasteltaessa suhteellisesti eniten haittakysymyksissä esiintyneitä lääkeaineita tarkemmin, voidaan todeta, että amantadiinin keskushermostohaitat ovat merkittävä ongelma hoidettaessa erityisesti ikääntyneitä Parkinson-potilaita (Keränen 2012). Entakaponi saattaa voimistaa levodopahoidon aiheuttamia haittavaikutuksia ja värjätä virtsaa sekä aiheuttaa GI-kanavan oireita (Hauser ym. 2009, Kaakkola 2011). Biperideenillä puolestaan yleisiä ovat sentraaliset ja perifeeriset antikolinergihaitat, esimerkiksi sedaatio, muistivaikeudet, suun kuivuminen, virtsaamisvaikeudet ja ummetus (Dashtipour ym. 2007). Kabergoliinin haitat ovat samanlaisia kuin muidenkin dopamiiniagonistien, mutta toisaalta se on ergot-johdonnainen, minkä vuoksi sen käyttöön saattaa liittyä vakavia haittavaikutuksia (Street ja Stacy 2007). Tutkimusten mukaan taas pramipeksolin käyttöön liittyy muita dopamiiniagonisteja useammin impulssikontrollin häiriöitä ja äkillisiä nukahtamisia.

Tarkasteltaessa haittavaikutuksia lääkeryhmittäin, haittavaikutukset jakaantuivat kysytyjen lääkeaineiden yleisyyttä mukaillen. Parkinson-lääkkeille tyypillisiä haittoja saattaa esiintyä kaikilla eri tavoin vaikuttavilla Parkinson-lääkkeillä. Toisaalta kysymyksistä kävi ilmi, että Parkinson-lääkkeitä käytettiin usein yhdistelminä eikä yksittäisiä haittavaikutuksia siis voida yhdistää tiettyyn lääkeaineeseen.

#### **Haittaluokat**

On mahdollista, että kysymyksessä mainittu haittavaikutus liittyy Parkinsonin tautiin, potilaan muuhun sairauteen tai lääkitykseen. Haittojen ei voida katsoa objektiivisesti liittyvän kysymysten yhteydessä mainittuihin lääkeaineisiin, mutta jotain



johtopäätöksiä kysytyistä haittavaikutuksista voidaan tehdä. Eri haittaluokista yleisin oli muut haitat-luokka ja siihen kuului esimerkiksi useita erilaisia iho-oireita tai hampaiden reikiintymistä. Hampaiden reikiintymistä ei voida kuitenkaan suoraan luokitella antikolinergien käytöstä johtuvan suun kuivuuden aiheuttamaksi haitaksi. Muut haitat-luokka esiintyi useasti erityisesti dopamiiniagonistien kohdalla. Toiseksi yleisin haittaluokka oli pahoinvointi, oksentelu tai vatsavaivat, joka liittyy lähes kaikkiin Parkinson-lääkkeisiin.

Kolmanneksi yleisin haittavaikutuskysymyksissä esiintynyt haittaluokka oli väsymys, uneliaisuus tai nukahtelu. Tällaiset haitat liittyvät erityisesti dopamiiniagonistien käyttöön, johon voi liittyä taipumus äkilliseen nukahteluun. Toisaalta on otettava huomioon, että haitta- ja yhteisvaikutuskysymyksien perusteella dokumentoiduista muista potilaiden käyttämistä lääkeryhmistä yleisimpiä olivat N05 (psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet) ja N06 (masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeet), jotka ovat usein voimakkaasti väsyttäviä lääkeaineita.

Haittavaikutuksista verenpaineen lasku, pyörrytys tai huimaus mainittiin myös usein. Se on tyypillinen haitta erityisesti dopamiiniagonisteille, MAO-B:n estäjille ja amantadiinille (Kaakkola 2007, Kaakkola 2011). Toisaalta orstostaattinen hypotensio yleistyy iän myötä verenpaineen säätelymekanismien heikentyessä sekä joidenkin lääkeaineiden vaikutuksesta tai nestevajauksesta johtuen (Gupta ja Lipsitz 2007).

Kaiken kaikkiaan Parkinson-lääkkeille tyypillisistä haitoista kysyttiin melko tasaisesti, vaikka esimerkiksi levodopahoidon pitkäaikaishaittoja ei mainittu kysymyksissä kertaakaan. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että tilanvaihteluiden hallinta vaatii lääkärillä käyntiä ja lääkityksen säätämistä. Myöskään masennusta ja ahdistuneisuutta ei mainittu haittavaikutuskysymyksissä kertaakaan; niitä ei todennäköisesti osata liittää lääkkeiden käyttöön.

### **12.5 Haitta- ja yhteisvaikutuskysymysten muut lääkeaineet**

Lääkeinformaatiokeskukseen esitetyissä kysymyksissä mainittiin muita potilaan käytössä olevia lääkeaineita, kun kyseessä oli haittavaikutuksiin tai yhteisvaikutuksiin liittyvä kysymys. Tämän avulla saatua lääkelistaa ei voida kuitenkaan pitää täydellisenä tai luotettavana, mutta sen avulla voidaan päätellä jotain Parkinson-potilaiden käyttämistä muista lääkkeistä.

Haitta- ja yhteisvaikutuskysymysten yleisin lääkeryhmä muista kuin Parkinson-lääkkeistä oli N (hermostoon vaikuttavat lääkkeet), kun Parkinson-lääkkeet oli jätetty tästä luokasta pois. Alaluokista yleisimpiä olivat N05 (psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet) ja N06 (masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeet). Myös N02 (analgeetit), C07 (beetasalpaajat), B01 (antitromboottiset lääkeaineet) ja C01 (sydänlääkkeet) sekä A02 (liikahapaisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet) mainittiin lääkelistoissa usein.

Yllättävää ei ole, että potilaat käyttävät usein masennus-, ahdistuneisuus-, tai psykoosi-lääkkeitä, sillä niiden käyttöön liittyvät sairaudet ovat tutkimusten mukaan yleisempiä Parkinson-potilailla kuin terveellä väestöllä (Tandberg ym. 1996, Aarsland ym. 1999, Aarsland ym. 2011). Lisäksi Parkinson-potilaat ovat iältään yleensä 50–70 vuotiaita ja kärsivät työikäistä väestöä useammin esimerkiksi unettomuudesta. Myöskään kipulääkkeiden käyttö ei ole yllättävää, sillä 40-60 prosenttia Parkinson-potilaista kärsii erilaisista kiputiloista (Borsook 2012). Esimerkiksi amitriptyliinin yleisyys aineistossa saattaa selittyä sillä, että sitä käytetään kroonisen kivun hoidossa (Haanpää 2010). Tulehduskipulääkkeiden käyttö selittää myös liikahapaisuuden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden yleisyyttä tässä aineistossa. Parkinson-potilaat ovat myös iäkkäämpiä ja kärsivät myös sydän- ja verisuonisairauksista.

Yleisimpiä muita lääkeaineita yksittäin tarkasteltaessa ainoa lääke, joka ei kuulu edellä mainittuihin luokkiin on levotyroksiinatrium, joka esiintyi 13 kysymyksessä. Autoimmuunisairauksien ei kuitenkaan ole todettu olevan Parkinson-potilailla sen yleisempiä kuin muullakaan väestöllä, mikä ei voi selittää kyseistä havaintoa (Rugbjerg ym. 2009).

## **12.6 Tietolähteet**

Käytetyin lähde tutkimusaineistossa oli Pharmaca Fennica, jota oli käytetty jopa 65 prosentissa vastauksia. Lääkeinformaatiokeskuksessa työskentelee farmasian alan ammattilaisia, jotka ovat jo opiskeluaikanaan ja muun työn ohella tottuneet käyttämään Pharmaca Fennicaa lääketiedon ensisijaisena lähteenä. Lisäksi omalla äidinkielellä saatava tieto tekee sen hakemisesta helpompaa. Pharmaca Fennica myös on varmasti kätevin tapa vastata annostelua, antotapaa ja lääkkeenkäyttöä tai

haittavaikutuksia koskeviin kysymyksiin, jotka olivat toiseksi ja kolmanneksi yleisimmin kysymyksissä esiintyneet ongelmaluokat.

Yhteisvaikutusten selvittämiseen Pharmaca Fennica ei ole paras mahdollinen työkalu. Lähteistä yleisimpien joukossa olivatkin SFINX-lääkeaineinteraktiot, Stockley's drug Interactions ja muu lähde (usein Huddingenin interaktiotietokanta). Omat tiedot oli vastauksista kolmanneksi yleisin lähde, jota käytettiin lähinnä muiden tietolähteiden tukena, harvemmin yksinään. Myös Drugdex mainittiin tietolähteenä usein ja sitä käytettiin kaiken tyyppisten ongelmien ratkaisuun.

Lähes kaikissa kysymyksissä kysyjä sai vastauksen kysymykseensä. Joissakin tapauksissa vastaus oli puutteellinen, mutta se johtui lähes aina siitä, että kysyjä oli kiireessä eikä ehtinyt odottamaan täydellistä vastausta.

### **12.7 Tutkimuksen merkitys terveydenhuollon ammattilaisten kannalta**

Yhteisvaikutuskysymyksiä tarkasteltaessa havaittu interaktiotietokantojen luokittelun merkittävä poikkeaminen toisistaan on tärkeä tuoda esille, sillä usein erityisesti kansansairauksia harvinaisempien sairauksien (kuten Parkinsonin taudin) hoitoon käytettyjä lääkkeitä ja niiden yhdistelmiä tunnetaan farmasian alalla ja perussairaanhoidossa huonommin. Tässä tapauksessa levodopan ja selegiliinin kontraindikointi Micromedex-interaktiotietokannassa on ongelmallista, jos niiden yhteiskäytön merkitystä ei osata arvioida käytännössä.

Tämän tutkimuksen perusteella Parkinson-potilailla on lääkehoidossaan eniten ongelmia ja/tai kysymyksiä yhteisvaikutusten, lääkkeen annostelun, antotavan ja käytön sekä haittavaikutusten suhteen. Nämä ovat sellaisia lääkehoidon osa-alueita, joissa Parkinson-potilaat eniten tarvitsisivat tukea hoitavilta lääkäreiltä, farmaseuteilta ja proviisoreilta sekä muulta hoitohenkilökunnalta.

Koska Parkinson-potilaita hoidetaan erikoissairaanhoidossa neurologisiin sairauksiin erikoistuneiden lääkäreiden ja muun hoitohenkilökunnan toimesta, saavat he todennäköisesti riittävästi perustietoa sairaudestaan ja sen hoidosta. Parkinson-potilaat käyvät seurantakäynneillä erikoissairaanhoidossa noin 2-3 kertaa vuodessa, jonka lisäksi heillä on mahdollisuus saada esimerkiksi fysioterapeutin ja puheterapeutin ohjausta (Etelä-Karjalan sairaanhoitopiiri 2006). Koska Parkinsonin taudin hoito ja

hoidon ohjauksen toteutus vaatii sitä toteuttavilta terveydenhuollon ammattihenkilöiltä erityisosaamista, olisi Parkinson-potilaiden lääkitysongelmiin erikoistuneelle puhelinpalvelulle tarvetta. Tällä hetkellä Parkinson-potilailla on Suomessa mahdollisuus soittaa Parkinsonliiton neuvontapuhelimeen, jossa sairaanhoitaja avustaa sairauteen ja elämäntilanteeseen liittyvissä asioissa (Suomen Parkinson-liitto ry 2012). Puhelinpalvelun kautta on ollut mahdollista saada yhteys myös neurologian erikoislääkäriin, mutta se ei ole tällä hetkellä käytössä. Sairaanhoitajien puhelinpalvelu on auki torstaisin kello 10-12:00.

Pitkäaikaissairaat potilaat asioivat apteekissa yleensä vähintään 4 kertaa vuodessa, sillä erityiskorvattavia lääkkeitä voidaan toimittaa KELA-korvattuna kolmen kuukauden annos kerrallaan (Kansaneläkelaitos 2012). Toiset potilaat saattavat asioida apteekissa useamminkin. Farmaseuttien ja proviisorien roolia lääketiedon asiantuntijoina tulisi vahvistaa ja korostaa erityisesti julkisesti, jotta potilaat ohjautuisivat käyttämään lääkehoidon asiantuntijoiden palveluita. Farmaseuttien ja proviisorien ammattikuvat ja osaaminen eivät todennäköisesti ole selkeitä kaikille potilaille ja on mahdollista he osaa tai uskalla esittää lääkehoitoonsa liittyviä kysymyksiä apteekkeissa. Tämä on todennäköistä erityisesti vakavasti sairaiden potilaiden kohdalla. Jos mahdollista, farmaseuttien ja proviisorien koulutuksessa tulisi olla mahdollisuus syventyä kansansairauksia harvinaisempien, mutta silti melko yleisten sairauksien hoitoon kokonaisuutena. Tämä toteutuukin proviisorin tutkinnossa kohtuullisen hyvin valinnaisilla opintojaksoilla ja erityisen hyvin farmakologian oppiaineessa, jossa eri sairauksia syvällisemmin käsittelevä Farmakologian teemapäivät-opintojakson ensimmäinen osa on ollut kaikille oppiaineen opiskelijoille tähän asti pakollinen.

Tämän tutkimuksen yleisimpiin ongelmaluokkiin farmasian alan ammattilaiset osaavat varmasti ottaa kantaa, erityisesti jos he ovat perehtyneet Parkinsonin taudin hoitoon. Apteekkeissa on hyvät valmiudet käsitellä esimerkiksi yhteisvaikutuksia ja haittavaikutuksia ja tarvittaessa ohjata potilaat lääkärin vastaanotolle. Annosteluun liittyvissä kysymyksissä potilaat tulisi ohjata lääkäriin. Lääkeinformaatiopalvelu, kuten tässä tutkimuksessa esiintyvä Kuopion Lääkeinformaatiokeskus, on hyvä keino Suomen kokoisessa pienessä maassa tarjota pienillekin potilasryhmille luotettavaa lääkeinformaatiota helposti ja nopeasti ja siksi sitä tulisi markkinoida potilaille esimerkiksi apteekkien kautta laajemmin.

### 13. PÄÄTELMÄT

1. Aineiston kysymyksissä lääkkeenkäyttäjistä 62 prosenttia oli naisia.
2. Suuri osa lääkkeen käyttäjistä (63 %) kuului ikäryhmään 16–65 vuotta.
3. Kysytyin lääkeaine oli levodopa ja dekarboksylaasin estäjä, joka on myös valtakunnallisesti käytetyin Parkinsonin taudin lääke. Yhteydenotoista 31 prosenttia liittyi tähän lääkkeeseen.
4. Myös selegiliinistä kysyttiin melko paljon; 17 prosenttiin yhteydenotoista liittyi selegiliini.
5. Yhteisvaikutukset oli kysytyin ongelmaluokka ja se esiintyi 48 prosentissa kysymyksiä. Yhteisvaikutusluokista yleisin oli lääke-lääke yhteisvaikutukset (86 %). Lääke-vitamiini/hivenaine/kivennäisaine yhteisvaikutuksia selviteltiin kahdeksassa prosentissa yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutuksia tarkasteltaessa kysymyksistä 38–41 prosenttia sisälsi jonkin vakavuusasteen yhteisvaikutuksen. SFINX-interaktiotietokannan mukaan vakavimman luokan yhteisvaikutuksia oli kuusi kappaletta ja Micromedex-interaktiotietokannan mukaan 33 kappaletta. Parkinson-lääkkeistä yhteisvaikutuksissa olivat mukana useimmiten levodopa ja dekarboksylaasin estäjä -yhdistelmä sekä selegiliini.
6. Myös annostelusta, antotavasta ja lääkkeenkäytöstä sekä haittavaikutuksista kysyttiin paljon.
7. Annosteluun, antotapaan ja lääkkeenkäyttöön liittyvissä kysymyksissä usein kysytyjä lääkeaineita olivat: levodopa ja dekarboksylaasin estäjä –yhdistelmä, levodopa, dekarboksylaasin estäjä ja COMT-estäjä yhdistelmä sekä pramipeksoli.
8. Haittavaikutuksiin liittyneissä yhteydenotoissa esiintyi suhteessa useammin amantadiini, pramipeksoli, biperideeni ja kabergoliini.
9. Haittaluokista yleisin oli muut haitat, johon sisältyi paljon hyvin erilaisia haittavaikutuksia tai oireita. Myös pahoinvointi, oksentelu tai vatsavaivat ja väsymys, uneliaisuus tai nukahtelu olivat usein kysytyjä haittoja.
10. Muista lääkeryhmistä Parkinson-potilaille oli usein käytössään neuroosilääkkeitä, unilääkkeitä ja masennuslääkkeitä. Myös analgeetit ja sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet mainittiin kysymyksissä usein.

Yksittäisistä lääkeaineista yleisimpiä olivat bisoprololi, mini-ASA ja parasetamoli.

11. Vastauksissa käytettyjä yleisimpiä lähteitä olivat Pharmaca Fennica, SFINX-lääkeaineinteraktiot ja vastaajan omat tiedot.

## KIRJALLISUUS

Aarsland D, Larsen J P, Cummings J L, Laake K: Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Archive of Neurology* 56: 595-601, 1999.

Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard C G, Ehrt U, Svenningsson P: Depression in Parkinson disease – epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology* 26; 8(1): 35-47, 2011.

Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Gjerstad MD, Larsen JP: Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 255: 18-32, 2008.

Antonini A, Barone P: Dopamine agonist-based strategies in the treatment of Parkinson's disease. *Neurological Sciences* 29: 371-374, 2008.

Aromaa A, Huttunen J, Koskinen S, Teperi J: Yhteenveto väestön terveyden kehityksestä ja siihen vaikuttavista tekijöistä. *Suomalaisten terveys*, 2005. Haettu Internetistä 30.7.2012:

[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=suo00066#s1](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=suo00066#s1)

Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel AA, Coleman CI: Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders* 15: 287-294, 2009.

Bartels AL, Leenders KL: Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 45: 915-921, 2009.

Borsook D: Neurological diseases and pain. *Brain* 135: 320-344, 2012.

Dashtipour K, Chung J S, Wu A D, Lew M F: Amantadine and anticholinergics. *Kirjassa Handbook of Parkinson's Disease*, 4. Painos, ss.293-303. Toim. Pahwa R, Lyons K E. Informa Healthcare, New York 2007.

Davie CA: A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin* 86(1): 109-127, 2008.

De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I: Sleep disturbances in patients with Parkinsonism. *Nature Clinical Practice Neurology* 4(5): 254-266, 2008.

Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, Destée A, Bordet R, Defebvre L: Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Movement Disorders* 23(6): 850-857, 2008.

Dorsey E R, Voss T S, Shprecher D R, Deuel L M, Beck C A, Gardiner I F, Coles M A, Burns R S, Marshall F J, Biglan K M: A U.S. survey of patients with Parkinson's disease: satisfaction with medical care and support groups. *Movement Disorders* 25(13): 2128-2135, 2010.

El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Smith CH, Pawlas A, Baum S, Werner C: Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 72(1): 31-36, 2002.

Elektroninen Pharmaca Fennica 2012. Haettu Internetistä:

<http://www.terveysportti.fi>

Emre M, Aardland D, Albanese A, Byrne EJ, Psych FRC, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 351: 2509-2518, 2004.

Etelä-Karjalan sairaanhoitopiiri: Parkinsonin tautia sairastavan hoitoketju. Hoitoketjut. Haettu Internetistä 10.9.2012

<http://www.terveysportti.fi>

Factor SA: Levodopa. Kirjassa *Handbook of Parkinson's disease* ss. 309-334, 4. painos. Toim. Pahwa R, Lyons K E. Informa Healthcare 2007.

Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine* 351: 2498-2508, 2004.



Fahn S, Przedborski S: Parkinson disease. Kirjassa Merritt's Neurology ss.751-769, 12. Painos. Toim. Rowland P L, Pedley T A. Lippincott Williams&Wilkins, 2010.

Fénelon G: Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors and current understanding of pathophysiologic mechanisms. CNS Spectrums 13:3(Suppl4): 18-25, 2008.

Fogerholm R: Neurologiset sairaudet väestön ikääntyessä. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri, 2005. Haettu Internetistä 30.7.2012:

<http://www.hus.fi/default.asp?path=1,32,660,548,2718,4909,5008>

Fox SH, Lang AE: Levodopa-related motor complications – phenomenology. Movement Disorders 23(3): 509-514, 2008.

Frieling H, Hillemaier T, Ziegenbein M, Neundörfer B, Bleich S: Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. European Neuropsychopharmacology 17: 165-171, 2007.

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C: Evidence-Based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. Movement Disorders 20(5): 523–539, 2005.

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L: Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. The Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. Movement Disorders 19(9): 1020–1028, 2004.

Grosset D: Therapy adherence issues in Parkinson's disease. Journal of Neurological Sciences 289(2-3): 115-118, 2010.

Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, Cubo E, Martinez-Martin P, Rascol O, Negre-Pages L, Senard A, Schwarz J, Strecker K, Reichmann H, Storch A, Löhle M, Stocchi F, Grosset K: Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. Movement Disorders 24(6): 826-832, 2009.

Grosset KA, Bone I, Grosset DG: Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. Movement Disorders 20(11): 1502-1507, 2005.

Grosset K A, Grosset D G: Patient-perceived involvement and satisfaction in Parkinson's disease: effect on therapy decisions and quality of life. *Movement Disorders* 20(5): 616-619, 2005.

Gupta V, Lipsitz LA: Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *American Journal of Medicine* 120 (10): 841-847, 2007.

Haanpää M: Krooninen kipu. Lääkärin käsikirja 2010. Haettu Internetistä 29.7.2012:

<http://terveysportti.fi>

Hagell P, Brundin L: Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80: 489-493, 2009.

Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakarieka A: Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early parkinson's disease. *Movement Disorders* 24(4): 541-550, 2009.

Hirsjärvi S, Remes P, Sajavaara P: Aineiston hankinnan suunnittelu. Kirjassa Tutki ja Kirjoita, 15. PAINOS, ss.177-190. Toim. Hirsjärvi S, Remes P, Sajavaara P. Kariston Kirjapaino Oy, Hämeenlinna 2009.

Hoehn M, Yahr M: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17(5): 427-42, 1967

Ilomäki J: Masennuksen lääkehoito – tutkimus Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen tulleista masennuslääkkeistä koskevista kysymyksistä. Pro gradu -tutkielma, Kuopion Yliopisto, Sosiaalifarmasian laitos, Kuopio 2004.

Ishihara L, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A: Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Neuropsychiatry* 78: 1304-1309, 2007.

Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, Gray R, Wheatley K: Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *British Medical Journal* 329(7466): 593, 2004.

Jankovic J: Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 79: 368-376, 2007.

Kaakkola S: Parkinsonin taudin lääkkeet. Kirjassa Farmakologia ja toksikologia ss 469-480, 7. uudistettu painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J. Kustannusosakeyhtiö Medicina, 2007.

Kaakkola S: Parkinsonin tauti. Kirjassa Kliininen farmakologia ja lääkehoito ss. 553-561, 2. painos. Toim. Neuvonen P J, Backman J T, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö K T. Kandidaattikustannus Oy, 2011.

Kaakkola S, Marttila R: Liikehäiriöt. Kirjassa Neurologia ss. 216-226, 2. uudistettu painos. Toim. Soinila S, Kaste M, Somer H. Kustannus Oy Duodecim, 2006.

Kansallinen Lääkeinformaatiokeskus. Haettu Internetistä 26.4.2012:

<http://www.laaketietokeskus.fi/ratkaisut/klik>

Kansaneläkelaitos: Apteekkien sairausvakuutusohjeet 1.9.2012. Haettu Internetistä 10.9.2012:

<http://www.kela.fi>

Kansaneläkelaitos: Kansaneläkelaitoksen sairausvakuutustilasto 2009. Helsinki 2010

Kansanterveyslaitos: Terveyspalvelujen käyttö ja sen väestöryhmittäiset erot. Terveys 2000-tutkimus. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B10/2006, Helsinki 2006.

Katzberg H D, Khan A H, So Y T: Assessment: symptomatic treatment of muscle cramps (an evidence-based review): Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 74: (691), 2010.

Kekäläinen V: Klassiset ja uudemmat psykoosilääkkeet – mekanismit terapeuttisten ja haitallisten vaikutusten takana sekä tutkimus Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen tulleista psykoosilääkkeistä koskevista kysymyksistä. Pro gradu –tutkielma, Kuopion Yliopisto, Farmakologian ja toksikologian laitos, Kuopio 2008.

Keränen T: Amantadiinin haittavaikutukset. Henkilökohtainen tiedonanto 24.9.2012.

Keränen T: Parkinsonin taudin motoristen oireiden lääkehoito. Suomen Lääkärilehti 63(9): 831-834, 2008.

Keränen T, Marttila R: Parkinsonin taudin lääkehoito. Kapseli 30. Lääkelaitoksen ja Kansaneläkelaitoksen julkaisuja, 2002.

Kuopion Lääkeinformaatiokeskus 2012. Haettu Internetistä 27.7.2012:  
<http://www.uku.fi/~kroger/klik2/>

Kärppä M: Milloin on syytä epäillä Parkinsonin tautia? Suomen Lääkärilehti 64(50): 4345-4349, 2009.

Käypä hoito: Parkinsonin tauti. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Neurologisen yhdistyksen asettama työryhmä, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Helsinki 2010. Haettu Internetistä 29.9.2011

[www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Leibson C L, Maraganore D M, Bower J H, Ransom J E, O'Brien P C, Rocca W A: Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study. Movement Disorders 21(4): 446-455, 2006.

LeWitt PA: Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. The New England Journal of Medicine 359: 2468-2476, 2008.

Lo RY, Tanner CM, Albers KB, Leimpeter AD, Fross RD, Bernstein AL, McGuire V, Quesenberry CP, Nelson LM, Van Den Eeden SK: Clinical features in Early Parkinson Disease and Survival. Archives of Neurology 66(11): 1353-1358, 2009.

Lyytinen J, Kaakkola S: Selviääkö Parkinsonin taudin mysteeri? Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 121: 275-284, 2005.

Lyytinen J, Kaakkola S: Parkinsonin tauti – paljon muutakin kuin motoriikkaa. Duodecim 124: 2807-2814, 2008.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea: ATC-luokitus. Haettu Internetistä 26.4.2012:

<http://fimeaweb.fimea.fi/atckoodi/>

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea: lääkekulutus, vuosi 2010. Haettu Internetistä 3.5.2012:

[http://raportit.nam.fi/raportit/kulutus/ev\\_laakekulutus.htm](http://raportit.nam.fi/raportit/kulutus/ev_laakekulutus.htm)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Kansaneläkelaitos: Suomen lääketilasto 2010. Helsinki 2011.

Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A: A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 72(10): 886-892, 2009.

Micromedex-interaktiotietokanta. Haettu Internetistä 27.8.2012:

[http://www.thomsonhc-com.ezproxy.uef.fi:2048/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/63CDDD/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYN C/4A2224/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions](http://www.thomsonhc-com.ezproxy.uef.fi:2048/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/63CDDD/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYN C/4A2224/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions)

Miller N, Allcock L, Hildreth A J, Jones D, Noble E, Burn D J: Swallowing problems in Parkinson disease: frequency and clinical correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80: 1047-1049, 2009.

Miller I N, Cronin-Golomb A: Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition. *Movement Disorders* 25 (16): 2695-2703, 2010.

Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, Rodriguez M: Functional Organization of the Basal Ganglia: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 23: 548-559, 2008.

Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, Hirsch E, Farrer M, Schapira AHV, Halliday G: Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nature Medicine* 16(6): 653-661, 2010.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, Alonso F, Zamarbide I, Lanciego JL, Rodriguez-Diaz M: The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 62: 17-30, 2004.

Olanow CW: The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Annual Review of Medicine* 55: 41-60, 2004.

Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E: A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 361: 1268-1278, 2009a.

Olanow CW, Stern MB, Sethi K: The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 72: 1-136, 2009b.

Parkinson's disease Foundation: National HelpLine 2012. Haettu Internetistä 10.9.2012:

[http://www.pdf.org/en/ask\\_expert](http://www.pdf.org/en/ask_expert)

Parkinson Study Group: A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Archives of Neurology* 61: 561-566, 2004.

Poewe W: The natural history of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 253(7): VII/2-VII/6, 2006.

Post B, Merkus PM, de Haan RJ, Speelman JD: Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders* 22(13): 1839-1851, 2007.

Racette BA, Good L, Sagitto S, Perlmutter JS: Botulinum toxin B reduces sialorrhea in parkinsonism. *Movements Disorders* 18(9): 1059-1061, 2003.

Raffaele R, Vecchio I, Giammusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L: Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in

depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *European Urology* 41(4): 382-386, 2002.

Rao SS, Hofmann LA, Shakil A: Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *American Family Physician* 74: 2046-2054, 2006.

Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE: A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *New England Journal of Medicine* 342: 1484-1491, 2000.

Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C: Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 359: 1589-1598, 2002.

Rinne J: Miten Parkinsonin tauti syntyy?. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 113(18): 1819, 1997.

Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso J A: Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurology* 8: 1128-1139, 2009.

Rugbjerg K, Friis S, Ritz B, Schernhammer E S, Korbo L, Olsen J H: Autoimmune disease and risk for Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology* 3; 73(18): 1462-1468, 2009.

Samii A, Nutt J G, Ransom B R: Parkinson's disease. *The Lancet* 363: 1783-1792, 2004.

Sato K, Hatano T, Yamashiro K, Kagohashi M, Nishioka K, Izawa N, Mochizuki H, Hattori N, Mori H, Mizuno Y, Juntendo Parkinson Study Group: Prognosis of Parkinson's disease: Time to Stage III, IV,V and to Motor Fluctuations. *Movement Disorders* 21(9): 1384-1395, 2006.

Schapira AHV, Emre M, Jenner P, Poewe W: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 16: 982-989, 2009.

Schrag A, Quinn N: Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 123: 2297-2305, 2000.

SFINX-lääkeaineinteraktiot. Haettu Internetistä 27.8.2012:

[http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/terveysportti/ia\\_yhteisvaikutus.koti](http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/terveysportti/ia_yhteisvaikutus.koti)

South AR, Somers SM, Jog MS: Gum chewing improves swallow frequency and latency in Parkinson patients: a preliminary study. *Neurology* 74(15): 1198-1202, 2010.

Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang A E, Olanow C W: Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease. The STRIDE-PD study. *Annals of Neurology* 68: 18-27, 2010.

Stocchi F, Tagliati M, Olanow CW: Treatment of levodopa-induced motor complications. *Movement Disorders* 23(3): 599-612, 2008.

Street V, Stacy M: Dopamine agonists. Kirjassa *Handbook of Parkinson's Disease*, 4. Painos, ss. 335-348. Toim. Pahwa R, Lyons K E. Informa Healthcare, New York 2007.

Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner W J: Practice Parameter: Diagnosis and Prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66: 968-975, 2006.

Suomen Parkinson-liitto ry: Palvelevat neuvontapuhelimet. Haettu Internetistä 24.9.2012:

<http://www.parkinson.fi/palvelut/asiantuntijapalvelut/neuvontapuhelimet>

Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL: The occurrence of depression in Parkinson's disease: a community-based study. *Archives of Neurology* 53: 175-179, 1996.

Tanner CM, Aston DA: Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Current Opinion in Neurology* 13: 427-430, 2000.

Teräväinen H: Entakaponi Parkinsonin taudin hoidossa. *Duodecim* 115: 2734-2744, 1999.



Teräväinen H: Parkinsonin taudin oireiden synty. Kirjassa Parkinsonin tauti: oireet, erityisongelmat, hoito, kuntoutus ss. 6-8. Toim. Rinne U K, Marttila R, Pasila A, Suomen Parkinsonliitto ry:n julkaisu, Lauttapaino Oy, 2000.

Tolosa EW, Katzenschlager R: Pharmacological management of Parkinson's disease. Kirjassa Parkinson's disease and movement disorders ss. 110-145. Toim. Jankovic J, Tolosa E. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Vataja R: Parkinsonin taudin neuropsykiatriset oireet. Suomen Lääkärilehti 63(9): 835-840, 2008.

Välimäki M J: Osteoporoosi. Lääkärin käsikirja, 2009. Haettu Internetistä 15.5.2012:

<http://www.terveysportti.fi>

Weintraub D, Comella C L, Horn S: Parkinson's disease- Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis and assessment. American Journal of Managed Care 14: 40-48, 2008.

Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J: Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. European Journal of Epidemiology 26: 1-58, 2011.

Zesiewicz T A: The Controversy of levodopa toxicity in Parkinson's disease. Nature Reviews Neurology 8: 8-10, 2012.

## KYSYMYS-VASTAUS -LOMAKE

### Kysymyksen vastaanoton ja kysyjän perustiedot:

<b>Funni:</b>	109608	<b>Vastaanottaja:</b>	246
<b>Vastaanotettu:</b>	20 ▾ / 08 ▾ / 2012 ▾ / 00 ▾ 00 ▾	<b>Mitä kautta tullut:</b>	▾
<b>Asiakas:</b>	▾	<b>Kysyjä:</b>	▾
<b>Toimipaikka:</b>	▾	<b>Tutkimus:</b>	tutkimus - osallistuu tutkimus - ei osallistu ▾
<b>Käyttötarkoitus:</b>	▾		

### Kysymys:

### Potilaan tiedot:

<b>Ikä:</b>	▾
<b>Sukupuoli:</b>	▾
<b>Eläin:</b>	<input type="checkbox"/>

### Taustatietoja:

### Kysymykseen liittyvä lääkitys:

<b>Haku:</b>	▾	Kauppanimi ▾	1
--------------	---	--------------	---

### Vastaus:

### Vastaukseen liittyvät liitetiedostot:

3000000	1345451851_246
<b>Liitetiedosto:</b>	

<b>Nro</b>	<b>Liitetiedosto</b>
------------	----------------------

**Ongelmaluokat:**

<input type="checkbox"/> annostus, antotapa, lääkkeen käyttö <input type="checkbox"/> ei-lääkkeellinen <input type="checkbox"/> haittavaikutukset <input type="checkbox"/> hoito-ohjeet ja -suositukset <input type="checkbox"/> kontraindikaatiot <input type="checkbox"/> koostumus, apuaineet <input type="checkbox"/> lääkityksen arviointi <input type="checkbox"/> lääkityksen arviointi (maksullinen) <input type="checkbox"/> lääkkeen tunnistaminen <input type="checkbox"/> lääkkeenvalmistus <input type="checkbox"/> muu	<input type="checkbox"/> perustiedot <input type="checkbox"/> raskaus ja imetys <input type="checkbox"/> saatavuus, hinta, korvattavuus <input type="checkbox"/> säilytys, säilyvyys <input type="checkbox"/> tuotevirhe <input type="checkbox"/> vaikutus, käyttötarkoitus <input type="checkbox"/> valmisteiden vertailu <input type="checkbox"/> yhteensopivuus (iv-lääkkeet) <input type="checkbox"/> yhteisvaikutukset Muu ongelma: <input type="text"/>
--	--

**Lähteet:**

<input type="checkbox"/> Ammattilehdet <input type="checkbox"/> Drug-Reax <input type="checkbox"/> Drugdex <input type="checkbox"/> Gravbase / Lactbase <input type="checkbox"/> Idis <input type="checkbox"/> Index Nominum <input type="checkbox"/> Lääkehinnasto <input type="checkbox"/> Lääkärin tietokannat <input type="checkbox"/> Martindale <input type="checkbox"/> Micromedex vaihtoehtolääkkeet <input type="checkbox"/> Omat tiedostot / arkistot	<input type="checkbox"/> Omat tiedot <input type="checkbox"/> Pharmaca+Fennica <input type="checkbox"/> SFINX-lääkeinteraktiot <input type="checkbox"/> SPC <input type="checkbox"/> Stockley's Drug Interactions Muu: <input type="text"/> <input type="button" value="▼"/> Muu: <input type="text"/> <input type="button" value="▼"/> Muu lähde/www-sivu: <input type="text"/> <input type="button" value="▲"/> <input type="button" value="▼"/> <input type="button" value="◀"/> <input type="button" value="▶"/>
---	---

<b>Vastauksessa hyödynnetyt omat vastaukset:</b> <input type="text"/>	<b>Vastauksessa hyödynnetyt omat tekstit:</b> <input type="text"/>
--	---

<b>Vastaus ja tarkastustiedot:</b>			
<b>Vastausta pa:</b>	<input type="text"/>	<b>Huomio!</b>	<input type="text"/>
<b>Kysyjän yhteystiedot:</b>	<input type="text"/>	<b>Haluttu vastausta pa:</b>	<input type="text"/> <input type="button" value="▼"/>
<b>Vastaaja 1:</b>	<input type="text"/>	<b>Vastaaja 2:</b>	<input type="text"/>

## **ESIMERKKIKYSYMYKSIÄ**

Esimerkkikysymyksiksi on valittu tutkimuksen yleisimpiä ongelmaluokkia ja niissä useimmiten toistuvia kysymystyyppisiä.

### **Yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuskysymyksiä oli kaikista kysymyksistä suurin osuus ja ne olivat useimmiten lääke-lääkeyhteisvaikutuksia. Useassa kysymyksessä potilas halusi lääkehoidon arviointi-tyylisen vastauksen lääkityksensä yhteisvaikutuksista.

*”Madopar uutena, voinko ottaa Buranan ja Somacin kanssa samaan aikaan? Voinko ottaa Somacin siis aamulla yhtä aikaa Madoparin kanssa, kun se pitää ottaa aamulla tyhjään vatsaan, että vaikutus alkaa nopeasti? Entä magnesium?”*

*”Haluan varmistaa äitini lääkkeiden yhteensopivuuden, siis onko yhteisvaikutuksia? Lääkkeet ovat: Naproxen, Salazopyrin, joka toinen päivä Arava, Requip depot Äidin sairaudet: kihti, nivelreuma ja Parkinsonin tauti.”*

*”Kuinka kauan Aziclect 1mg jälkeen on pidettävä taukoa, että voi aloittaa sen tilalle Elpedryl 5 - 10 mg.”*

*”Voiko Ipsatol lääkityksen kanssa käyttää alkoholia?”*

*”Helokkiöljykapseleilla jossa on b- ja c-vitamiineja sekä sinkkiä, onko niillä madoparin tai selegiinin kanssa yhteisvaikutuksia?”*

*”Sinemet ja maito, luin teidän artikkelin Kela-lehdestä ja ajattelin tarkistaa yhteensopivuuden?”*

### **Annostus, antotapa, lääkkeenkäyttö**

Tähän ongelmaluokkaan liittyi usein kysymyksiä lääkkeiden annosteluvälistä ja maksimi-annostelusta sekä annosteluajankohdasta. Koska Parkinsonin taudin lääkkeitä joudutaan annostelemaan useita kertoja vuorokaudessa, saattaa syntyä ongelmia esimerkiksi potilaan vuorokausirytmien poiketessa ”normaalista”.

*”Aamulääke annettu äidille klo 17 eli annoin 2 tablettia Sinemetiä herättyä. Normaalisti Sinemet annostellaan 2 +1,5+1,5+1+1,5 tablettia klo 7, 11, 14, 17 ja 20. Miten jatko? Entä jos tulee usein normaalista poikkeavia rytmejä?”*

*”Sinemet lääkitys vaimolla, Sinemet 25/100 mg x 5 ja yöksi 50/200, potilas painaa 47 kg. Paljonko lääkettä saisi ottaa?”*

*”Voiko Requipin ottaa illalla, koska se väsyttää? Lääkitys on aloitettu äskettäin.”*

*”Saako Stalevon murskata, kun sitä ei saa puolittaa?”*

## **Haittavaikutukset**

Haittavaikutus-kysymyksiin liittyi tyypillisten Parkinson-lääkkeiden haittojen lisäksi myös muita todennäköisesti lääkehoitoon liittymättömiä haittoja, kuten esimerkiksi ylähuulen turvottelua. Haittavaikutuskysymysten trendi oli kysymys, jossa haluttiin tietää tietyn lääkkeen haitat yleisellä tasolla. Tyypillisistä Parkinson-lääkkeiden haitoista yleisimpiä olivat pahoinvointi, huimaus ja väsymys. Ohessa esimerkkejä haittavaikutus-ongelmaluokan kysymyksistä.

*”Minulla todettiin Parkinsonin tauti ja aloitettiin Sifrol ja Kardopal lääkitys. Aiheuttavat pahaa oloa, meneekö se ohi?”*

*”Mitä haittavaikutuksia on Sifrolilla ja Sinemetillä?”*

*”Voiko lääkkeet aiheuttaa yhteisvaikutuksena harhoja ja unettomuutta? Isälläni on ollut parkinsonismi jo 11 vuotta ja siihen lääkityksenä mm. Sinemet. Muita lääkkeitä ovat Requip, Comtess, Remeron, Seroquel, Madopar, Xatral, Kefexin ja Redol comp. Isäni sai harhoihin lääkkeeksi Seroquelin 25mg ja aluksi se auttoi, mutta nyt harhat ovat lisääntyneet voimakkaasti sekä myös unettomuutta, ärtyisyyttä on tullut. Olen kuullut, että Sinemet voisi aiheuttaa pitkäaikaisessa käytössä harhoja - pitääkö paikkansa? Myös kun hän sai yskään Redol compia, harhat tuntuivat lisääntyvän. Minulla on tänään soittoaika neurologille ja haluaisin vähän lisätietoa ennen puhelua.”*

*”Eldepryl, mieheni on käyttänyt sitä nyt pari viikkoa. Hän ottaa 5 mg aamuin ja illoin. Nyt hänellä on ollut aamuisin vatsa melko löysällä, voiko johtua tästä lääkkeestä? Voisikohan sitä koittaa ottaa sitten, että molemmat tabletit aamulla (10mg)?”*

## **Valmisteiden vertailu**

Joissakin kysymyksissä haluttiin vertailla kahden lääkkeen tehoa toisiinsa, mikä on yleensä hankalaa erityisesti vaikuttavalta aineeltaan eri luokkiin kuuluvien lääkkeiden välillä.

*”Mikä levodopa määrä vastaa Requip dep 2 mg vaikutukseltaan lääkkeenä?”*

*”Vaimo on saanut Ipsatolia ja lääkäri puhui Akinetonista, onko tässä nyt joku väärinkäsitys?”*

*”Onko Cabaserilla ja Requipilla suurikin ero? Minulla todettiin Parkinsonin tauti 2 vuotta sitten. Ensin oli Cabaser-lääkitys ja nyt Requip. Lääkkeen vaihdolle ei ollut mitään erityistä syytä. Lääkäri vain ehdotti.”*

## **Perustiedot**

Perustiedot-ongelmaluokka ei ollut kovin yleinen ja se kattoi vain kaksi prosenttia kaikista kysymyksistä. Parkinson-potilaat todennäköisesti saavat erikoislääkäriltään diagnoosin ja lääkkeen määrämisen yhteydessä paljon tietoa sairaudestaan, minkä johdosta he eivät kaivanne perustietoja.

*”Millainen lääke on Azilect, milloin siitä voisi saada täyden korvauksen?”*

*”Sinemet minulla menee 12 tablettia (12,5mg/50mg) vuorokaudessa onko se maksimi? onko yhteisvaikutusta Tenoxin kanssa? Mikä on valmiste jossa on vain Entakaponia?”*

## **Kontraindikaatiot**

Kontraindikaatio-kysymyksissä tuli usein esille potilaan huoli pakkausselosteesta löytyneen kontraindikaation vuoksi. Seuraavat kysymykset ovat tyypillisiä esimerkkejä tämän ongelmaluokan kysymyksistä:

*”Aloitan Requipia käyttämään Parkinsonin tautiin, p-selosteessa varoitellaan käytöstä sydän- ja verisuonisairauden kanssa, minulla on kesällä ollut flimmeri ja on vähäistä sydämen vajaatoimintaa, onko turvallinen käyttää?”*

*”Sinemet 25/100 määrättiin miehelleni. Siellä varoitellaan käytöstä jos on glaukooma. Miehelleni on silmänpohjan rappeuma, onko sama asia?”*