

Tapani Keränen • Reijo Marttila

K A P S E L I 3 0



Parkinsonin taudin lääkehoito



LÄÄKELAITOS
LÄKEMEDELSVERKET
NATIONAL AGENCY
FOR MEDICINES



KELA

Kirjoittajat

Tapani Keränen
Vt. professori
Neurologian klinikka
Turun yliopistollinen keskussairaala

Reijo Marttila
Vt. professori
Neurologian klinikka
Turun yliopistollinen keskussairaala

Asiantuntijat

Heikki Teräväinen
Professori
Suomen Parkinson -liitto r.y.

Erkki Mäkinen
LKT, terveystieteiden erikoislääkäri
Joensuun terveystieteiden keskus

Markku Savola
Yleislääketieteen erikoislääkäri,
terveystieteiden erikoislääkäri
Tohmajärven terveystieteiden keskus

Taina Taskinen
LT, yleislääketieteen erikoislääkäri
Kiuruveden terveystieteiden keskus

Kapseli-toimituskunta

Pekka Koivisto, Kela
Kaino Laaksonen, Kela
Pirkko Paakkari, Lääkelaitos
Erkki Palva, Lääkelaitos
Inari Stenberg, Lääkelaitos

Kansi
Paino

Kari Piippo
Uusi Kivipaino Oy, Tampere 2002

ISBN
ISSN

952-5099-50-4
0355-242X

PARKINSONIN TAUDIN LÄÄKEHOITO

ALKUSANAT

Suomessa arvioidaan noin 10 000 henkilön sairastavan Parkinsonin tautia, jonka lääkehoidon kustannukset vuonna 2000 olivat noin 6 800 mk potilasta kohti. Perinteinen antikolinergihoito on vähentynyt, ja levodopahoidon rinnalle on viime vuosina tullut uusia lääkkeitä. Näillä voidaan viivästyttää taudille tyypillistä lääkehoidon tehon vähenemistä ainakin osalla potilaista.

Väestön ikääntyessä perusterveydenhuollon lääkärit joutuvat yhä useammin vastakkain parkinsonismin oireiden tunnistamisen tai seuraamisen kanssa. Tähän Kapseliin on tiivistetty tieto Parkinsonin taudin diagnostiikasta ja potilaan parhaasta mahdollisesta hoidosta, mihin tarvitaan perus- ja erikoissairaanhoidon hyvää yhteistyötä.

Hannes Wahlroos
Ylijohtaja
Lääkelaitos

Jorma Huuhtanen
Pääjohtaja
Kansaneläkelaitos

ESIPUHE

Parkinsonin tauti on yleisimpiä degeneratiivisia aivosairauksia. Se alkaa tavallimmin vanhuusiässä, mutta osa potilaista on työikäisiä. Taudin keskeisiä oireita ovat lepovapina, liikkeiden hidastuminen ja lihasjäykkyys. Sairaus ja sen oireet ovat eteneviä, ja ne alkavat asteittain haitata potilaan työ- ja toimintakykyä. Parkinsonin taudin perimmäistä syytä ei toistaiseksi tunneta. Näin sairautta ei voida myöskään parantaa lääke- tai muulla hoidolla, eikä sen etenemistä voida varmasti edes hidastaa. Lääkehoidolla voidaan kuitenkin merkittävästi lievittää potilaan oireita ja parantaa elämänlaatua samoin kuin vähentää ylikuolleisuutta.

Levodopa on ollut keskeinen Parkinsonin taudin lääke 1960–1970-luvun vaihteesta lähtien. Hoidon alkuvaiheessa levodopan terapeuttinen vaikutus on tasainen koko vuorokauden ajan. Kuitenkin noin 2–5 vuoden kuluessa lääkkeen aloittamisesta potilaalle alkaa ilmaantua lääkeannosten vaikutuksen lyhenemistä, minkä vuoksi oireiden vaikeusaste vaihtelee päivän mittaan. Lisäksi hyvänkin lääkevaikutuksen aikana voi ilmaantua tahattomia liikkeitä, ns. dyskinesioita. Nämä ilmiöt näyttävät liittyvän ennen kaikkea levodopahoidon keston. Tämän vuoksi on pyritty löytämään keinoja, joilla levodopan aloittamista ja siten hoidon komplikaatioiden ilmaantumista voitaisiin viivästyttää. Vahva-asteisen tutkimusnäytön mukaan dopamiiniagonistit antavat ensisijaislääkkeenä riittävän hoitovasteen pitemmäksikin aikaan monella Parkinsonin tautia sairastavalla potilaalla, eivätkä ne myöskään altista dyskinesioille. Mikäli potilas on vähäoireinen, voidaan selegiiliinohoidolla myös viivästyttää oireita lievittävän hoidon aloittamista.

Lääkehoidon kehityksen ohella kirurginen hoito on kokenut uuden tulemisen Parkinsonin taudin hoidossa. Tämä hoitomuoto tulee kuitenkin kyseeseen pitkään tautia sairastaneilla, joilla hoitoon liittyy motorisia komplikaatioita. Kuntoutuksella, potilasohjauksella ja sopeutumisvalmennuksella on merkittävä osa potilaan kokonaisvaltaisessa hoidossa koko sairauden ajan.

Pitkäaikaisessa Parkinsonin taudissa potilaalla voi olla motoristen oireiden ohella erilaisia autonomisen hermoston häiriöitä ja mm. psyykkisiä ja kognitiivisia ongelmia. Parkinsonin taudin lääkkeet voivat aiheuttaa tai pahentaa osaa näistä oireista. Hoidon onnistumiseksi on tärkeää osata tunnistaa ja arvioida myös näitä oireita.

Tässä kirjasessa esitämme katsauksen Parkinsonin taudin diagnostiikasta, hoidosta ja eräistä erityiskysymyksistä.

Turussa joulukuussa 2001

Tapani Keränen

Reijo Marttila

SISÄLTÖ

1	EPIDEMIOLOGIA	9
2	PATOGENEESI	11
3	LUONNOLLINEN KULKU	13
4	DIAGNOOSI	15
5	PARKINSONIN TAUDIN LÄÄKKEET	19
5.1	Yleistä	19
5.2	Antikolinergiset aineet	19
5.2.1	Biperideeni	19
5.3	Levodopa ja dopadekarboksylaasin estäjät	19
5.4	Amantadiini	22
5.5	Dopamiiniagonistit	22
5.5.1	Bromokriptiini	23
5.5.2	Kabergoliini	23
5.5.3	Pergolidi	23
5.5.4	Pramipeksoli	23
5.5.5	Ropiniroli	24
5.5.6	Dopamiiniagonistien haittavaikutuksista	24
5.6	Monoamiinioksidaasi-B:n estäjät	24
5.6.1	Selegiliini	24
5.7	COMT-entsyymien estäjät	25
5.7.1	Entakaponi	25
5.7.2	Tolkaponi	25
5.8	Interaktiot	25
6	LÄÄKEHOITO	27
6.1	Lääkehoidon perusteita	27
6.2	Diagnostiikan ja hoidon järjestäminen	29
6.3	Lääkehoidon pitkäaikaisongelmat	30
6.3.1	Motoristen tilanvaihteluiden syntymekanismit	30
6.4	Motoriset tilanvaihtelutyypit ja niiden hoito	30
6.4.1	Annoksesta riippuva tilanvaihtelu	30
6.4.2	Satunnaiset tilanvaihtelut	32
6.4.3	Yksittäinen levodopa-annos ei anna vastetta tai vaste viivästyy	33
6.4.4	Jähmettyminen	33
6.4.5	Dystonia	33
6.4.6	Kaatuilu	34
6.4.7	Dyskinesiat	34

7 EI-MOTORISET OIREET JA NIIDEN HOITO35
7.1 Autonomiset oireet35
7.2 Mielialaoireet36
7.3 Unihäiriöt38
7.4 Kognitiiviset oireet39
8 KIRURGINEN HOITO39
9 PARKINSON-POTILAAN KUNTOUTUS39
10 ERITYISKYSYMYKSIÄ40
11 PARKINSONIN TAUDIN LÄÄKKEIDEN KULUTUS JA KUSTANNUKSET	41
11.1 Kokonaiskulutus41
11.2 Käyttö Kelan korvaustietojen perusteella42
12 KIRJALLISUUTTA48

1 EPIDEMIOLOGIA

Parkinsonin tauti on yleinen, krooninen neurologinen sairaus. Sitä esiintyy koko maailmassa. Taudin vallitsevuus valkoihoisilla on jokseenkin samanlainen riippumatta asuinpaikasta, sen sijaan Afrikan mustaihoisilla ja aasialaisilla vallitsevuus on hieman pienempi. Lounais-Suomessa vuonna 1992 tehdyn tutkimuksen mukaan koko Suomen väestöön vakioitu vallitsevuus oli 166/100 000 asukasta. Vuotuinen ilmaantuvuus oli 15/100 000 asukasta. Verrattuna samalla alueella 20 vuotta aikaisemmin tehtyyn tutkimukseen Parkinsonin taudin vuotuinen ilmaantuvuus oli sama, mutta vallitsevuus oli lisääntynyt 16 %. Tämä johtuu väestön ikääntymisestä ja paremmasta hoidosta.

Lounais-Suomen epidemiologisten lukujen perusteella koko Suomessa oli 8 500 Parkinsonin tautia sairastavaa henkilöä, ja vuosittain tautiin sairastuu 750 suomalaista. Koska osa potilaista jää tunnistamatta epidemiologisissa tutkimuksissa, todennäköisesti potilaiden määrä lienee suurempi.

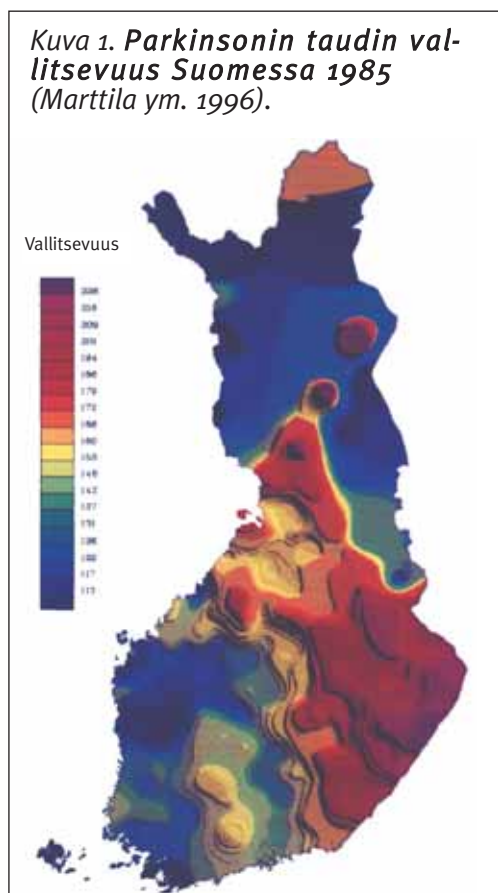
Parkinsonin taudin lääkkeiden erityiskorvattavuuden perusteella tehdyn vallitsevuussarvioinnin ongelmana olivat aikaisemmin neuroleptien aiheuttaman parkinsonismin perusteella myönnetty erityiskorvattavuudet. Kun sellaiset potilaat poistettiin, todettiin, että vuonna 1985 Suomessa oli 7 600 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta (vallitsevuus 155/100 000 asukasta). Tautia oli eniten Itä-Suomessa, missä se oli kaksinkertainen verrattuna muuhun Suomeen (kuva 1).

Useimmissa tutkimuksissa on naisten ja miesten sairastuvuus ollut saman-

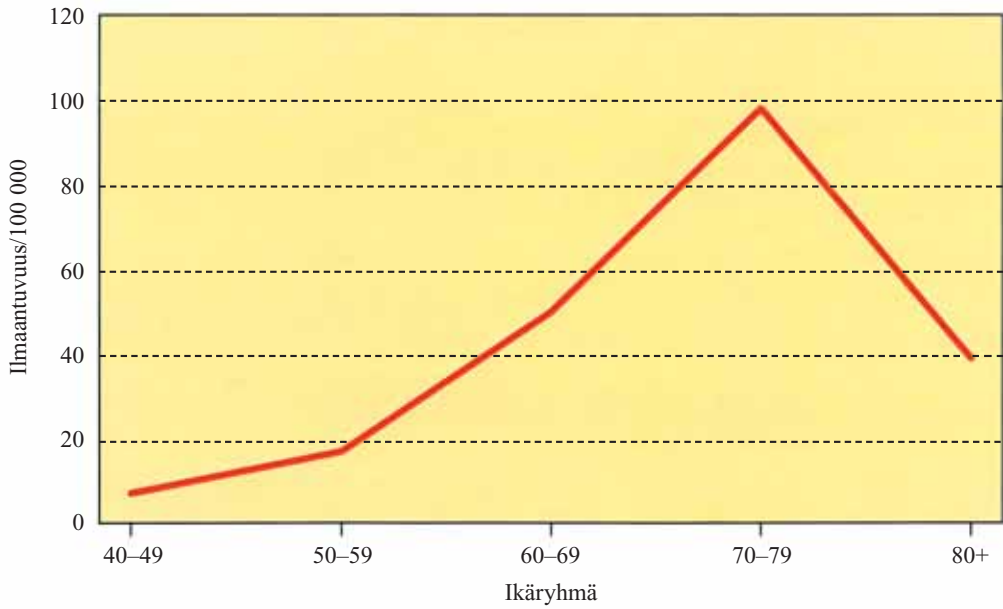
suuruista, mutta viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet miesten sairastuvuuden olevan hieman suurempi kuin naisten. Eräiden tutkimusten mukaan maalaisväestöllä saattaa olla suurentunut vaara sairastua Parkinsonin tautiin.

Parkinsonin tautiin sairastuminen alle 30-vuotiaana on harvinaista. Vain noin 10 % sairastuu ennen 50. ikävuottaan, minkä jälkeen ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä (kuva 2). Keskimääräinen sairastumisikä on noin 60 vuotta, ja suurin osa potilaista sairastuu 50–79 ikävuosien aikana. Taudin vallitsevuus kasvaa samoin 50. ikävuoden jälkeen. Yli 70-vuotiaista henkilöistä 1,2 % sairasti Parkinsonin tautia (kuva 3).

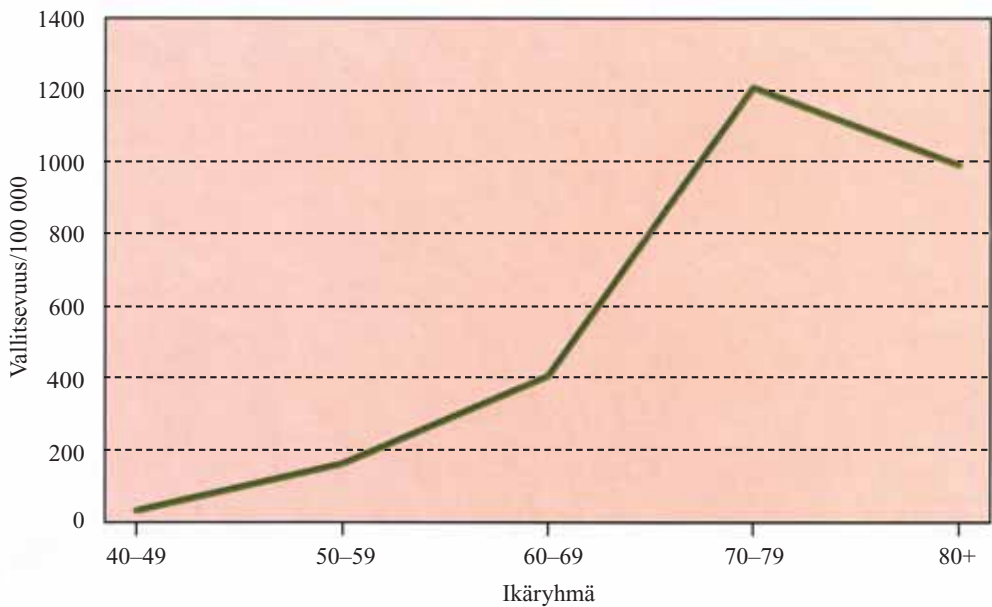
Kuva 1. Parkinsonin taudin vallitsevuus Suomessa 1985 (Marttila ym. 1996).



Kuva 2. Parkinsonin taudin ilmaantuvuus Lounais-Suomessa 1992.



Kuva 3. Parkinsonin taudin vallitsevuus Lounais-Suomessa 1992.



2 PATOGENEESI

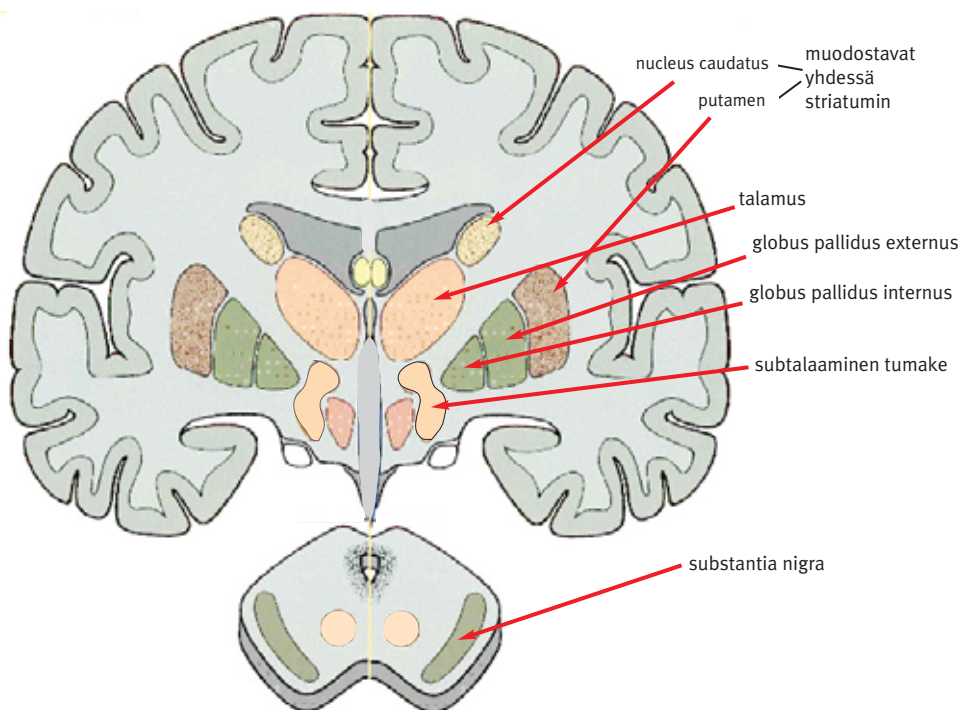
Perustapahtuma Parkinsonin taudin synnyssä on aivojen pohjaosassa sijaitsevan mustan tumakkeen (*substantia nigra*) hermosolujen vähittäinen tuhoutuminen. Degeneroituvien hermosolujen sisällä nähdään inklusiokappaleita eli Lewyn kappaleita. Hermosolutuhoa on myös laajemmalti keskiaivoissa ja aivorungossa.

Substantia nigran dopamiinia välittäjäaineenaan käyttävät hermosolut säätelevät ekstrapyramidaalijärjestelmän toimintaa (kuvat 4 ja 5). Ekstrapyramidaalijärjestelmä käsittelee aivokuorelta striatumiin saapuvan tiedon ja palauttaa sen liikesuoritusta varten talamus-tumakkeen kautta aivokuorelle. Eräs oleellinen substantia nigran säätelemä striatumin toiminta

Parkinsonin tautia ajatellen on asennon ja lihastonuksen säätely. Substantia nigra säätelee striatumin toimintaa käyttäen välittäjäaineenaan dopamiinia. Kun substantia nigran hermosolut tuhoutuvat, säätely häiriintyy ja aivokuorelle menevä palaute muuntuu, mikä johtaa Parkinsonin taudin pääoireiden, lepovapinan, hypokinesian ja rigiditeetin syntyyn. Parkinsonin taudin lääkehoidon perustana onkin striatumin dopamiinin korvaaminen levodopalla tai vaikuttaminen suoraan striatumin dopamiinireseptoreihin.

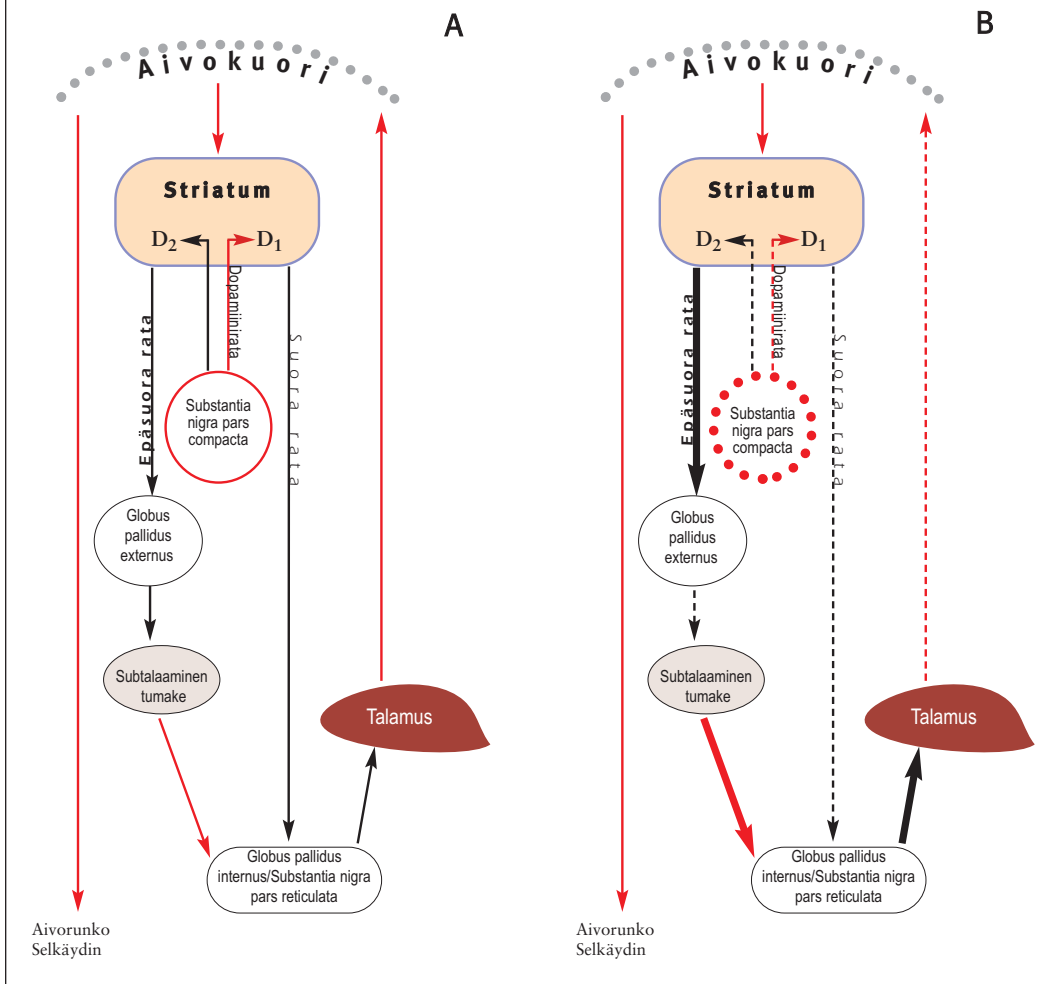
Substantia nigran hermosolujen tuhoutumisen aiheuttajaa ei tiedetä. Noin 15–20 %:lla potilaista on suvussaan muita Parkinsonin tautia sairastavia henkilöitä, mikä on kaksinkertainen määrä muuhun väestöön verrattuna.

Kuva 4. Ekstrapyramidaalijärjestelmän keskeisiä rakenteita kaavamaisesti.



Kuva 5. Tyvitumakkeiden ratayhteyksiä. Eksitatoriset radat on merkitty punaisilla ja inhibitoriset mustilla nuolilla.

(A) Substantia nigran dopamiinihermosolut normaalisti inhiboivat striatumin D_2 -reseptoreja ja eksitoivat D_1 -reseptoreja. (B) Tämän säätelyn heikentyessä Parkinsonin taudissa ekstrapyramidaalijärjestelmän toiminta muuntuu ja johtaa oireiden syntyyn.



Eräissä harvoissa suvuissa tauti periytyy vallitsevasti. Niissä geenivirhe on paikannettu alfa-synukleiniinigeeniin ja ubikitiini-hydrolaasigeeniin. Japanissa on löydetty myös väistävasti periytyvä muoto, jossa virhe on parkin-geenissä. Kaikki nämä geenivirheet johtavat solunsisäisten proteiinien hajoamisen (proteasomijärjestelmän) häiriöön ja sitä kautta Lewyn kappa-leiden syntyyn ja solun tuhoutumi-

seen. Suomessa kyseisiä perityviä tautimuotoja ei ole toistaiseksi todettu. Kaksostutkimusten perusteella taudin syy olisi pikemmin hankittu: monotsygoottisten kaksosten konkordanssi on Parkinsonin taudin suhteen erittäin pieni. Toisaalta mitään selvää ympäristötekijää, joka lisäisi Parkinsonin taudin vaaraa, ei ole kyetty toistestusti osoittamaan.

3 LUONNOLLINEN KULKU

Parkinsonin taudin ensimmäinen oire on 70 %:lla potilaista vapina, joka alkaa useimmiten toisesta kädestä tai harvemmin jalasta. Vapina on tyypiltään lepo vapinaa ja ilmaantuu silloin, kun raaja on levossa eikä tee lihas-työtä painovoiman voittamiseksi. Vapisevan raajan hienomotoriikka heikentyy, ja varsinkin nopeasti toistuvan liikkeen suorittaminen vaikeutuu. Raajan ja samalla usein kasvojen spontaani liikehdintä vähenee hypokinesian vuoksi. Liikkeen suoritusnopeus vähenee, mitä kutsutaan bradykinesiaksi. Jäljempänä oirekokonaisuudesta hypokinesia-bradykinesia käytetään hypokinesia-nimitystä. Raajassa voidaan todeta rigiditeettiä, joka ilmenee raajan passiivisen liikuttelun aikana lyijyputkimaisena tai hammasratasmaisena lihastonuksen lisääntymisenä. Noin kolmasosalla potilaista ensimmäinen oire liittyy hypokinesiaan ja rigiditeettiin: raajan kömpelyys, käden myötäliikkeen pienentyminen, jalan laahaus, käsialan pienentyminen tai puheen muuttuminen soinnittomaksi ja monotoniseksi.

Oireet leviävät aluksi yleensä samanpuolisiin raajoihin. Kädestä alkanut oireilu siirtyy samanpuoliseen jalkaan ja vasta myöhemmin vartalolle ja toisenpuolisiin raajoihin. Oireiden muuttuttua molemminpuolisiksi ne säilyvät tavallisesti vaikeudeltaan asymmetrisinä, eli ensiksi sairastuneen puolen oireet ovat vaikeampia.

Potilaan kävely muuttuu: aluksi todetaan usein vain toisen jalan laahausta, mutta myöhemmin, kun tauti on edennyt molemminpuoliseksi, kävely muuttuu lyhytaskeliseksi, askelkorkeus madaltuu ja jalkaterien väli ka-

ventuu. Potilaan ryhti muuttuu etukumaraksi, ja polvet pyrkivät fleksi-asentoon. Hypokinesian vuoksi potilaan kasvot muuttuvat ilmeettömiksi, silmien räpyttely vähenee ja yleinen liikehdintä vähenee. Tahdonalaisten liikkeiden aloitus hidastuu, ja samoin itse liikesuoritus. Taudin edetessä ilmaantuu myös tasapainon korjausrefleksien heikentymistä, potilaan nousu sängystä tai tuolista vaikeutuu ja kävelykyky vaikeutuu edelleen. Puhe muuttuu monotoniseksi ja vaikeasti ymmärrettäväksi. Nieleminen vaikeutuu, ja ilmaantuu kuolaamista. Hoitamattomana Parkinsonin tauti johtaa liikunta- ja toimintakyvyn menetykseen. Klassisessa taudinmuodossa potilaalla esiintyy vapinaa, hypokinesiaa ja rigiditeettiä. Osalla potilaista vapina on erittäin vähäistä tai sitä ei ole lainkaan, kun taas osalla vapina on hallitseva oire hypokinesiaan ja rigiditeettiin verrattuna.

Liikeoireiden lisäksi Parkinsonin taudissa voi esiintyä myös autonomisen hermoston toimintahäiriöitä, depressionia ja kognitiivisia häiriöitä. Näitä oireita käsitellään luvussa 7.

Kliinisesti Parkinsonin taudin etenemistä voidaan arvioida Hoehn ja Yahr -asteikolla (taulukko 1). Jos potilaalla on hoidon aikana päivittäistä tilanvaihtelua, on suositeltavaa arvioida paras (*on-vaihe*) ja huonoin Hoehn ja Yahr -aste (*off-vaihe*). Viimeksi mainittu kuvaa luonnollista kehitystä.

Hoitamattomana Parkinsonin taudin keskimääräinen etenemisnopeus on 2–3 vuotta Hoehn ja Yahr -asteesta 1 asteeseen 2, ja myöhemmätkin alkuperäisen asteikon asteet saavutetaan noin 2–3 vuoden väliajoin. Hajonta on kuitenkin erittäin suuri, eikä yksittäi-

sen potilaan ennustetta voida arvioida. Koska kullakin potilaalla sairauden etenemisnopeus on kuitenkin melko vakio, sitä voidaan jossain määrin arvioida ajasta, mikä kuluu molemminpuolisten oireiden kehittymiseen. Jos oireet pysyvät pitkään vain toispuolisina, ennuste on suotuisa. Samoin vapinavoittainen taudinmuoto on ennusteellisesti suotuisampi kuin hypokineettis-rigidi taudinmuoto.

Parkinsonin tauti huonontaa elämänlaatua. Potilaiden elämänlaadun on todettu heikentyneen varsinkin fyysisen toiminnan, mutta myös sosiaalisten ja emotionaalisten toimintojen alueella. Motorinen vaikeusaste selittää

vain osan elämänlaadun heikentymisestä, sitä merkitsevimpiä tekijöitä ovat masennus ja huono selviytymisen päivittäisistä toiminnoista. Elämänlaatua mittaavia menetelmiä käytetään yhä useammin liikeoireiden rinnalla arvioitaessa Parkinsonin taudin hoitomuotojen vaikuttavuutta.

Hoitamattomaan tautiin liittyy myös ylikuolleisuutta ja eliniän lyhenemistä. Ennen levodopahoitoa Parkinsonin taudin kesto oli noin 10 vuotta ja odotettavissa oleva elinikä oli noin 6 vuotta lyhyempi kuin muulla samanikäisellä väestöllä. Nykyaikaisella hoidolla Parkinsonin-potilaan odotettavissa oleva elinikä ei poikkea merkittävästi muusta väestöstä.

Taulukko 1. Mukaeltu Hoehn ja Yahr -asteikko.
(alkuperäinen sisältää asteet 1, 2, 3, 4 ja 5)

Aste 0 Ei Parkinsonin taudin oireita

Aste 1 Vain toispuolisia oireita

Aste 1,5 Toispuolisia ja aksiaalisia oireita *

Aste 2 Molemminpuolisia oireita, ei tasapaino-oireita

Aste 2,5 Molemminpuolisia oireita, mutta pysyy pystyssä työntökokeessa **

Aste 3 Molemminpuolisia oireita ja tasapainovaikeus, mutta fyysisesti riippumaton

Aste 4 Vaikea toiminnan rajoitteisuus, mutta pystyy seisomaan ja kävelemään ilman apua

Aste 5 Kyvytön liikkumaan ilman apua, pyörätuoli- tai vuodepotilas

* Aksiaalinen rigiditeetti on helpointa todeta niskan passiivisten liikkeiden aikana

** Koetta suoritettaessa on varauduttava ottamaan potilas kiinni ja estämään kaatuminen. Seisovaa potilasta työnnetään nopeasti joko selästä tai rinnasta, normaalisti henkilö pystyy palauttamaan tasapainonsa vartalon heilahduksella ilman korjausaskelta. **Asteessa 2,5** potilas tarvitsee korjausaskeleen tai -askelia, **asteessa 3** potilas voi kaatua ilman korjausaskelia.

4 DIAGNOOSI

Parkinsonin taudin diagnoosi perustuu potilaan kliiniseen tutkimukseen. Mitään taudille spesifistä laboratorio-tutkimusta ei ole käytettävissä. Pienentynyt fluorodopan kertyminen striatumiin, etenkin putamen-tumakkeen posterioriseen osaan on todettavissa positroniemissiotomografialla (PET), mutta tutkimusta ei useinkaan voida käyttää diagnostiikan apuna sen kalleuden ja heikon saatavuuden vuoksi. Laajemmalti saatavissa olevaa SPECT-tutkimusta (*single photon emission computed tomography*) voidaan sen sijaan soveltaa ongelmallisissa tapauksissa. Tutkimusaineina käytetään opioideja, jotka sitoutuvat presynaptisiin dopamiinin takaisinottohoitiin. Menetelmä kuvaa siten säilyneiden nigrastriaaalisten dopamiinihermosolujen määrää. Tyypillinen löydös on pienentynyt sitoutuminen oireisiin nähden vastakkaisessa putamen-tumakkeessa.

Aivojen kuvantamistutkimukset (tietokonetomografia, magneettikuvaus) ovat suositeltavia Parkinsonin taudin diagnostiikassa, varsinkin tutkittaessa nuorena sairastuneita sekä mahdollisissa erotusdiagnostisissa ongelmissa.

Kliininen diagnoosi perustuu pääoireiden toteamiseen: lepovapina, hypokinesia ja rigiditeetti. Parkinsonismioireita esiintyy kuitenkin muissakin sairauksissa, joten tarvitaan parkinsonismin muiden muotojen poissulkemista (taulukko 2). Nämä alkavat useimmiten molemminpuolisilla oireilla ja löydöksin, kun taas idiopaattinen Parkinsonin tauti alkaa toispuolisilla oireilla ja löydöksin.

Diagnostiikassa voi käyttää apuna esimerkiksi englantilaista kriteeristöä

(taulukko 3), jonka osuvuus on osoitettu hyväksi neuropatologissa tutkimuksissa. Poissulkukriteerien perusteella monet muut parkinsonismin muodot voidaan erottaa idiopaattisesta Parkinsonin taudista. Seuraavat poissulkukriteerit ovat kuitenkin ongelmallisia: useampi kuin yksi muu tapaus suvussa, vain toispuolisia oireita yli kolme vuotta ja positiivinen Babinskin heijaste. Useampi kuin yksi tapaus ei nykykäsityksen mukaan sulje pois idiopaattista Parkinsonin tautia. Sairauden eteneminen voi olla hidasta, joten vain toispuolisia oireita voi esiintyä yli kolmen vuoden ajan. Babinskin heijaste voi olla jäänteinä tai merkkinä muusta neurologisesta sairaudesta eikä ole itsenäistä ehdoton poissulkukriteeri.

Dopamiinireseptorien salpaajia, esimerkiksi proklooriperatsiinia tai metoklopramidia, käytetään muissa kuin psykiatrisissa oireissa, kuten huumauksen tai pahoinvoinnin hoitoon, minkä vuoksi niiden epäileminen parkinsonismioireiden aiheuttajaksi voi unohtua. Huolellinen lääkeanamneesi on välttämätön parkinsonismin oireiden diagnostiikassa.

Vaskulaarinen parkinsonismi liittyy ehkä useimmin tasaisesti etenevään aivojen valkean aineen iskeemiseen degeneraatioon, jota tämä kriteeristö ei sisällä. Vaskulaariselle parkinsonismille on tyypillistä hypokineettis-rigidi taudinkuva ilman vapinaa sekä oireiden painottuminen alaraajoihin. Myös kävelyn vaikeutuminen on erilaista Parkinsonin tautiin verrattuna: askel on lyhyt, mutta korkeahko ja jalkaterien väli on leventynyt päinvastoin kuin idiopaattisessa Parkinsonin taudissa. Aivojen iskeemiset muutokset ovat todettavissa aivojen kuvantamistutkimuksissa.

Taulukko 2. Parkinsonismin jaottelua ja Parkinsonin taudin erotusdiagnoosissa huomioitavia sairauksia.***Primaarinen parkinsonismi***

Idiopaattinen Parkinsonin tauti

Familiaalinen Parkinsonin tauti

Sekundaarinen parkinsonismi

Lääkkeiden aiheuttama: neuroleptit

Vaskulaarinen parkinsonismi

Hydrokefalian aiheuttama parkinsonismi

Toistuvien aivovammojen aiheuttama parkinsonismi

Aivokasvaimen liittyvä parkinsonismi

Hypoparatyreoosiin liittyvä parkinsonismi

Aivotulehduksen aiheuttama: postenkefaliittinen parkinsonismi, kuppatautiin liittyvä

Toksisen aineen aiheuttama: MPTP, häää, mangaani, metanoli, rikkihiili, syanidi

Degeneratiivisia aivosairauksia, joissa esiintyy parkinsonismia

Lewyn kappale -dementia

Monisysteemiatrofia:

- striatonigraalinen degeneraatio, parkinsonismi hallitseva

- olivopontoserebellaarinen degeneraatio, pikkuaivo-oireet hallitsevia

- Shy-Dragerin tauti, vaikea autonominen häiriö

Progressiivinen supranukleaarinen pareesi

Kortikobasaalinen degeneraatio

Alzheimerin tautiin liittyvä parkinsonismi

Huntingtonin taudin rigidi muoto

Wilsonin tauti

Muita erotusdiagnoosissa huomioitavia sairauksia

Essentiaalinen vapina

Dystoniaan liittyvä vapina

Keskiaivovapina (punatumakevapina)

Neuropaattinen vapina

Psykogeeninen vapina

Taulukko 3. Parkinsonin taudin diagnostisia kriteereitä (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria).

Vaihe 1. Parkinson-oireyhtymän diagnoosi

- Hypokinesia (hidastunut liikkeen aloittaminen ja etenevä toistuvien liikesuoritusten hidastuminen ja laajuuden vähentyminen)
- Ainakin yksi seuraavista
 - rigiditeetti eli lihasjäykkyys
 - 4–6 Hz:n lepovapina
 - tasapainon epävakaus (jota ei aiheuta visuaalinen, vestibulaarinen, pikkuaivoperäinen tai proprioseptiivinen häiriö)

Vaihe 2. Poissulkukriteereitä

- Toistuviin aivoinfarkteihin liittyvä portaittain etenevä Parkinson-oireyhtymä
- Aikaisempia toistuvia aivovammoja
- Sairastettu aivotulehdus
- Okulogyriset kriisit
- Neuroleptihoito oireiden alkaessa
- Pitkäkestoinen remissio Parkinson-oireissa
- Täysin unilateraaliset oireet vielä kolmen vuoden kuluttua
- Useampi kuin yksi muu Parkinson-tapaus suvussa
- Supranukleaarinen katsepareesi
- Pikkuaivoperäiset oireet
- Aikainen ja vaikea autonominen häiriö
- Aikainen ja vaikea dementia
- Positiivinen Babinskin heijaste
- Aivokasvain tai hydrokefalia aivojen kuvantamistutkimuksissa
- Puuttuva vaste riittävän suuriannokselle levodopahoidolle

Vaihe 3. Parkinsonin taudin diagnoosia tukevia piirteitä

- Toispuolinen alkuaire
- Lepovapinaa todettavissa
- Etenevä sairaus
- Pysyvä asymmetrisyys oireissa
- Hyvä vaste levodopahoidolle
- Levodopahoidon aikana ilmaantuvat dyskinesiat
- Levodopavasteen säilyminen yli 5 vuotta
- Sairauden kesto yli 10 vuotta

Muissakin **sekundaarisissa parkinsonismimuodoissa** todetaan kuvantamistutkimuksissa näille tyypillisiä löydöksiä: hydrokefalia, kasvain, aivovammojen aiheuttamia muutoksia tai tyvitumakkeiden kalkkiutuminen (hypoparatyreosin yhteydessä). **Aivotulehdusten** tai **toksisten aineiden** aiheuttamat parkinsonismit ovat erittäin harvinaisia.

Lewyn kappale -dementiassa alkuoireet voivat muistuttaa tyypillistä Parkinsonin tautia, mutta seurannassa ilmaantuu kognitiivista heikentymistä usein yhdessä visuaalisten harjojen kanssa. Kognitiiviset oireet voivat olla myös taudin ensimmäinen oire.

Monisysteemiatrofia eri muodoissaan voi alkuvaiheessa muistuttaa myös idiopaattista Parkinsonin tautia, mutta seurannassa niihin liittyvät pikkuivo-oireet, vaikeat autonomiset häiriöt ja pyramidiradan vaurion merkit ohjaavat diagnoosin oikeaan suuntaan. Samoin **progressiivisessa supranukleaarissa pareesissa** ilmenevä katsehalvaus on diagnostinen. Aluksi potilaalla on vertikaalinen katsehalvaus alaspäin, taudin edetessä myös ylöspäin ja horisontaalisesti.

Harvinaisessa **kortikobasaalisessa degeneraatiossa** esiintyy aluksi toispuolista raajojen jäykkyyttä ja kömpelyyttä, mutta myöhemmin ilmaantuu dystonia virheasentoja, myoklonusta ja kortikaalisia tuntohäiriöitä.

Alzheimerin taudin myöhäisessä vaiheessa potilailla esiintyy parkinsonismia, lähinnä hypokinesiaa ja rigidi-teettiä, mutta myös orofasiaalista dyskinesiaa.

Poikkeuksellisen nuorella iällä alkavien parkinsonismoireiden mahdollisena, mutta harvinaisena syynä voi olla **Wilsonin tauti** tai **Huntingtonin tauti**. Wilsonin taudin diagnoosi voidaan varmentaa seerumin keruloplasmiinin ja vuorokausivirtsan kuparimäärityksellä. Huntingtonin tauti diagnosoidaan DNA-testillä.

Essentiaalisessa vapinassa ei vapiinan lisäksi ole muita liikehäiriöitä. Vapina on laadultaan aktiovapinaa eli ilmenee aktiivisen lihastyön aikana joko potilaan pitäessä raajojaan määrättyssä asennossa painovoimaa vastaan tai liikkeen aikana. Essentiaalisen vapiinan paras hoito on ei-selektiivinen beetasalpaaja, jolla ei ole sisäistä sympatomimeettistä vaikutusta. Kyseeseen tulevat propranololi, sotaloli ja timololi. Myös muissa vapinasairauksissa vapina on aktiovapinaa ja poikkeaa siten Parkinsonin taudin lepovapinasta.

Vaikka oireiden alkuvaiheessa diagnostiset kriteerit täyttyisivätkin, tulee diagnoosi aina asettaa seurannan varaan, ja potilaan seurannassa tulee kiinnittää huomiota sairauden kehittymiseen ja tarvittaessa arvioida diagnoosia uudelleen.

5 PARKINSONIN TAUDIN LÄÄKKEET

5.1 Yleistä

Joulukuun lopussa kaupan olleet Parkinsonin taudin lääkkeet hintoineen on esitelty taulukossa 4.

5.2 Antikolinergiset aineet

5.2.1 Biperideeni

Biperideeni on muskariinityyppisten kolinergisten reseptorien antagonistiksi. Antikolinergit tasapainottavat striatumissa asetyylikoliinin ja dopamiinin välisiä vaikutuksia. Biperideeni imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan noin 0,5–2 tunnin kuluessa lääkkeen otosta. Biperideenin oraallinen hyötyosuus on n. 30 %. Lääkeaine eliminoituu pääosin metaboloitumalla, ja metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteeseen. Biperideenin eliminaation puoliintumisaika on 18–24 tuntia.

Antikolinergien tavallisimmat perifeeriset haittavaikutukset ovat suun kuivuminen ja akkommodaatiohäiriöt. Oireita ilmenee ennen kaikkea hoidon alussa, ja ne vähenevät hoidon jatkussa. Myös ummetusta, takykardiaa ja hypotensiota voi esiintyä. Erityisesti ikääntyneillä potilailla voi olla muisti- ja näköhäiriöitä, sekavuutta ja hallusinaatioita. Antikolinergit ovat vasta-aiheisia ahdaskulmaglaukoomassa. Prostatahypertrofiapotilailla voi esiintyä virtsaamisvaikeuksia ja joskus virtsaumpia. Antikolinergit tulee aina lopettaa asteittain, myös potilailla, joilla ei ole saatu hoitovastetta.

5.3 Levodopa ja dopadekarboksylaasin estäjät

Levodopa on aminohappo, joka pääsee veriaivoesteeseen läpi aivoihin ja muuttuu entsyymaattisesti dopamiiniksi. Levodopa hajoaa suolistossa aromaattisen aminohappodekarboksylaasin (AADK) vaikutuksesta pääosin dopamiiniksi, joka aiheuttaa verenpaineen laskua ja vatsavaivoja. Levodopa käytetäänkin nykyisin AADK:n estäjien – benseratsidin tai karbidopan – kanssa, jolloin levodopan kerta-annoksia ja haittavaikutuksia voidaan vähentää. Levodopa/AADK-estäjää käytettäessä levodopan hyötyosuus ei ole kuitenkaan täydellinen, sillä osa levodopasta metaboloituu jo suolessa katekoli-O-metyylitransferaasin vaikutuksesta 3-O-metyylidopaksi, jolla ei ole terapeuttista vaikutusta Parkinsonin taudissa. Käytettäessä COMT-estäjää levodopan ja AADK:n estäjän kanssa voidaan levodopan hyötyosuutta parantaa ja pidentää sen eliminaation puoliintumisaikaa.

Levodopa imeytyy nopeasti. Huippupitoisuudet plasmassa todetaan käytettäessä tavanomaisia valmisteita n. tunnin kuluttua ja liukenevaa tablettia käytettäessä hieman nopeammin. Depotvalmisteista imeytyminen on hitaampaa, ja huippupitoisuus saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Levodopa imeytyy ohutsuolen alkuosassa aktiivisen (neutraalien aminohappojen) kuljetusmekanismin avulla. Imeytyminen vaihtelee huomattavasti potilaasta toiseen ja myös samalla potilaalla annoskerrasta toiseen. Proteiinipitoinen ateria ja antikolinergiset lääkkeet hidastavat ja myös vähentävät imeytymistä. Imeytymisen parantamiseksi levodopa kannattaa ottaa 30 min ennen ateriaa.

Taulukko 4. Kaupan olevat Parkinsonin taudin lääkkeet.

Lääkeryhmä	Lääkeaine	Valmistenimi	Vahvuus			
Antikolinergit	Biperideeni	AKINETON	2 mg			
		IPSATOL	2 mg			
Levodopayhdistelmät	Levodopa ja benseratsidi	AKTIPAR	100 mg	25 mg		
			100 mg	25 mg		
			200 mg	50 mg		
		MADOPAR	100 mg	25 mg		
			100 mg	25 mg		
			200 mg	50 mg		
		MADOPAR QUICK	100 mg	25 mg		
			Levodopa ja karbidopa	KARDOPAL	100 mg	25 mg
					200 mg	50 mg
		250 mg			25 mg	
		KARDOPAL MITE	100 mg	10 mg		
			SINEMET	50 mg	12,5 mg	
				100 mg	10 mg	
		100 mg		25 mg		
		250 mg		25 mg		
SINEMET DEPOT	200 mg	50 mg				
	SINEMET	100 mg	25 mg			
		200 mg	50 mg			
	SINEMET DEPOT	200 mg	50 mg			
Adamantaanijohdokset	Amantadiini	ATARIN	100 mg			
Dopamiiniagonistit	Bromokriptiini	PARLODEL	2,5 mg			
			5 mg			
			10 mg			
	Pergolidi	PERMAX	50 mikrog			
			250 mikrog			
1 mg						
Kabergoliini	CABASER	1 mg				
		2 mg				
Pramipeksoli	SIFROL	88 mikrog (0,125 mg)				
		0,18 mg (0,25 mg)				
		0,7 mg (1 mg)				
MAO-B:n estäjät	Selegiliini	ELDEPRYL	2 mg/ml			
			5 mg			
			10 mg			
		SELEGILIN ALPHARMA	5 mg			
		SELEGILIN GENERICS	5 mg			
10 mg						
COMT-estäjät	Entakaponi	COMTESS	200 mg			

* Tavanomainen ylläpitoannos mg/vrk ** Vähittäishinta, joka on laskettu edullisimman mg-hinnan mukaan

Lääkemuoto	Myyntiluvan haltija	Annos*	Hinta ** ~ mk	Hinta ** euro
tabletti	Knoll	6 mg	1,48	0,25
tabletti	Orion	6 mg	1,62	0,27
kapseli	Roche	400–800 mg	5,95–11,89	1,00–2,00
depotkapseli	Roche	levodopaa	8,76–17,52	1,47–2,95
kapseli	Roche		5,21–10,42	0,88–1,75
tabletti	Roche		5,81–11,61	0,98–1,95
depotkapseli	Roche		8,76–17,52	1,47–2,95
tabletti	Roche		5,13–10,26	0,86–1,73
liukeneva tabletti	Roche		6,83–13,66	1,15–2,30
tabletti	Orion	400–800 mg	9,46–18,92	1,59–3,18
depottabletti	Orion	levodopaa	6,99–13,97	1,18–2,35
tabletti	Orion		4,73–9,45	0,79–1,59
tabletti	Orion		5,05–10,11	0,85–1,70
tabletti	MSD		10,63–21,26	1,79–3,58
tabletti	MSD		5,12–10,23	0,86–1,72
tabletti	MSD		9,21–18,42	1,55–3,10
tabletti	MSD		4,60–9,20	0,77–1,55
depottabletti	MSD		6,63–13,26	1,12–2,23
tabletti	Paranova		8,75–17,50	1,47–2,94
depottabletti	Paranova		6,30–12,60	1,06–2,12
depottabletti	Net Pharma		6,30–12,60	1,06–2,12
tabletti	Leiras	200 mg	1,47	0,25
tabletti	Novartis	10–40 mg	11,31–45,26	1,90–7,61
kapseli	Novartis		10,61–42,42	1,78–7,14
kapseli	Novartis		10,14–40,54	1,70–6,82
tabletti	Lilly	2–3 mg	34,73–52,10	5,84–8,76
tabletti			27,03–40,55	4,55–6,82
tabletti			20,91–31,37	3,52–5,28
tabletti	Pharmacia	2–3 mg	20,06–30,09	3,37–5,06
tabletti			17,13–25,70	2,88–4,32
tabletti	Boehringer	3,3 mg (4,5 mg)	112,62	18,95
tabletti			95,45	16,05
tabletti			85,73	14,42
mikstuura	Orion	5–10 mg	4,74–9,48	0,80–1,59
tabletti	Orion		2,64–5,27	0,44–0,89
tabletti	Orion		2,56–5,11	0,43–0,86
tabletti	Alpharma		2,36–4,72	0,40–0,79
tabletti	Alpharma		2,30–4,60	0,39–0,77
tabletti	Gerard		2,33–4,66	0,39–0,78
tabletti	Gerard		2,27–4,54	0,38–0,76
tabletti	Orion	800–1400 mg	30,76–53,83	5,17–9,05

Hoidon alussa lääkkeen aiheuttamaa pahoinvointia voidaan vähentää ottamalla levodopa kevyen aterian kera. Levodopa jakautuu nopeasti tasaisesti koko elimistöön. Se eliminoituu metaboloitumalla, ja eliminaation puoliintumisaika on 1–2 tuntia.

Levodopan veriaivoesteen läpäisy tapahtuu myös aktiivisen kuljetusjärjestelmän avulla. Ravinnon proteiineista vapautuvat aminohapot kilpailevat kuljetuksesta ja voivat vähentää levodopan pääsyä aivoihin ja heikentää sen tehoa. Tällä on merkitystä lähinnä pitkään Parkinsonin tautia sairastaneille potilaille. Runsaasti proteiineja sisältävä ateria voi heillä heikentää levodopan tehoa.

Levodopahoidon alkuvaiheessa tavallisimmat haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja ortostaattinen hypotonia. Ikääntyneillä voi esiintyä myös sekavuutta ja hallusinaatioita. Pitkäaikahoidon komplikaatioita käsitellään luvussa 6.3.

5.4 Amantadiini

Amantadiinin vaikutusmekanismeina ovat dopamiinin synteesin ja vapautumisen edistäminen sekä dopamiinin takaisinoton esto. Amantadiini on myös glutamaattiantagonisti.

Amantadiinin huippupitoisuudet plasmassa todetaan 2–8 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Amantadiini eliminoituu erittymällä munuaisten kautta ilman metaboliaa. Eliminaation puoliintumisaika on n. 8–12 tuntia nuorilla aikuisilla ja ikääntyneillä puolta pitempi. Munuaisten vajaatoiminta hidastaa amantadiinin eliminaatiota, ja annosta tulee pienentää.

Amantadiinin tavallisimmat haittavaikutukset ovat nilkkojen turvotus ja livedo reticularis, jotka ilmenevät usein samanaikaisesti. Oireet helpottuvat amantadiiniannosta pienennettäessä. Amantadiini voi aiheuttaa myös antikolinergien kaltaisia haittoja, kuten suun kuivumista ja virtsaretentiota.

5.5 Dopamiiniagonistit

Aivoissa on kaksi dopamiinireseptori-perhettä, D₁-reseptorit, joihin kuuluvat D₁- ja D₅-reseptorit, ja D₂-reseptorit, joihin kuuluvat D₂-, D₃- ja D₄-reseptorit. Näiden reseptorien jakauma aivoissa ja niiden vaikutukset adenyylisyklaasin toimintaan ovat erilaiset. Striatumissa D₂-reseptorit välittävät ns. epäsuoran radan inhibitiota ja D₁-reseptorit ns. suoran radan stimulaatiota (ks. kuva 5 sivulla 12). D₃-reseptorit sijaitsevat pääosin nucleus accumbensissa ja hypotalamuksessa. D₂-reseptoreita on myös presynaptisesti, ja näiden autoreseptorien stimulaatio vähentää dopamiinin synteesiä ja vapautumista.

Kaikki dopamiiniagonistit stimuloivat D₂-reseptoreita, mutta vaikutukset D₁- ja D₃- sekä non-dopaminergisiin reseptoreihin vaihtelevat (taulukko 5). Ne helpottavat Parkinsonin taudin keskeisiä oireita, vapinaa, hidasliikkeisyyttä ja lihasjäykkyyttä. Terapeuttisten vaikutusten kannalta tärkein on D₂-reseptorivaikutus. Teoreettisesti myös samanaikainen D₁-reseptoristimulaatio on edullinen.

Koska dopamiiniagonistit vähentävät aivoissa dopamiinin synteesiä ja vapautumista, ne voivat pienentää dopamiinin aiheuttamaa oksidatiivista stressiä. Lisäksi ne näyttävät olevan

Taulukko 5. Dopamiiniagonistien ominaisuuksia.

Reseptorit	Bromokriptiini D_2	Kabergoliini D_2, D_1	Pergolidi D_2, D_1	Pramipeksoli D_3, D_1
Eliminaation puoliintumisaika	3–8 tuntia	68 tuntia	15–42 tuntia	8–12 tuntia
Eliminaatio-reitti	Metabolialla maksassa, metaboliittien erityys pääosin sappeen	Metabolialla maksassa, metaboliittien erityys virtsaan ja sappeen	Metabolialla maksassa, metaboliittien erityys virtsaan ja sappeen	Pääosin muuttumattomana munuaisten kautta
Aloitussannos	1,25 mg x 1/yrk	0,5 mg x 1/yrk	0,05 mg x 1/yrk	0,088 mg x 3/yrk (suolana 0,125 mg x 3/yrk)
Ylläpitoannos	10–40 mg/yrk	0,5–6 mg/yrk	1–4 mg/yrk	0,7–3,3 mg/yrk (suolana 1–4,5 mg/yrk)

antioksidantteja. Dopamiiniagonistit ovat pitkävaikutteisempia kuin levodopa, ja ne saavat aikaan tasaisemman dopamiinireseptorien stimulaation. Onkin esitetty, että näiden ominaisuuksien takia dopamiiniagonistit voisivat olla neuroprotektiivisiä. Kemiallisesti bromokriptiini, kabergoliini ja pergolidi ovat *ergot*-johdoksia, pramipeksoli ja ropiniroli ovat *non-ergot*-rakenneisiä. Dopamiiniagonisteilla on myös farmakokineettisiä eroja.

5.5.1 Bromokriptiini

Bromokriptiini on D_2 -reseptoriagonisti, mutta sillä on heikko D_1 -reseptorin antagonistivaikutus. Bromokriptiinin oraalinen hyötyosuus on vain n. 6 %, mikä johtuu huonosta imeytymisestä ja runsaasta ensikierron metaboliasta. Ruoka hidastaa bromokriptiinin imeytymistä. Eliminaatio tapahtuu metaboloitumalla.

5.5.2 Kabergoliini

Kabergoliini imeytyy nopeasti, ja huippitoisuudet plasmassa todetaan 1–2 tuntia lääkkeen oton jälkeen.

Ruoka ei hidasta imeytymistä. Eliminaatio tapahtuu metaboloitumalla maksassa, ja metaboliitit erittyvät pääosin ulosteeseen. Kabergoliini ei vaikuta levodopan pitoisuuksiin plasmassa.

5.5.3 Pergolidi

Pergolidi on sekä D_2 - että D_1 -reseptorien agonisti, joskin D_1 -vaikutus on heikohko. Sillä on myös vähäistä vaikutusta D_3 -reseptoreihin. Pergolidin oraalinen hyötyosuus on > 60 %. Se eliminoituu metaboloitumalla maksassa, ja metaboliitit erittyvät sekä sappeen että virtsaan.

5.5.4 Pramipeksoli

Pramipeksoli sitoutuu vahvimmin D_3 -reseptoreihin, ja sillä on myös heikko D_1 -agonistivaikutus. Pramipeksoli imeytyy nopeasti ja sen oraalinen hyötyosuus on n. 90 %. Noin 90 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Pramipeksolin eliminoituminen hidastuu munuaisten vajaatoiminnassa.

5.5.5 Ropiniroli

Ropiniroli stimuloi D₂-tyyppisiä reseptoreita, suurin affiniteetti sillä on D₃-alatyypisiin. Sen oraalinen hyötyosuus on n. 50 %. Ruokailu hidastaa ropinirolin imeytymistä ja pienentää huippupitoisuuksia. Ropiniroli metaboloituu runsaasti maksassa, vain n. 1–2 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboloituminen tapahtuu pääosin CYP1A2-entsyymin katalysoimana. Siprofloksasiini hidastaa ropinirolin eliminaatiota. Ropiniroli ei vaikuta levodopan pitoisuuksiin plasmassa. Ropinirolilla ei ole myyntilupaa Suomessa.

5.5.6 Dopamiiniagonistien haittavaikutuksista

Eri dopamiiniagonistien haittavaikutukset ovat pääosin samankaltaiset ja liittyvät dopaminergisiin vaikutuksiin. Käytettäessä dopamiiniagonistia yksinään sen siedettävyys on parempi kuin yhdessä levodopan kanssa. Tavallisimmat dopamiiniagonistien haitat ovat ortostaattinen hypotensio, pahoinvointi, huimaus, uneliaisuus, unettomuus, ummetus ja heikotus. Usein nämä haitat esiintyvät hoidon alussa ja ovat väistyviä. Yhdessä levodopan kanssa dopamiiniagonistit voivat aiheuttaa dyskinesioiden ilmaantumisen tai pahenemisen, hallusinaatioita ja sekavuutta. Tällöin on yleensä syytä pienentää levodopan annosta.

Ergot-johdokset (bromokriptiini, kabergoliini ja pergolidi) voivat aiheuttaa n. 2–5 %:lle potilaista keuhkopussin tulehdusmuutoksia, pleura- tai keuhkofibroosia (oireistoon liittyy myös laskon ja CRP:n nousu) ja retroperitoneaalifibroosia. *Non-ergot*-johdoksilla (pramipeksoli ja ropiniroli) ei ole havaittu

näitä löydöksiä. Ne sopivat myös sellaisen potilaan jatkohoitoon, joka on saanut ergot-pleuriitin. Muutoin eri dopamiiniagonistien siedettävyudessa ei näytä olevan eroja, mutta keskinäisiä vertailuja on tosin tehty vain bromokriptiiniin. Hoidon keskeyttämiseen johtavat haitat ovat yhtä yleisiä kabergoliinilla, pramipeksolilla, ropinirolilla ja levodopalla Parkinsonin taudin varhaisvaiheessa, mutta dopamiiniagonistit aiheuttavat levodopaa enemmän uneliaisuutta ja hallusinaatioita.

5.6 Monoamiinioksidaasi-B:n estäjät

5.6.1 Selegiliini

Selegiliini on irreversiibeli monoamiinioksidaasi-B-entsyymin (MAO-B) estäjä. Se tehostaa levodopan vaikutuksia hidastamalla aivoissa dopamiinin hajoamista. Selegiliini imeytyy nopeasti, huippupitoisuus saavutetaan noin 1/2 tunnissa. Eliminoituminen tapahtuu metaboloitumalla, ja eliminaation puoliintumisaika on n. 1,5 tuntia. Selegiliinin hyötyosuus on vain noin 10 %, mikä johtuu huomattavasta ensikierron metaboliasta. Selegiliini sitoutuu 75–85-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääosin albumiiniin. Se metaboloituu pääosin maksassa desmetyyliselegiliiniksi ja l-metamfetamiiniksi (joka metaboloituu edelleen l-amfetamiiniksi). Desmetyyliselegiliini on myös MAO-B:n estäjä. Selegiliinin biologisen vaikutuksen kesto on pitkä. Verihiutaleiden MAO-B-aktiivisuus palautuu n. 2 viikon kuluessa.

Selegiliinin siedettävyys sellaisenaan on hyvä. Unettomuutta, pahoinvointia ja rytmihäiriötuntemuksia voi esiintyä. Käytettäessä selegiliiniä levodopan kanssa dopaminergiset vaikutukset

vahvistuvat. Tavallisimmat oireet ovat dyskinesiat, pahoinvointi, suun kuivuminen, huimaus ja hypotensio. Myös unihäiriöitä, hallusinaatioita ja sekavuutta voi esiintyä.

5.7 COMT-entsyymin estäjät

5.7.1 Entakaponi

Entakaponi on spesifinen ja reversiibeli katekoli-*O*-metyylitransferaasin estäjä, joka vaikuttaa perifeerisissä kudoksissa, ennen kaikkea suolistossa. Sillä ei ole itsellään vaikutusta Parkinsonin taudin oireisiin, vaan sen vaikutus perustuu levodopan kinetiikan muutokseen. Se vahvistaa levodopan vaikutuksia parantamalla sen hyötyosuutta hidastamalla eliminaatiota. Entakaponin farmakokinetiikka on lineaarinen. Sen hyötyosuus suun kautta otettuna on 30–46 %. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 40–75 minuutin kuluessa. Entakaponi eliminoituu metaboloitumalla, ilmeisimmin pääosin (arviolta 80–90 %) erittymällä sapen kautta ulosteeseen. Eliminaation alkuvaiheen puoliintumisaika on noin 25 min, ja loppuvaiheen puoliintumisaika noin 1,5–3,5 tuntia. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakaponin farmakokinetiikkaan, mutta metabolia hidastuu jo lievässä ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa.

Entakaponin yleisimmät haitat ovat dyskinesiat tai dyskinesioiden keston piteneminen, pahoinvointi, ripuli, vatsakivut, suun kuivuminen sekä virtsan värin muutos. Virtsan värin muutos on harmiton, lääkeaineen väriin liittyvä haitta. Entakaponihoidon yhteydessä on raportoitu maksaentsyymien nousua ja yksittäisiä hepatiittitapauksia.

Entakaponi voi estää katekoliryhmiä sisältävien lääkeaineiden metaboliaa. Se

saattaa voimistaa esim. samanaikaisesti infuusiona annetun adrenaliinin tai isoprenaliinin hemodynaamisia vaikutuksia, joskaan näiden lääkeaineiden eliminaatiossa ei todettu muutoksia. Entakaponin annos tulee harkita tarkkaan potilailla, joita hoidetaan noradrenaliinilla, dopamiinilla, dobutamiinilla, alfametyyliidopalla ja apomorfiinilla. Samanaikainen entakaponin ja selegiliinin anto ei vaikuta plasman katekoliaaineiden pitoisuuksiin, jos selegiliinin vuorokausiannos on enintään 10 mg.

5.7.2 Tolkaponi

Tolkaponi on spesifinen ja reversiibeli COMT-entsyymin estäjä, joka läpäisee veriaivoesteen. Se imeytyy nopeasti, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2,5 tunnissa. Tolkaponi eliminoituu metaboloitumalla, ja sen eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Tolkaponin farmakokinetiikka on samanlainen sekä nuorilla aikuisilla että ikääntyneillä henkilöillä. Tolkaponi hidastanee COMT:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden, myös karbidopan ja benseratsidin eliminaatiota.

Tolkaponihoitoon liittyvät yleisimmät haittavaikutukset ovat dyskinesiat, pahoinvointi, lihaskrampit, hallusinaatiot ja posturaalinen hypotensio, jotka liittyvät dopaminergisten vaikutusten vahvistumiseen. Tavallisin hoidon keskeytyksen syy on ripuli. Tolkaponihoitoihin liittyneiden maksavauriotapausten takia lääkkeellä ei tällä hetkellä ole myyntilupaa EU:ssa. Tolkaponilla on myyntilupa USA:ssa ja Sveitsissä.

5.8 Interaktiot

Olellisimmat yhteisvaikutukset on koottu taulukkoon 6.

Taulukko 6. **Tavallisimpia interaktioita.**

Lääkeaine	Yhteisvaikutuksen aiheuttava lääke	Yhteisvaikutuksen seuraus	Kliininen merkitys
Levodopa	Rautavalmisteet, antasidit	Levodopan imeytymisen väheneminen	Levodopan vaikutuksen heikkeneminen Kyseiset lääkkeet ja levodopa annettava erikseen (ainakin 2 tunnin väli)
	Antikolinergiset lääkkeet	Levodopan imeytymisen hidastuminen	Levodopan vaikutuksen viivästyminen/heikkeneminen
	Psykoosilääkkeet, proklooriperatsiini, metoklopramidi	Parkinsonin taudin oireiden paheneminen	Kyseiset lääkkeet ovat dopamiiniantagonisteja. Niiden käyttöä Parkinson-potilailla ei suositeta
	Pramipeksoli	Levodopapitoisuuden suureneminen naisilla	Kliininen merkitys epävarma Levodopan haittojen lisääntyminen mahdollista
Selegiliini	Petidiini	Sekavuus, kouristukset	Yhteiskäyttö vasta-aiheinen
	Serotoniinin takaisinoton estäjät	Serotoniinioireyhtymän riski (erittäin harvinainen)	Yhteiskäyttö mahdollista, varovaisuutta noudatettava
	Moklobemidi (MAO-A-estäjä)	Tyramiiniherkkyyden lisääntyminen	Noudatettava niukasti tyramiinia sisältävää dieettiä
Amantadiini	Hydroklooritiatsiditriamtereeni	Eliminaation hidastuminen	Amantadiinin haittojen ilmaantuminen/paheneminen
Pramipeksoli	Simetidiini (mahdollisesti myös digoksiini, diltiazemi, kinidiini)	Pramipeksolin eliminaation hidastuminen	Kliininen merkitys epäselvä Pramipeksolin haittojen ilmaantuminen mahdollista
Entakaponi	Katekolirakenteiset lääkkeet (mm. adrenaliini, noradrenaliini, dopamiini, dobutamiini)	Entakaponi voi hidastaa katekolirakenteisten lääkkeiden eliminaatiota	Entakaponia annettava varoen kyseisten lääkkeiden kanssa
	Apomorfiini	Apomorfiinin eliminaatio voi hidastua (eliminoituu COMT-entsyymien kautta)	Apomorfiinia käytettävä varoen entakaponin kanssa
	Varfariini	Antikoagulanttivaikutus voi hieman voimistua	Varfariinipotilaalle entakaponia aloitettaessa suositetaan INR-kontrollia
Bromokriptiini, pergolidi, kabergoliini	Erytromysiini	Dopamiiniagonistin eliminaation hidastuminen	Dopamiiniagonistin haittojen lisääntyminen mahdollista

6 LÄÄKEHOITO

6.1 Lääkehoidon perusteita

Parkinsonin taudin lääkehoito perustuu ensisijaisesti tyvitumakkeiden dopamiinipuutoksen korjaamiseen. Dopamiinitoimintaa voidaan vahvistaa useilla eri lääkkeillä. Levodopa on dopamiinin esiaste ja tehokkain Parkinsonin taudin lääke. Dopamiiniagonistit vaikuttavat suoraan postsynaptisiin dopamiinireseptoreihin. Selegiliini hidastaa aivoissa dopamiinin metaboli-aa ja lisää sen vaikutuksia. Yksinään käytettynä selegiliinin oireita lievittävä vaikutus on hyvin vähäinen, mutta se vahvistaa samanaikaisesti annetun levodopan tehoa. Entakaponi vaikuttaa välillisesti: se parantaa samanaikaisesti annetun levodopan hyötyosuutta ja hidastaa sen eliminaatiota, jolloin levodopan vaikutukset voimistuvat. Parkinsonin taudin oireisiin voidaan vaikuttaa myös vähentämällä striatumin kolinergistä ylitöimintää antikolinergillä.

Millään tällä hetkellä käytössä olevalla lääkkeellä ei ole voitu osoittaa olevan sairauden kulkua estävää tai pysäyttävää vaikutusta.

Toiminnallisen haitan arviointi

Lääkehoidon tarvetta ja lääkevalintoja pohdittaessa tärkeintä on toiminnallisen haitan arviointi (taulukko 7 ja kuva 6). Jos potilaan oireet eivät aiheuta hänelle toiminnallista haittaa, ei oireita lievittävää lääkitystä yleensä tarvita. Nuorilla potilailla (< 60 v) voidaan kuitenkin aloittaa selegiliini. Selegiliinillä suoritettujen tutkimusten mukaan sen avulla voidaan siirtää tehokkaampien lääkkeiden (levodopa tai dopamiiniagonisti) aloittamista keskimäärin 6–12 kuukautta.

Vapina

Lääkevalinnat lepo- ja toimintavapinaan ja toisaalta hypokinesian ja rigiditeetin hoitoon ovat osin erilaiset. Lepovapinan yksinään aiheuttama toiminnallinen haitta voi olla vähäinenkin, mutta usein kuitenkin hienomotoriikka ja esim. toistoliikkeiden nopeus hidastuvat. Lisäksi vapinaa voi ilmetä myös liikesuorituksissa, mikä edelleen heikentää käden/käsien näppäryyttä. Nuorilla potilailla haittaavaan vapinaan voidaan käyttää dopamiiniagonisteja tai mahdollisesti antikolinergejä. Antikolinergit helpottavat oireita vain n. 30–50 %:lla potilaita, ja vaste näkyy usein vasta viikkojen kuluessa. Hypokinesiaan ei antikolinergeillä ole vaikutusta. Ikään-tyneillä (> 70 v) voidaan haittaavaan vapinaan aloittaa suoraan levodopa.

Hidasliikkeisyys ja lihasjäykkyys

Kun hypokinesia ja rigiditeetti alkavat vaikeuttaa kävelyä ja ryhtiä tai hidastaa merkittävästi käden/käsien näppä-

Taulukko 7. Lääkehoidon tarpeen arviointiin vaikuttavia kysymyksiä.

Ovatko oireet dominantilla vai ei-dominantilla puolella?

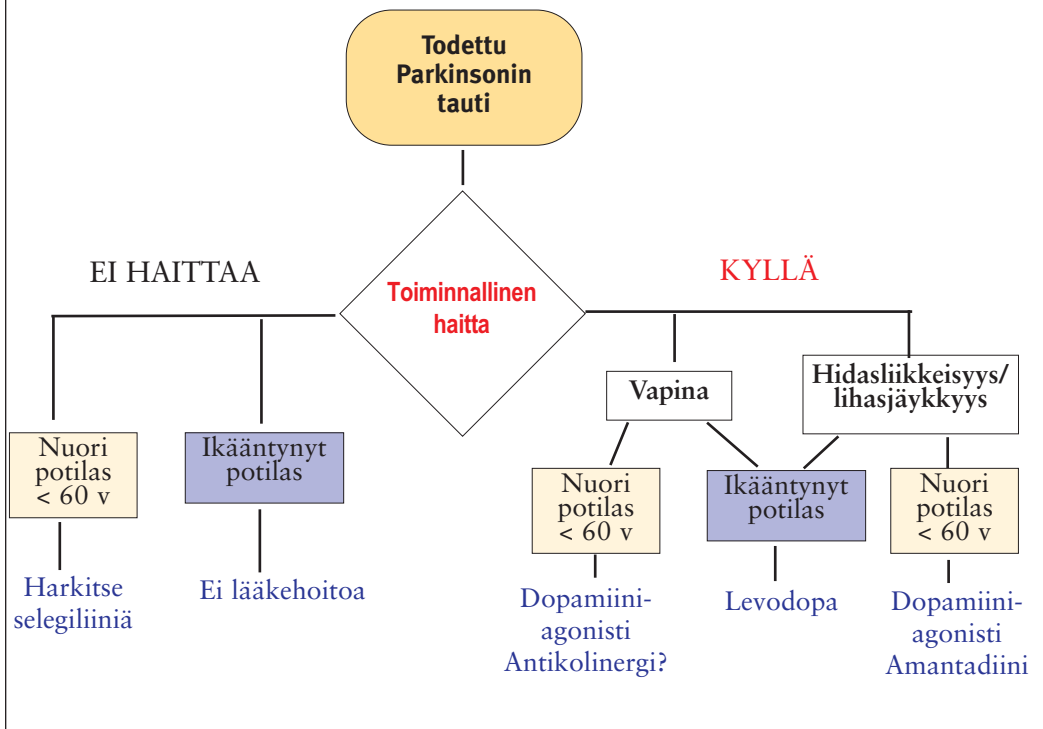
Onko potilas työssä, ja miten oireet vaikuttavat työkykyisyyteen?

Millaisia oireet ovat (vapina vs. hypokinesia/rigiditeetti)?

Onko potilaalla muita sairauksia (erityisesti muistihäiriöt/dementia)?

Mitä potilas toivoo tai odottaa hoidolta?

Kuva 6. Parkinsonin taudin lääkityksen valinta.



ryyttä (mm. ruokailu, pukeutuminen, kirjoittaminen), on aika aloittaa tehokas dopamiinitoimintaa vahvistava lääke, levodopa tai dopamiiniagonisti. Levodopahoidon aloittamista pyritään kuitenkin siirtämään varsinkin nuorilla potilailla, jotta hoidon pitkäaikaiskomplikaatiota (luku 6.3) voitaisiin viivästyttää. Nuorille potilaille (< 60 v) suositellaan ensisijaislääkkeeksi dopamiiniagonisteja. Niiden teho on heikompi kuin levodopan, mutta monet potilaat saavat riittävän avun näistä lääkkeistä 6–18 kuukauden ajaksi, osa jopa pitkempään. Tutkimusten mukaan n. 20 % potilaista tulee toimeen dopamiiniagonistilla jopa viisi vuotta. Jos asianmukaisella dopamiiniagonistianoksella ei saavuteta riittävää vastetta, lisätään lääkitykseen levodopa. Dopamiiniagonistia kannattaa jatkaa

samanaikaisesti, koska tällöin riittävät pienemmät levodopa-annokset kuin käytettäessä levodopaa yksin. Jos selegiliinin ohelle aloitetaan dopamiiniagonisti, voidaan harkita selegiliinin lopettamista.

Nuorille potilaille amantadiini on vaihtoehto dopamiiniagonisteille varhaisvaiheen lievien oireiden hoidossa. Amantadiinin vaikutus on kuitenkin joskus ohimenevä, ja teho heikkenee usein 6–12 kuukauden kuluessa, jolloin se lääkehoito kannattaa lopettaa.

Levodopa aloitetaan ensimmäisenä lääkkeenä tavallisimmin ikäätyneillä (> 70 v) potilailla. Se helpottaa Parkinsonin taudin oireita lähes kaikilla potilailla. Raajaoireet paranevat enemmän kuin aksiaaliset, kuten ryh-

ti, asennon korjausheijasteet tai dysartria ja dysfagia. Levodopa auttaa vapinaan n. 50 %:lla potilaista. Alkuvaiheen haittojen minimoimiseksi levodopa aloitetaan pienillä annoksilla (esim. 50–150 mg/vrk), ja lääke otetaan aterian yhteydessä, myöhemmin mieluiten noin 30–45 min ennen ateriaa. Levodopan maksimaalinen vaikutus kehittyy hitaasti, useiden viikkojen kuluessa. Annosta nostetaan hitaasti tasolle 300–400 mg/vrk, 3–4 annoksena (depotvalmisteita käytettäessä 2–3 annosta/vrk). Jos näiden annosten teho ei ole riittävä, nostetaan annosta 600–800 mg:aan. Mikäli tämän jälkeenkään ei saada hoitovastetta, ainakin nuorille potilaille kannattaa aloittaa samanaikainen dopamiiniagonistihoido. Jos suurillakaan levodopa-annoksilla ei saada hoitovastetta, tulee Parkinsonin taudin diagnoosi arvioida uudelleen. Levodopahoido voidaan aloittaa joko tavanomaisilla tai depotvalmisteilla. Näiden lääkemuuotojen välillä ei ole eroja tehossa tai siedettävyydessä. Pitkäaikaisseurantatutkimuksien mukaan depotvalmisteet eivät vähennä myöhemmin ilmaantuvien motoristen haittojen vaaraa.

Jos selegiliiniä käyttävälle potilaalle aloitetaan levodopa, tullaan toimeen tavanomaista pienemmillä levodopa-annoksilla. Suppeahkojen tutkimusten mukaan selegiliini saattaa viivästyttää levodopahoidon komplikaatioiden ilmaantumista.

Yleinen periaate Parkinsonin taudin lääkehoidossa on, että hoito aloitetaan yhdellä lääkkeellä, jonka annosta nostetaan hitaasti haittojen minimoimiseksi. Lääkkeen annosta nostetaan, kunnes riittävä hoitovaste saavutetaan, eli kunkin lääkkeen koko hyöty on pyrittävä käyttämään hyväksi, ennen kuin toinen lääke lisätään hoitoon.

6.2 Diagnostiikan ja hoidon järjestäminen

Parkinsonin taudin diagnosointi, lääkehoidon tarpeen arviointi ja hoitovainnat kuuluvat erikoissairaanhoidoon.

Kelan sääntöjen mukaan diagnoosin ja lääkehoidon tarvearvion tulee perustua sairaalatutkimuksiin tai alan erikoislääkärin suorittamiin tutkimuksiin (lääkärinlausunto B).

Perusterveydenhuollossa voidaan erottaa tiettyjä muita sairauksia tai oireyhtymiä Parkinsonin taudista. Tällaisia tilanteita ovat mm. essentiaalinen vapinan diagnoosi ja hoitokokeilut sekä provosoivien lääkkeiden lopetus tai vaihto epäiltäessä lääkkeiden aiheuttamaa parkinsonismia. Jos kyseessä on vanhainkodin tai terveyskeskuksen vuodeosaston pitkäaikaispotilas, jolla on tyypilliset Parkinsonin taudin oireet ja löydökset, voidaan hoito aloittaa harkinnan mukaan perusterveydenhuollossa. Näin voidaan tarvittaessa menetellä myös hoidettaessa kotona asuvia iäkkäitä potilaita, joiden oireet haittaavat huomattavasti kotona selviytymistä. Samoin on syytä menetellä, jos paikallisten olosuhteiden vuoksi pääsy neurologin vastaanotolle kestää pitkään (potilaat ohjataan kuitenkin neurologiseen konsultaatioon).

Parkinsonin taudin etenevän luonteen ja sairauteen liittyvien monien liitännäisoireiden takia myös potilaan jatkoseuranta kuuluu pääsääntöisesti erikoissairaanhoidolle. Potilaat, joiden sairaus on lieväasteinen ja hitaasti etenevä ja joilla lääkehoidolla saavutetaan hyvä vaste, voivat siirtyä joskin aikaa perusterveydenhuollon seurantaan. Kun hoidon teho vähenee ja alkaa esiintyä esim. päivittäisiä motorisen tilan vaihteluita, dyskinesioita,

haittaavia autonomisia tai kognitiivisia häiriöitä, potilas tulisi lähettää uudelleen neurologin hoitoon. Potilaalle pyydetään tarvittaessa puhe-, toiminta- ja ravitsemusterapeutin konsultaatit. Pitkälle edenneessä taudissa, kun lääkehoidon teho on heikko ja siedettävyys huono, jatkuva laitoshoido on tarpeen. Tällöin hoitovastuu on perusterveydenhuollon tai geriatrian yksiköillä, ja neurologia konsultoidaan tarvittaessa.

Parkinsonin taudin erityispiirteiden vuoksi on tärkeää, että potilaan ja hänen omaistensa kanssa keskustellaan sairauden luonteesta ja sen hoidosta, kun diagnoosi on varmistunut. Terveystietäjän antama ohjaus, ensitietokurssit ja potilasyhdistystoimintaan rohkaisu auttavat potilasta ja omaisia sopeutumaan sairauteen.

6.3 Lääkehoidon pitkäaikaisongelmat

6.3.1 Motoristen tilanvaihteluiden syntymekanismit

Parkinsonin taudin varhaisvaiheessa lähes kaikki potilaat saavat avun oireita lievittävästä lääkityksestä. Sairausten edetessä substantia nigra dopaminergisten solujen määrä vähenee, ja samalla aivojen kyky varastoida dopamiinia heikkenee, minkä vuoksi levodopon vaikutusaika alkaa lyhentyä. Levodopan farmakokineettiset ominaisuudet (vaihteleva imeytyminen, nopea eliminaatio, huomattavat pitoisuusvaihtelut) johtavat siihen, että Parkinsonin taudin motorisissa oireissa alkaa ilmetä päivittäistä vaihtelua. Levodopa säilyttää sinänsä terapeuttiset vaikutuksensa, mutta annoksen suuruus ei määrää niinkään lääkevas-

teen astetta vaan sen keston. Myöhemmin alkaa osalla potilaista esiintyä huonosti ennakoitavia motorisen tilan vaihteluita (ns. *on-off*-ilmiöt), joilla ei ole selvää yhteyttä levodopa-annoksiin (taulukko 8). Tilanvaihteluiden ilmaantuminen riippuu osin itse tautiin liittyvistä tekijöistä, merkittävin on kuitenkin levodopahoidon pituus. Levodopahoidon pitkäaikaiskomplikaatiota alkaa kehittyä 2–5 vuoden kuluessa hoidon aloittamisesta. Tilanvaihteluja ilmaantuu aikaisemmin nuorille potilaille ja potilaille, joilla on voimakkaita oireita hoidon alkaessa (Hoehn ja Yahr 3–4).

Samalla kun potilaalle kehittyy edellä kuvattuja tilanvaihteluita, hänelle ilmaantuu hyvän lääkivaikutuksen aikana tahattomia liikkeitä, dyskinesioita. Sairausten alkuvaiheessa näitä ilmiöitä ei havaita. Dyskinesiat liittyvät mahdollisesti sykäksittäiseen post-synaptisten dopamiinireseptorien stimulaatioon ja/tai reseptoriherkkyyden muutoksiin.

Motoristen tilanvaihteluiden esiintyvyyden selvittämiseksi ja hoidon suunnittelemiseksi kannattaa käyttää potilaspäiväkirjaa (kuva 7).

6.4 Motoriset tilanvaihtelutyytit ja niiden hoito

6.4.1 Annoksesta riippuva tilanvaihtelu (*wearing off*)

Levodopahoitoon liittyvät tilanvaihtelut seuraavat aluksi levodopan annostusta. Ensimmäisenä merkinä on usein aamulla esiintyvä jäykkyys. Päiväaikaan potilas alkaa myös huomata levodopan vaikutuksen heikkenemistä annosvälin lopulla. Tällöin liikkumisen

Taulukko 8. Levodopahoitoon liittyviä termejä.

Termi	Selitys
Dopaminerginen	Dopamiinitoimintaa vahvistava, esim. levodopa ja dopamiiniagonistit
On-vaihe	Hyvä lääkevaikutus, jonka aikana potilaan Parkinsonin taudin oireet ovat vähäisimmillään. Lääke lievittää mm. liikkumisen hitautta ja parantaa käsiensä kömpelyyttä
Off-vaihe	Huono lääkevaikutus, jolloin Parkinsonin taudin oireet ovat lisääntyneet. Mm. liikkeellelähtö ja kävely voivat hidastua, kirjoittaminen ja syöminen vaikeutuvat. Off-vaihe voi ilmentyä asteittain hitaasti tai nopeasti sekunneissa – minuuteissa
Wearing off l. levodopan annoksesta riippuva tilanvaihtelu	Parkinsonin taudin oireiden vaihtelu, joka seuraa levodopan annostusta. Lääkkeen vaikutusaika lyhenee alle 4 tuntiin. Hyvä lääkevaikutus väistyy hitaasti tavallisimmin kymmenien minuuttien kuluessa. Lääkevaikutus palaa asteittain seuraavan lääkeannoksen ottamisen jälkeen
On-off-ilmiö	Parkinsonin taudin oireiden vaihtelu, joka tapahtuu nopeasti (sekunneissa – muutamissa minuuteissa) ja jolla ei ole selvää ajallista yhteyttä levodopan annostukseen. Huono lääkevaikutus voi kestää minuutteja tai tunteja, ja se väistyy nopeasti. Äkillisiä jähmettymisiä ei pidetä on-off-ilmiöinä

Kuva 7. Malli potilaspäiväkirjasta.

Pvm	Kellonaika	Lääkitys	Lääkkeen vaikutus				Tahattomia liikkeitä	Ateriointi	Muita huomioita
			Hyvä vaikutus	Osittainen vaikutus	Ei vaikutusta	Nukkumassa			
	5.00-6.00					X			
	6.00-7.00					X			
	7.00-8.00	XXXXX 100/25 1 tabletti klo 7.30			X				
	8.00-9.00			X			Aamupala klo 8.15		
	9.00-10.00		X				X	Lieviä tahattomia liikk., n.1/2 tuntia	
	10.00-11.00		X						
	11.00-12.00			X					
	12.00-13.00	XXXXX 100/25 1 tabl. klo 12.00			X				
	13.00-14.00		X				Lounas klo 13.00		
	14.00-15.00		X						
	15.00-16.00		X						
	16.00-17.00	XXXXX 100/25 1 tabl. klo 16.00		X					
	17.00-18.00		X						
	18.00-19.00								
	19.00-20.00								
	20.00-21.00								
	21.00-22.00								
	22.00-23.00								
	23.00-24.00								

vaikeutuminen, kömpelyyden tai vapi-
nan lisääntyminen tapahtuu hitaasti
minuuttien – kymmenien minuuttien
aikana. Levodopan vaikutusaika on
tällöin jo alle 4 tuntia ja sairauden
edetessä se lyhenee 2–3 tuntiin.

Kun nuorelle Parkinson-potilaalle ke-
hittyy tilanvaihteluita, hän useimmiten
jo käyttää levodopan ohella dopamiini-
agonistia ja/tai selegiliiniä, ikäänty-
nyt potilas saattaa olla pelkällä levo-
dopahoidolla. Ensimmäisenä toimen-
piteenä voidaan yrittää lisätä levo-
dopan annoksia, samalla yleensä
pienennetään kerta-annoksia, jotta
dyskinesioiden ilmaantumista/pa-
henemista voitaisiin välttää. Jos poti-
laalla on käytössä tavanomainen le-
vodopavalmiste, voidaan siirtyä de-
potvalmisteseen. Koska depotval-
misteen hyötyosuus on heikompi kuin
tavanomaisen valmisteen, voidaan
annosta joutua suurentamaan jopa 30
%. Jos edellä kuvatuilla toimilla ei
saada vastetta, voidaan levodopahoi-
toon liittää joku muu käytössä oleva
lääke, esim. dopamiiniagonisti,
COMT-estäjä tai selegiliini.

Entakaponi aloitetaan kiinteällä an-
noksella (200 mg kunkin levodopa-
annoksen kanssa), ja hoitovaste nä-
kyy muutaman päivän kuluessa. Enta-
kaponi pidentää levodopan lääkevai-
kutuksen kestoa ja vähentää myös
Parkinsonin taudin vaikeusastetta hy-
vän lääkevaikutuksen aikana. Entaka-
ponin vaikutukset tulevat esiin no-
peasti, usein jo ensimmäisinä hoito-
päivinä.

Dopamiiniagonistien annoksen titraa-
minen ja hoitovasteen arviointi vievät
viikkoja. Annos nostetaan asteittain,
kunnes saavutetaan riittävä lääkevas-
te. Dopamiiniagonistit pidentävät levo-

dopan vaikutusajan kestoa ja vähen-
tävät hyvän lääkevaikutuksen aikaista
Parkinsonin taudin oireistoa ja oirei-
den aiheuttamaa haittoja.

Selegiliini aloitetaan annoksella 5 mg
kerran vuorokaudessa, ja annosta li-
sätään tarpeen mukaan ad 10 mg/vrk
(joko 10 mg x1, tai 5 mg aamulla ja
päivällä). Tilanvaihtelupotilailla tehty-
jen lyhytkestoisten kaksoissokko-lu-
melääkevertailututkimusten mukaan
selegiliini pidentää levodopan vaiku-
tuksen kestoa. Avoimien pitkäaikais-
seurantatutkimusten mukaan lääke-
vaste kestää 12–24 kuukautta.

Koska mainitut lääkkeet vahvistavat
levodopan vaikutuksia, potilaalle voi
ilmaantua dopaminergisiä haittavaiku-
tuksia, ennen kaikkea dyskinesioiden
pahenemista, mutta myös hallusinaa-
tioita ja ortostaattista hypotoniaa. Oi-
reet helpottuvat usein pienentämällä
levodopa-annosta. Annoksen pienentä-
minen kannattaa tehdä vasta, kun
uuden lääkkeen vaikutukset ja mah-
dolliset haitat ovat arvioitavissa.

6.4.2 Satunnaiset tilanvaihtelut (on-off-ilmiö)

Noin 10–15 %:lle Parkinsonin tautia
sairastavista potilaista kehittyy satun-
naisia tilanvaihteluita (*on-off*, ks. tau-
lulukko 8). Joissakin tapauksissa *on-*
off-ilmiöt voivat olla iatrogeenisia. Jos
potilaalle annetaan liian pieniä, ti-
heästi toistettuja levodopa-annoksia
(tavanomainen tai depotvalmiste), le-
vodopapitoisuudet voivat jäädä tera-
peuttisen tason rajoille, jolloin seu-
rauksena on eräänlainen jojo-ilmiö:
hyvä ja puutteellinen lääkevaikutus
vaihtelevat näennäisesti satunnai-
sesti.

On-off-tyyppisten tilanvaihteluiden hoito on vaikeaa. Potilaat ovat myös herkkiä lääkkeiden keskushermostohaitoille. Lääkeannokset pyritään säätämään siten, että levodopapitoisuudet ja aivojen dopaminergisen järjestelmän stimulaatio olisivat mahdollisimman tasaiset. Dopamiiniagonisteilla on osoitettu olevan hyötyä *on-off*-oireiden hoidossa. Lääkehoidon tulokset eivät aina ole kuitenkaan toivottuja, ja mahdollisuuksien mukaan olisi harkittava kirurgista hoitoa.

6.4.3 Yksittäinen levodopa-annos ei anna vastetta tai vaste viivästyy

Potilaat huomaavat usein, että päivän ensimmäisen levodopa-annoksen vaste ilmaantuu n. 30–90 minuutin kuluttua käytettäessä tavanomaisia levodopavalmisteita ja n. 60–180 minuutin kuluttua depotvalmisteita käytettäessä. Tällöin voidaan esim. depotvalmisteen kera ottaa samanaikaisesti liukenevaa tai tavanomaista levodopavalmistettä vaikutuksen nopeuttamiseksi. Jos yksittäinen levodopa-annos ei toistuvasti vaikuta lainkaan, on syytä kiinnittää huomiota lääkkeen oton ja ruokailun väliseen yhteyteen. Levodopa tulisi pyrkiä ottamaan n. 30 minuuttia ennen ruokailua. Levodopan kertaannosta voidaan myös yrittää suurentaa. Tällöin voi kuitenkin ilmaantua haittoja, kuten dyskinesioita, tai haitat voivat pahentua entisestään.

6.4.4 Jähmettyminen

Motoriikan ohimenevä pysähtyminen voi koskea kaikkia liikkeitä, mutta huomattavin haitta syntyy liikkumisen pysähtymisestä. Jähmettyminen on usein riippumaton lääkeannoksesta ja muusta lääkevästeestä, ja se voi il-

maantua muutoin hyvän lääkevästeen aikana. Jos se ilmaantuu samalla, kun muidenkin oireiden suhteen lääkeväste on riittämätön, levodopa-annoksen nostaminen voi auttaa. Usein oire on kuitenkin resistentti lääkemuutoksille. Jähmettymistä voidaan yrittää laukaista myös käyttämällä apuna erilaisia sensorisia vihjeitä. Potilas voi esimerkiksi kohdistaa kävelyn johonkin pisteeseen, lattialle/maahan voidaan asettaa keppi, jonka yli astutaan, otetaan marssiaskelia, lasketaan tahtia, lauletaan yms.

6.4.5 Dystonia

Dystoniaa esiintyy n. 40 %:lla pitkään Parkinsonin tautia sairastaneilla. Se ilmaantuu tavallisimmin huonon lääkevaikutuksen aikana (*off*-vaihe), ennen kaikkea kivuliaana alaraajan kramppeina heräämisen jälkeen aamulla sekä joskus levodopan annosvälin lopulla lääkkeen vaikutuksen heiketessä. Dystoniaa voi esiintyä myös yläraajoissa, kasvojen ja kaulan alueella sekä vartalolla.

Aamudystoniaa voi yrittää helpottaa yötä vasten otettavalla levodopan depotvalmisteella tai pitkävaikutteisella dopamiiniagonistilla. *Off*-vaiheen dystoniaan on kokeiltu myös baklofeenia, botuliinitoksiinia ja bentsodiatsepiineja.

Dystoniaa voi esiintyä Parkinson-potilaalla myös hyvän lääkevaikutuksen aikana. Tällöin voidaan pyrkiä vähentämään levodopaa ja tarpeen mukaan nostamaan dopamiiniagonistin annosta.

6.4.6 Kaatuilu

Kaatuilu on yleistä ikääntyneillä ja pitkään Parkinsonin tautia sairastaneilla henkilöillä. Sille altistavat jäykkyys, ryhdin muuttuminen ja tasapainon häiriintyminen, jähmettyminen ja lääkkeiden aikaansaama ortostaattinen hypotensio sekä dyskinesiat. Muita riskitekijöitä ovat dementoituminen, muut sairaudet (mm. artroosi, näkökyvyn heikkeneminen), uni- ja rauhoittavien lääkkeiden käyttö ja ympäristöön liittyvät tekijät (mm. kodin kynnykset, portaat yms.).

Kaatuilun ehkäisy on vaikeaa, koska oire voi johtua monista eri tekijöistä. Lääkehoidolla ei ole vaikutusta tasapainon korjausheijasteisiin, ja jähmetymisiin vaikutukset jäävät vähäisiksi. Kaatuilua voi yrittää ehkäistä fysioterapialla, käyttämällä apuvälineitä ja kodin muutostöillä.

6.4.7 Dyskinesiat

Dyskinesiat ilmaantuvat potilailla, joilla on motorisen tilan vaihteluita, ja ne kestävät usein koko hyvän lääkevaikutuksen ajan. Oireilla ei ole selvää yhteyttä levodopan pitoisuuteen plasmassa, mutta ne lievittyvät levodopa-annosta pienentämällä. Luonteeltaan tahattomat liikkeet ovat tavallisimmin koreoatotoottisia, mutta myös dystoniaa esiintyy (dystonia voi liittyä primaaristi Parkinsonin tautiin). Tahattomia liikkeitä voi ilmetä raajoissa, vartalolla ja pään alueella. Raajoissa dyskinesiat ilmaantuvat usein ensiksi sille puolelle, jolla Parkinsonin taudin oireet aluksi esiintyivät. Dyskinesiat

ovat aluksi lieviä eikä niistä ole juuri haittaa, mutta ne voivat myöhemmin muuttua invalidisoiviksi. Niitä esiintyy n. 20–30 %:lla potilaista jo n. 2 vuoden kuluessa levodopahoidon aloittamisesta, ja n. 50 %:lla ja 90 %:lla potilaista 5 ja 10 vuoden hoidon jälkeen.

Jos dyskinesioista kärsivä potilas käyttää tavanomaista levodopavalmistetta, se voidaan vaihtaa depotvalmisteseen. Depotvalmisteen käyttö voi joskus pahentaa iltapäivisin tai iltaisin esiintyviä dyskinesioita. Potilaalle voidaan myös aloittaa dopamiiniagonisti tai nostaa käytössä olevan dopamiiniagonistin annosta ja samalla pienentää levodopan annosta. Jos potilaalla on käytössä selegiliini, se kannattane lopettaa, ainakin jos dyskinesiat ovat haittaavia ja potilaalla esiintyy satunnaisia *on-off*-ilmiöitä. Amantadiinin aloittaminen voi vähentää dyskinesioita.

Kaksivaiheisilla dyskinesioilla tarkoitetaan ilmiöitä, joita ilmaantuu lyhytaikaisesti, kun lääkevaikutus alkaa ja loppuu, mutta joita ei ilmene hyvän lääkevaikutuksen aikana. Ne ovat tavallisimmin alaraajapainotteisia. Tyypillisiä ovat alaraajojen potkivat tai polkemista muistuttavat liikkeet. Oireita voi yrittää lievittää pienentämällä ja tihentämällä levodopa-annoksia (usein kannattaa siirtyä depotvalmisteen tavanomaiseen levodopavalmisteseen) ja lisäämällä dopamiiniagonistin annosta. Vaikeasti hallittavien dyskinesioiden hoidossa käytetään myös neurokirurgisia interventioita.

7 EI-MOTORISET OIREET JA NIIDEN HOITO

7.1 Autonomiset oireet

Erilaiset, pääosin lieväasteiset autonomisen hermoston häiriöt ovat yleisiä Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Useimmat oireet liittyvät enemmänkin Parkinsonin taudin lääkkeisiin kuin itse sairauteen. Mikäli oireet ovat voimakkaita jo sairauden varhaisvaiheessa, kyseessä on todennäköisesti muu kuin Parkinsonin tauti. Oireita ja niiden hoitoa arvioitaessa on otettava huomioon, että ikääntyminen, muut sairaudet ja lääkkeet (mm. verenvähenys-, masennus-, uni- ja rauhoittavat lääkkeet) voivat myös altistaa autonomisen hermoston häiriöille.

Ortostaattinen hypotensio aiheuttaa useimmiten silmien sumenemista ja huonoa oloa, joskus tajunnan menetyksen. Anemia ja verivolyymin muutokset (esim. kuivuminen, ripuli yms.) voivat altistaa hypotensiolle, ja ruokailu (varsinkin raskas ateria), kuuma kylpy, sauna ja rasitus voivat myös pahentaa oireita. Toimenpiteet ovat aiheellisia vain, kun potilaalla on oireita hypotensiosta. Ensiksi voidaan yrittää suolan lisäämistä ravintoon ja runsasta nesteiden nauttimista. Ylävartalon kohottaminen 30–40 astetta yöunen aikana voi helpottaa yöllisen hypertensioon käynnistämää natriureesia, joka voi olla yhteydessä päiväaikaan hypotensioon. Ortostaattinen hypotensio liittyy useimmiten lääkitykseen. Dopaminergisen lääkityksen alkuvaiheessa oire häviää itsestään, ja sitä voidaan lievittää suurentamalla annosta varovaisesti. Jos hypotension aiheuttamat oireet eivät väisty Parkin-

sonin taudin lääkkeitä vähentämällä tai jos itse taudin oireet tällöin pahenevat, voidaan kokeilla mineralokortikoidi fludrokortisonia.

Pitkäaikaishoidossa dopaminergistä toimintaa vahvistavan lääkityksen (dopamiiniagonistit, entakaponi, levodopa, selegiliini) keventäminen on tarpeen, jos mainitut lääkkeettömät toimenpiteet eivät auta. Selegiliini vahvistaa levodopan hypotensiivistä vaikutusta, joten se kannattaneen lopettaa ensin. Selegiliinin vaikutusten väistyminen voi viedä aikaa jopa 1–2 viikkoa. Mikäli hypotensiota ilmenee jaksottaisesti, levodopapitoisuuksia seuraten, voi annoksen pienentäminen tai lääkkeen ottaminen aterian kera (imeytymisen hidastamiseksi) helpottaa oireita.

Mahalaukun tyhjeneminen on hidastunut Parkinsonin taudissa, ja tämä voi aiheuttaa ruokailuun liittyvää ylivatsavaivaa. **Ummetus** on yleinen ongelma, jonka ehkäisyksi ja hoidoksi suositellaan liikuntaa (mm. kävely, uiminen) sekä ravinnon kuitujen ja nesteiden nauttimisen lisäämistä. Antikolinergisten lääkkeiden lopettaminen voi helpottaa oireistoa.

Pitkälle edenneessä Parkinsonin taudissa esiintyy usein **nielemisvaikeuksia**. Niitä on vaikea hoitaa. Oire saattaa korjaantua lisäämällä dopaminergistä lääkitystä. Potilaan tulee pyrkiä ruokailemaan hyvän lääkevaikutuksen aikana, ja ruoan tulee olla pehmeää. Nielemiseen liittyvien ongelmien takia potilailla voi esiintyä myös haittaavaa syljen valumista, jota voi yrittää hoitaa pienellä annoksella antikolinergistä lääkettä (esim. amitriptyliiniä).

Virtsarakon toiminnan häiriöitä voi esiintyä pitkään kestäneessä Parkinsonin taudissa. Urologinen tutkimus on yleensä tarpeen muiden syiden poissulkemiseksi. Tavallisimpia oireita ovat (yöllinen) tihentynyt virtsaamistarve, virtsapakko ja pakkoinkontinenssi. Oireet johtuvat detrusor-lihaksen hyperrefleksiasta tai puutteellisesta lantion lihasten rentoutumisesta. Obstruktio-oireet johtuvat useimmiten muista syistä kuin Parkinsonin taudista. Keskushermostoon vaikuttavat antikolinergiset lääkkeet voivat altistaa obstruktiolle. Hyperrefleksiaan voidaan käyttää mm. oksibutiinia tai tolterodiinia. Nesteen juomista yötä vasten on syytä välttää.

Sukupuolielämän häiriöt ovat yleisiä Parkinsonin tautia sairastavilla, etenkin miehillä. Tavallisin oire on erektioimpotenssi. Tähän voi olla toki muitakin syitä kuin Parkinsonin tauti, joten huolellinen kliininen tutkimus on tarpeen. Masennus ja tietyt lääkkeet (mm. beetasalpaajat, masennuslääkkeet ja antikolinergit) voivat olla myös impotenssin syitä. Alprostadiilia, apomorfiinia ja sildenafiliä voidaan käyttää impotenssin hoidossa. Muita sukupuolielämän ongelmia ovat ejakulaatiohäiriöt, limakalvo-ongelmat ja Parkinsonin taudin motoristen oireiden aiheuttamat yhdyntäongelmat. Erityisesti dopamiiniagonistien käyttöön voi liittyä hyperseksuaalisuutta, jolloin anoksen pienentäminen on aiheellista.

Parkinsonin tautiin voi liittyä lisääntyntä, haittaavan runsasta **hikoilua** pään, kaulan ja ylävartalon alueella. Hikoilu voi liittyä *off*-vaiheisiin, jolloin se helpottuu dopaminergistä lääkitystä lisäämällä. Hyvän lääkevasteen aikana ilmenevä hikoilu voi helpottua beetasalpaajilla.

Pään, kasvojen ja kaulan alueen lisääntyntä **tal**in eritystä esiintyy yleisesti Parkinsonin tautia sairastavilla. Oireistoon voi liittyä myös luomituulehdusta.

7.2 Mielialaoireet

Lievää **masennusta** voi ilmetä jopa 40 %:lla Parkinson-potilaista jossakin sairauden vaiheessa, ja vakavaa masennusta potee 10–20 % potilaista. Parkinsonin taudin ja masennuksen oireet ovat samankaltaisia, mikä voi johtaa masennuksen yliagnostiikkaan. Toisaalta toimintatarmon ja ruokahalun puute sekä unihäiriöt voidaan katsoa Parkinsonin tautiin liittyviksi, ja masennus voi jäädä tunnistamatta. Masennus on eräs tavallisimmista elämänlaatua heikentävistä tekijöistä Parkinsonin taudissa. Pitkään sairastaneilla potilailla mielialan muutokset voivat seurata motorisen tilan vaihteluita. Depressio tai toisaalta kiihtymys ja ahdistus voivat liittyä *off*-vaiheisiin.

Vastasairastuneilla potilailla masennus voi liittyä ekstrapyramidaalioireisiin, ja se voi helpottua Parkinsonin taudin lääkkeillä. Trisykliset masennuslääkkeet ovat tehokkaita, mutta sekä perifeeriset että sentraaliset antikolinergiset vaikutukset ja ortostaattinen hypotensio rajoittavat niiden käyttöä. Serotoniiniselektiiviset masennuslääkkeet ovat edullisia apaatilla potilailla, mutta ne voivat lisätä kiihtymystä agitoituneilla potilailla. Serotoniiniselektiivisten lääkkeiden ja selegiliinin yhteiskäyttöön liittyy erittäin pieni (0,24 %:lla) serotoniinioireyhtymän vaara. Terveillä vapaaehtoisilla suoritetun tutkimuksen mukaan sitalopraamilla ei ollut farmakokineettisiä tai -dynaamisia yhteisvaikutuksia

selegiliinin kanssa. Käytettäessä samanaikaisesti selegiliiniä ja moklobemidia tyramiiniherkkyys lisääntyy. Vaikkakaan näiden lääkkeiden yhteiskäyttöön ei ole liittynyt siedettävyyso ongelmia, yhteiskäyttöä ei suositella. Serotoniiniselektiiviset lääkkeet saattavat joskus lisätä vapinaa. Erään kliinisen tutkimuksen mukaan dopamiiniagonisti pramipeksolilla oli fluoksetiiniin verrattava antidepressiivinen teho. Sähköhoito on tehokas Parkinson-potilaan masennuksen hoidossa. Myös motoriset oireet saattavat helpottua sähköhoidon jälkeen. Vaikutus on kuitenkin ohimenevä ja kestää viikkoa – kuukausia.

Ahdistuneisuusoireita (paniikkihäiriö, yleistynyt ahdistus, sosiaalisten tilanteiden pelko) on arvioitu esiintyvän myös n. 40 %:lla Parkinsonin tautia sairastavista, etenkin nuorilla ja lyhyen aikaa sairastaneilla potilailla. Oireet voivat esiintyä itsenäisinä tai liittyä masennukseen. Tutkimustieto Parkinson-potilaiden ahdistusoireiden lääkeshoidosta on vähäistä. Paniikkihäiriön hoidossa voidaan käyttää serotoniiniselektiivisiä lääkkeitä. Jos ahdistuneisuus liittyy *off-vaiheisiin*, hoidossa tulisi pyrkiä ensisijaisesti lisäämään *on*-aikaa.

Parkinsonin tautia sairastavista potilaista noin 20 %:lla esiintyy **näköharhoja**, tavallisimmin pitkään sairastaneilla ja kognitiivisista häiriöistä kärsivillä. Harhat esiintyvät ainakin aluksi itsenäisinä ilmiöinä, ja potilas tunnistaa ne epätodellisiksi. Näköharhat muodostuvat hahmoista tai ihmisistä, jotka eivät ole uhkaavia. Ne ilmaantuvat useimmiten iltaisin tai öisin. Oireet liittyvät dopaminergiseen lääkitykseen, jonka vähentäminen useimmiten auttaa. Ensiksi kannattaa lopettaa selegiliini, tarvittaessa sitten pienentää dopamiiniagonistien annosta, lopettaa entakaponi ja lopuksi pienentää levodopan annosta. Jos oireita esiintyy vain yöllä, kannattaa ensiksi vähentää vain dopaminergistä iltälääkitystä.

Eräissä tapauksissa hallusinaatiot voivat edeltää **deliriumin** kehittymistä. Deliriumin oireet, muisti- ja orientatioshäiriöt, tajunnanvireyden vaihtelu, kiihtymys tai apatia ja uneliaisuus, voivat kehittyä tunneissa tai vähitellen päivien kuluessa. Oireet ilmaantuvat usein ensiksi iltaisin ja öisin. Varsinkin äkillisesti kehittyneissä deliriumeissa syynä saattaa olla akuutti sairaus, kuten keuhkokuume, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta ja dehydraatio. Myös lääkemutoksiin liittyvä delirium voi alkaa nopeasti. Parkinsonin taudin lääkeshoidosta tavallisimmin sekavuutta aiheuttavat antikolinergit ja amantadiini. Jos deliriumille ei löydy muuta syytä, Parkinsonin taudin lääkeshoidon annoksia tulee pienentää asteittain. Ensiksi lopetetaan antikolinergit ja amantadiini, sitten pienennetään dopamiiniagonistin annoksia. Levodopa-annosta pienennetään vain, jos muiden lääkkeshoidon lopettaminen ei tuota tulosta.

Osalle potilaista voi näköhallusinaatioiden ohella kehittyä myös ääniharhoja ja harhaluuloja. Harhaluulot ovat paranoidistyyppisiä, ja usein potilaat epäilevät kumppaninsa uskollisuutta. **Psykoottisten oireiden** riskiä lisäävät korkea ikä, vaikea-asteinen Parkinsonin tauti ja aiemmat psykiatriset oireet. Psykoosin hoidossa pyritään ensiksi vähentämään dopaminergistä lääkitystä edellä kuvattuun tapaan. Jos tämä ei riitä tai Parkinsonin taudin oireet pahenevat liikaa, voidaan keilla toisen polven psykoosilääkkeitä. Eniten kokemusta on klotsapiinista, ja

alustavien tutkimustulosten mukaan myös ketiapiini saattaa sopia. Uusista psykoosilääkkeistä olantsapiini ja risperidoni taas voivat pahentaa Parkinsonin taudin oireita. Klotsapiini aloitetaan pienellä annoksella, 6,25 tai 12,5 mg/vrk, ja ylläpitoannokset ovat tavallisimmin 25–75 mg vuorokaudessa. Klotsapiini voi helpottaa myös muita oireita, kuten ahdistusta ja masentuneisuutta sekä vapinaa, dyskinesioita ja hyperseksuaalisuutta. Sen käyttö voi kuitenkin olla hankalaa dementoituneilla potilailla. Klotsapiinin käyttö edellyttää myös säännöllistä verenkuvan seurantaa. Perinteiset psykoosilääkkeet ovat D₂-reseptorin salpaajia, ja ne pahentavat huomattavasti Parkinsonin taudin oireita.

7.3 Unihäiriöt

Parkinsonin tauti -potilaan unihäiriöihin on monia syitä. Normaaliin ikään-tymiseen liittyy yöunen rakenteen häiriintyminen: katkonainen uni, päiväaikainen väsymys ja tarve nokkauniin. Nämä oireet pahenevat usein Parkinsonin taudissa. Lisäksi heräämiseen liittyvä vapina ja jäykkyyden ilmaantuminen, levottomat jalat sekä kivut voivat haitata uudelleen nukahtamista. Unen häiriintyminen on erityisen yleistä masentuneilla ja dementoituneilla Parkinson-potilailla. Dopaminergiset lääkkeet voivat aiheuttaa levottomia unia ja painajaisunia.

Päiväaikainen väsymys voi liittyä katkonaiseen yöuneen, mutta siihen voi vaikuttaa myös dopaminerginen lääkitys. Viime aikoina on kuvattu yksittäisiä tapauksia, joissa pramipeksolia, ropinirolia tai kabergoliinia käyttävä

potilas on nukahtanut äkillisesti, esimerkiksi ajaessaan autoa. Muutkin dopamiiniagonistit ja levodopa voivat aiheuttaa uneliaisuutta. Väsymyksen vaaratekijöitä ovat sairauden pitkä kesto ja miessukupuoli. Hoitavan lääkärin tulee myös muistaa muut väsymystä ja uupumusta aiheuttavat tilat, kuten anemia, hypotensio, rauhoittavat lääkkeet, hyperkapnia ja muusta syystä johtuva uniapnea.

Unihäiriöiden hoidossa kannattaa kiinnittää ensiksi huomiota unihygieniin. Säännölliset nukkumaanmeno- ja ylösnousuajat auttavat vuorokausirytmien ylläpidossa. Makuuhuone tulisi pitää yöllä pimeänä, tosin joissakin tapauksissa valaistus auttaa yölliseen sekavuuteen. Kahvin ja alkoholin nauttimista sekä tupakointia tulee välttää iltaisin. Tiheävirtsaisuuteen voidaan käyttää asianmukaisia lääkkeitä. Jos unihäiriöt liittyvät masennukseen, kannattaa kokeilla sedatiivisiä depressiolääkkeitä. Jos potilaalla esiintyy yöllä haittaavia Parkinsonin taudin oireita, voidaan antaa iltaisin pitkävaikutteista levodopaa, myös COMT-estäjää ja/tai dopamiiniagonisteja voidaan yrittää. Jos taas levottomat unet tai painajaisunet näyttävät liittyvän dopaminergiseen lääkitykseen, on syytä pienentää ilta-annoksia tai siirtää niitä aiemmaksi. Jos unihäiriön aiheuttajana on levottomat jalat tai yöllinen myoklonus (uneen liittyvät periodiset raajaliikkeet), voidaan lisätä levodopan tai dopamiiniagonistin ilta-annosta tai kokeilla pientä annosta klonatsepaamia.

Nukahtamis- ja unihäiriöiden tilapäiseen hoitoon voi käyttää tsopiklonia, tematsepaamia tai oksatsepaamia.

7.4 Kognitiiviset oireet

Dementia todetaan myöhäisoiireena 20–30 %:lla Parkinsonin tautia sairastavista potilaista. Lievempiä kognitiivisia oireita esiintyy lisäksi n. 20 %:lla potilaista. Dementia etiologiasta ei ole yhtenevää käsitystä; osaksi dementoituminen voi johtua Parkinsonin tautiin liittyvistä, subkortikaalisista vaurioista johtuvista dopamiini-, serotoniini- ja noradrenaliiniaineenvaihdunnan häiriöistä, osaksi kortikaalisista degeneratiivisista muutoksista (kortikaaliset Lewyn kappaleet) tai samanaikaisesta Alzheimerin taudista. Dementialle altistavat taudin myöhäinen alkamisikä, pitkä kesto ja hallusinaatiot ennen kognitiivisten oireiden alkua.

Dementiaoireita voivat pahentaa infektiot, nestetasapainon häiriöt, rauhoittavat ja anksiolyyttiset lääkkeet. Etenkin antikolinergit ja amantadiini voivat lisätä sekavuutta.

8 KIRURGINEN HOITO

Parkinsonin taudin kirurginen hoito aloitettiin jo 1950-luvulla. Leikkausmenetelmäksi vakiintui stereotaktinen, tarkkaan rajattujen talamuksen motoristen tumakkeiden vaurioittaminen. Tämä hoitomuoto jäi lähes kokonaan käytöstä 1970-luvulla, mutta viime vuosina leikkaushoitoihin on herännyt uusi kiinnostus. Nykyisin käytettyjä menetelmiä ovat posteroventraalinen pallidotomia sekä talamuksen, subtaalamisen tumakkeen tai pallidumin sähköstimulaatio. Myös solusiirtoa tyvitumakkeisiin on tutkittu, mutta kyseessä on edelleen kokeellinen hoitomuoto.

Kirurgista hoitoa voidaan harkita, kun pitkään Parkinsonin tautia sairastaneella potilaalla esiintyy sellaisia tilanvaihteluita ja niihin liittyviä dyskinesioita, että niitä ei pystytä hallitsemaan lääkehoidolla. Vasta-aiheita leikkaukselle ovat merkittävät kognitiiviset häiriöt. Leikkaus helpottaa oireita, joihin levodopakin auttaa (rigiditeetti ja hypokinesia), sen sijaan vaikutukset ryhtiin ja kävelyyn jäävät vähäisiksi. Dyskinesioihin saadaan yleensä hyvä vaste. Toistaiseksi kirurgisen hoidon pitkäaikaisvaikutuksia, lähinnä hoitutuloksen pysyvyyttä, ei kunnolla tunneta. Ei myöskään tiedetä, mikä kirurgisista hoitomuodoista on suositeltavin. Stimulaatiohoidot ovat turvallisempia kuin tumakkeita vaurioittavat leikkaukset.

9 PARKINSON-POTILAAN KUNTOUTUS

Liikunta on tärkeää Parkinsonin tautia sairastavalle. Sairauden alkuvaiheessa potilaille sopivat samanlaiset liikuntamuodot kuin heidän ikätovereillaan, esim. sauvakävely, uinti ja hiihto. Jos potilas on pelannut tennistä tai golfia tai pyöräillyt tms., hän voi jatkaa harrastuksiaan. Potilaat voivat myös osallistua erilaisten liikuntaryhmien toimintaan. Kun tauti on edennyt pitemmälle, yksilöllinen fysioterapeutin ohjaama hoito voi helpottaa rigiditeetin ja hypokinesian aiheuttamia haittoja. Toimintaterapeutin tai kuntoutusohjaajan kotikäynnin avulla voidaan löytää potilaan jokapäiväistä elämää helpottavia apuvälineitä ja arvioida kodinmuutostöiden tarpeet. Pitkälle edenneeseen Parkinsonin tautiin liittyy myös puhe- ja nielemisvaikeuksia, joissa puheterapeutin arviosta ja hoidosta voi olla apua.

10 ERITYISKYSYMYKSIÄ

Parkinsonin tautia sairastavat potilaat kärsivät usein kivuista, joiden syyt ovat moninaiset. Osa kivuista liittyy suoraan Parkinsonin tautiin, osa voi johtua muista syistä. Kipu paikantuu useimmiten alaselkään, pakaroihin tai raajoihin ja on luonteeltaan tylppää tai polttavaa. Kipuja voi joskus esiintyä ennen taudin diagnosointia, ja tällöin tila voidaan sekoittaa esim. jäätynyt olkapää -oireyhtymään. Niska-, selkä- ja olkapääkivut voivat johtua osin taudin aiheuttamasta rigiditeetistä. Pitkään jatkuneessa Parkinsonin taudissa kipuja esiintyy jaksoittain, ja ne liittyvät *off*-vaiheisiin ja dystoniaan. Tällöin voidaan saada helpotusta lisäämällä dopaminergistä lääkitystä.

Tulehduskivulääkkeistä on apua, jos kipu liittyy artroosiin yms. tukiranka-peräisiin syihin.

Muina sensorisina oireina Parkinson-potilailla esiintyy parestesioita erityisesti alaraajoissa, akatisiaa ja levottomat jalat -oireyhtymää.

Pitkälle edennyt Parkinsonin tauti vaikeuttaa ruoanlaittoa, syömistä ja nielemistä. Lisäksi lääkitys ja masennus voivat aiheuttaa ruokahaluttomuutta. Nämä ongelmat voivat johtaa aliravitsemukseen ja proteiinipuutokseen. Parkinsonin tautia sairastavan ruokavalion tulisi olla monipuolinen, ja sen tulee sisältää runsaasti kuituja sekä nesteitä ummetuksen ehkäisemiseksi. Ateria-aikojen tulisi olla säännölliset, ja on tärkeää jakaa ravinnonsaanti useisiin aterioihin. Potilailla, joilla esiintyy tilanvaihteluita (varsinkin satunnaisia *on-off*-ilmiöitä), ravinnon valkuaisaineiden aminohapot voivat kilpailla levodopan kanssa pääsystä

aivoihin ja heikentää levodopan tehoa. Mikäli mahdollista, potilaiden tulisi ottaa levodopa-annoksensa n. 30 minuuttia ennen ruokailua. Ravinnon proteiinirajoitus tai proteiinipitoisten aterioiden painottaminen iltaan voi johtaa ravitsemuksen ongelmiin ja auttaa pitkällä aikavälillä vain harvoin. Ongelmallisissa tilanteissa on syytä konsultoida ravitsemusterapeuttia.

Lääkehoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti, koska dopaminergisen lääkityksen lopetukseen liittyy neuroleptioireyhtymän vaara. Jos Parkinsonin tautia sairastava potilas joutuu yleisanestesiaa vaativaan leikkaukseen, tulee Parkinsonin taudin lääkkeitä jatkaa mahdollisimman pitkään ennen leikkausta. Lääkitys tulee aloittaa myös mahdollisimman nopeasti leikkauksen jälkeen. Jos potilas ei pysty nielemään, tulisi lääkkeet antaa nenä-mahaletkun kautta. Selegiliiniä käyttävälle potilaalle ei saa antaa petidiiniä, koska yhteiskäyttö voi aiheuttaa sekaavuutta ja lihasjäykkyyttä. Leikkauksesta toipumista voi haitata vaikea-asteiseen Parkinsonin tautiin liittyvä heikentynyt hengitysfunktio. Lisäksi nielemisvaikeudet altistavat aspiraatiolle.

11. PARKINSONIN TAUDIN LÄÄKKEIDEN KULUTUS JA KUSTANNUKSET

11.1 Kokonaiskulutus

(Lähde: Lääkelaitoksen lääkemyyntirekisteri)

Parkinsonin taudin lääkkeiden (ATC-luokka N04) kulutus esitetään tukkumyyntihintoihin ja määriteltyihin vuorokausiannoksiin (DDD/1000 as./vrk) perustuen. N04-ryhmän kulutus on kasvanut 10:n viime vuoden aikana DDD-yksikköinä laskettuna 17 % ja tukkumyyntihinnoin vuoden 2000 rahana noin 50 %. Vuoden 2000 kokonaiskulutus tukkuhinnoin oli noin 47 miljoonaa markkaa.

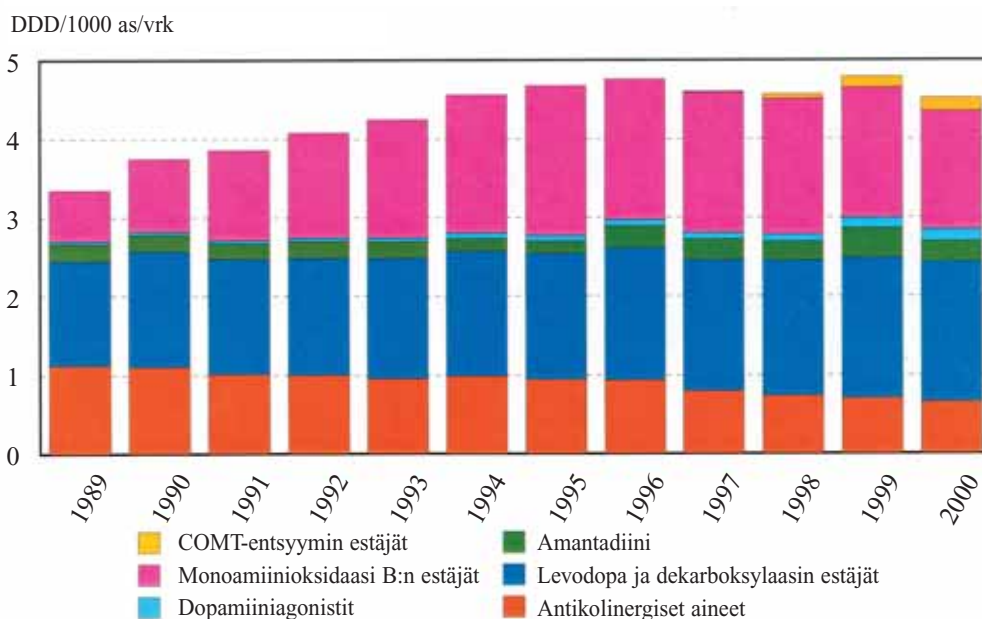
Bromokriptiini luokitellaan myös prolaktiininestäjäksi ATC-luokkaan G02CB. Tämän ryhmän kulutuksen

osuutta Parkinsonin taudin hoidossa on vaikea arvioida lääkemyyntirekisterin tietojen perusteella.

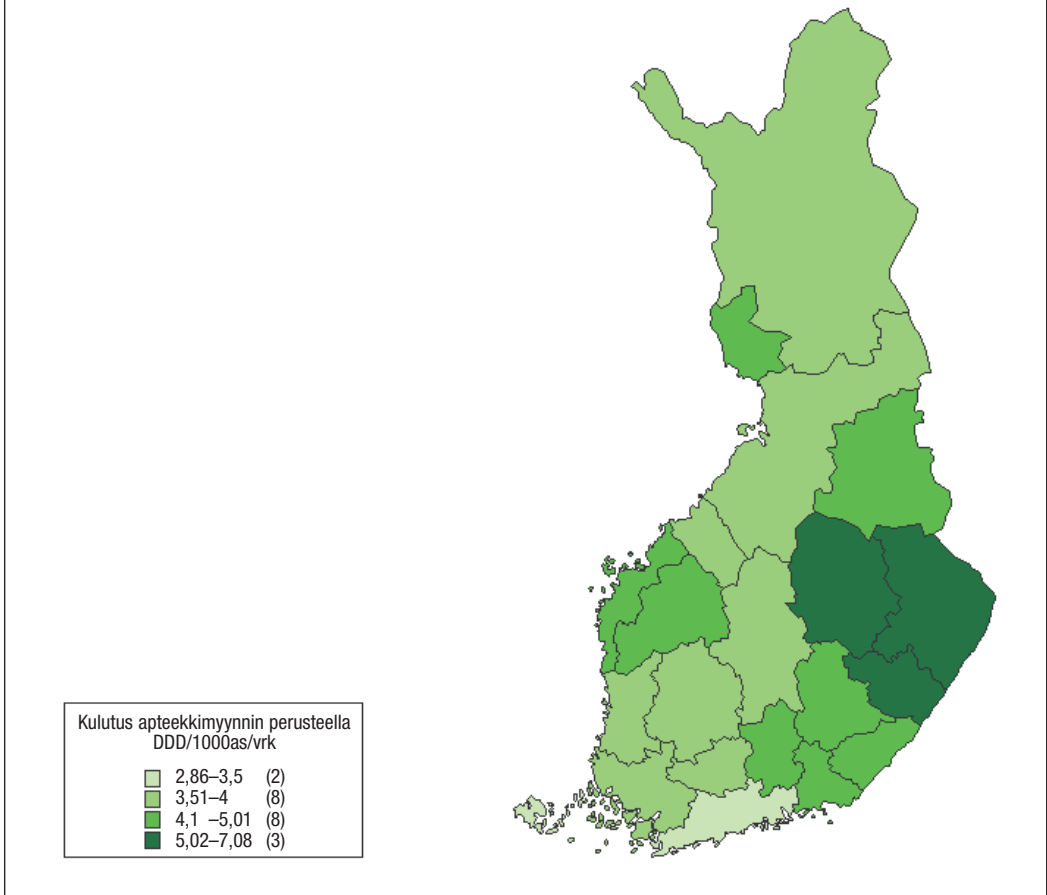
Eniten parkinsonismilääkkeistä myytiin levodopavalmisteita ja selegiliiniä. Antikolinergisten lääkkeiden käyttö on pienentynyt n. 34 %, ja levodopavalmisteiden kulutus on kasvanut 22 % vuoden 1991 kulutukseen verrattuna (kuva 8).

Selegiliinin kulutus oli suurimmillaan vuonna 1995, jolloin sitä käytettiin 1,91 DDD/1000 as./vrk. Kulutuksen muutokseen on voinut vaikuttaa vuonna 1995 julkaistu englantilainen tutkimus, jonka mukaan selegiliiniryhmässä kuolleisuus oli hieman suurempaa verrattuna levodopa- tai levodopa-selegiliiniryhmien kuolleisuuteen. Tutkimusasetelmassa todettiin sittemmin puutteita, eikä tuloksia ole todennettu.

Kuva 8. Parkinsonin taudin lääkkeiden (N04) kokonaiskulutus. Dopamiiniagonistien kulutuksesta puuttuu Go2CB-ryhmän osuus (prolaktiininestäjät).



Kuva 9. Kulutus avohoidossa sairaanhoitopiireittäin vuonna 2000.



Vuonna 1998 kauppaan tuodun COMT-estäjän, entakaponin, kulutus on kolminkertaistunut kolmessa vuodessa (0,17 DDD/1000 as./vrk vuonna 2000).

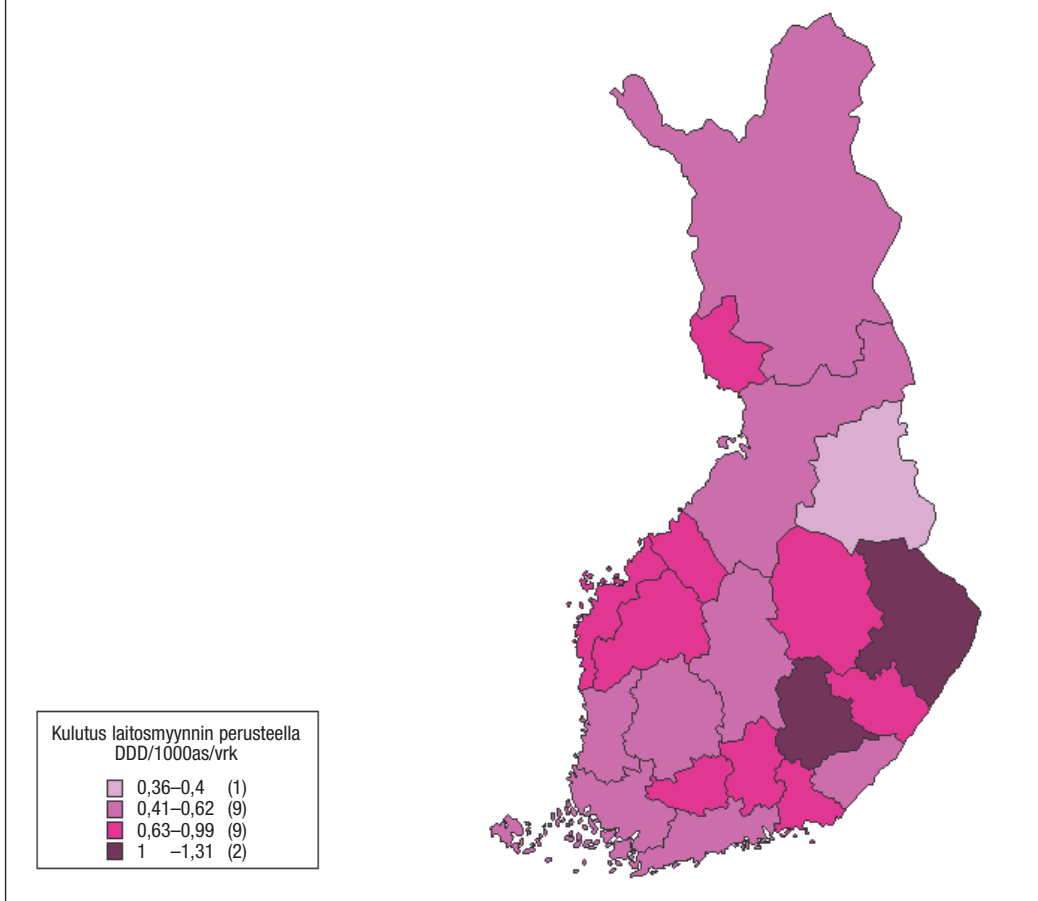
Avohoidossa on suuria alueellisia eroja kulutuksessa (7,08 vs. 2,86). Itä-Savossa avohoitokulutus on maan suurin ja Ahvenanmaalla pienin (kuva 9). Pohjois-Karjalan terveyden- ja sosiaalihuollon laitoksissa käytetään Parkinsonin taudin lääkkeitä eniten ja Kainuussa vähiten. Ero on lähes nelinkertainen (kuva 10).

11.2 Käyttö Kelan korvaus- tietojen perusteella

Jaana Martikainen, Kela

Parkinsonin taudin lääkkeiden käyttöä avohoidossa voidaan tarkastella Kelan reseptirekisterin ja erityiskorvaus-oikeusrekisterin avulla. Reseptirekisteri sisältää tiedot sairausvakuutuksen korvaamista lääkeostoista. Parkinsonismilääkkeet kuuluvat lääkkeiden ns. ATC-luokituksessa pääasiassa ryhmään N04. Koska ryhmän lääkkeitä voidaan käyttää myös muuhun kuin Parkinsonin taudin hoitoon, ja toisaal-

Kuva 10. Kulutus laitoshoidossa sairaanhoitopiireittäin vuonna 2000.



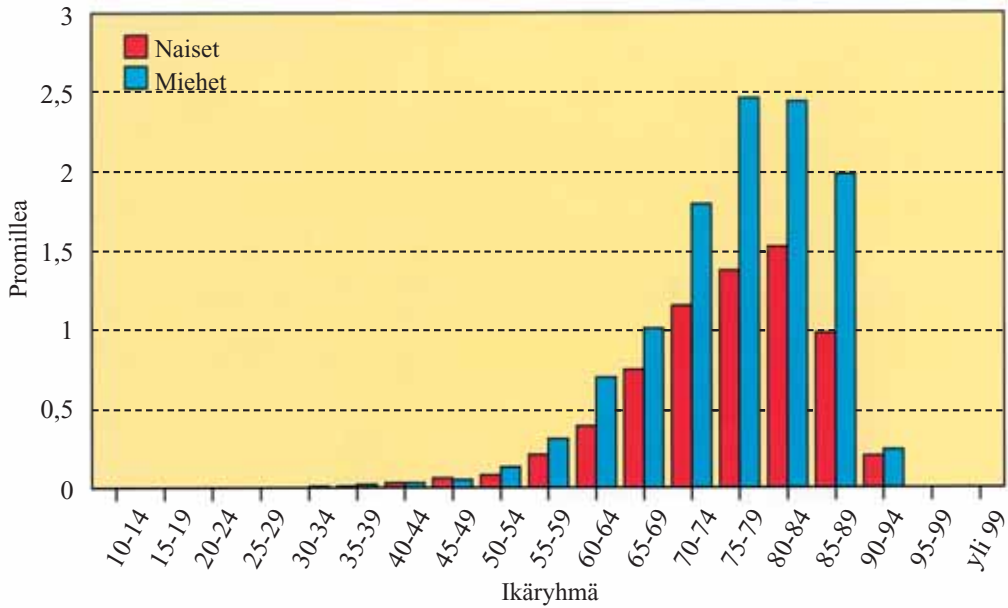
ta Parkinsonin taudin hoidossa käytettyjä lääkkeitä on luokiteltu myös prolaktiininestäjiksi (ATC-luokka G02CB), on seuraavassa tarkastelussa otettu lähtökohdaksi Parkinsonin taudin erityiskorvattuihin lääkkeisiin oikeutetut ja tarkasteltu heidän lääkeostojaan sekä ATC-ryhmästä N04 että ryhmästä G02CB.

Vuonna 2000 uusia Parkinsonin taudin erityiskorvausoikeuksia myönnettiin 1 341 henkilölle. Erityiskorvausoikeuksien perusteella taudin ilmaantuuden huippu on miehillä 75–79-vuotiaana ja naisilla 80–84-vuotiaana

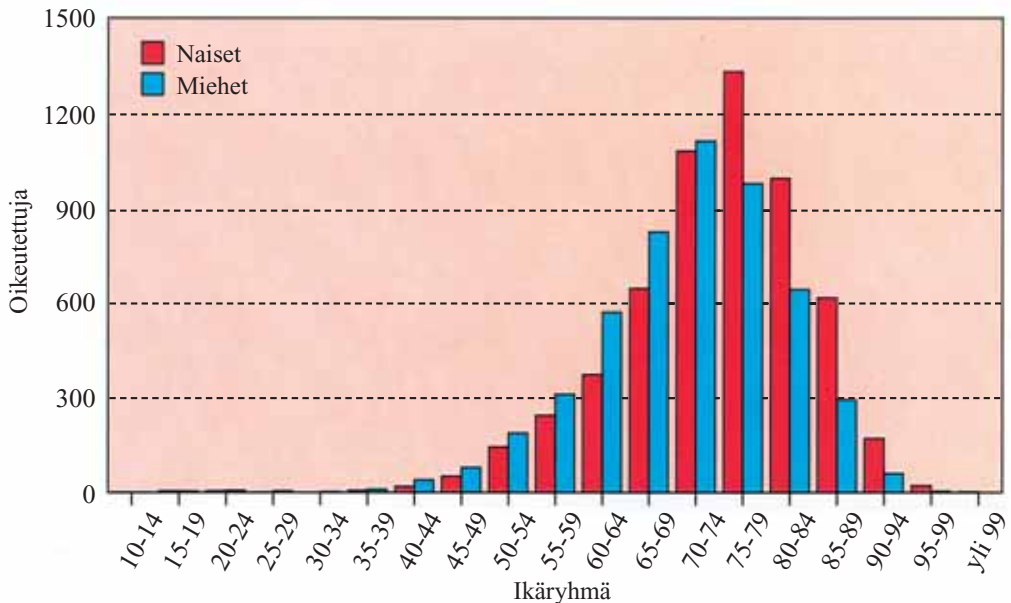
(kuva 11). Miesten sairastuvuus on naisten sairastuvuutta suurempi: kaikista 30 vuotta täyttäneistä miehistä 0,45 %:lle ja naisista 0,37 %:lle myönnettiin vuoden 2000 aikana erityiskorvausoikeus Parkinsonin taudin lääkkeisiin.

Kaikkiaan erityiskorvaukseen oikeutettuja oli vuoden 2000 lopussa 13 674 potilasta. Neuroleptien aiheuttaman parkinsonismin määrää heidän joukossaan voidaan arvioida karkeasti psykoosilääkkeiden erityiskorvausoikeuksien perusteella. Parkinsonin taudin erityiskorvattaviin lääkkeisiin

Kuva 11. Parkinsonin taudin ilmaantuvuus vuonna 2000 uusien erityiskorvausoikeuksien perusteella.



Kuva 12. Parkinsonin taudin erityiskorvattuihin lääkkeisiin oikeutettujen määrä (1) vuoden 2000 lopussa.



(1) Kuvan luvuissa ei ole mukana sellaisia erityiskorvaukseen oikeutettuja henkilöitä, joilla on voimassa oleva oikeus erityiskorvattaviin psykoosilääkkeisiin ja joille tämä oikeus on myönnetty joko ennen tai samanaikaisesti kuin erityiskorvausoikeus Parkinsonin taudin lääkkeisiin.

oikeutetuista 2 829:llä oli erityiskorvausoikeus myös psykoosilääkkeisiin, ja tämä oikeus oli myönnetty joko ennen tai samanaikaisesti kuin erityiskorvausoikeus Parkinsonin taudin lääkkeisiin. Jäljempänä Parkinsonin taudin esiintyvyyttä ja lääkehoitoa tarkastellaan niiden 10 845 potilaan joukossa, joilla ei ole tällaista psykoosilääkeoikeutta.

Parkinson-potilaista vain 2 % on alle 50-vuotiaita. Vanhemmissa ikäryhmissä taudin vallitsevuus lisääntyy nopeasti, ja määrällisesti eniten potilaita on 70–79-vuotiaiden ikäryhmässä

(kuva 12). Vaikka taudin ilmaantuvuus on miehillä suurempi kuin naisilla, pidemmän elinaikansa vuoksi naisten osuus erityiskorvauksiin oikeutetuista on miesten osuutta suurempi, 53 %.

Eryityskorvattaviin Parkinsonin taudin lääkkeisiin oikeutettujen lääkehoito maksoi vuonna 2000 keskimäärin 6 757 markkaa potilasta kohti. Summa sisältää sekä erityiskorvatut että peruskorvatut parkinsonismilääkkeet. Lääkehoidoista yleisin oli odotetusti levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmä: 93 % potilaista oli

Taulukko 9. Eryityskorvattaviin Parkinsonin taudin lääkkeisiin oikeutettujen (1) lääkähoidot vuonna 2000. Mukana ovat vain ne oikeutetut, joiden erityiskorvausoikeus on ollut voimassa koko vuoden ja jotka ovat käyttäneet oikeuttaan.

Lääke/ATC-luokka	Korvauksia saaneita	Osuus (%) korvauksia saaneista	Kustannus mk/korvausta saanut	DDD/korvausta saanut
Antikolinergit, No4A	564	7,4	306	121
Triheksifenidyyli, No4AA01	209	2,7	266	122
Biperideeni, No4AA02	358	4,7	326	118
Levodopavalmisteet, No4BA02	7 152	93,3	3 139	299
Amantadiini, No4BB01	698	9,1	344	230
Dopamiiniagonistit, No4BC ja Go2CB	2 755	35,9	5 042	263
Bromokriptiini, No4BC01 ja Go2CB01	1 193	15,6	3 631	82
Pergolidi, No4BC02	893	11,6	4 631	125
Pramipeksoli, No4BC05	758	9,9	6 554	92
Kabergoliini, No4BC06	137	1,8	2 772	82
Selegiliini, No4BD01	4 127	53,8	1 312	504
Entakaponi, No4BX02	1 154	15,1	8 303	216

(1) Taulukon luvuissa ei ole mukana sellaisia erityiskorvaukseen oikeutettuja henkilöitä, joilla on voimassa oleva oikeus erityiskorvattaviin psykoosilääkkeisiin ja joille tämä oikeus on myönnetty joko ennen tai samanaikaisesti kuin erityiskorvausoikeus Parkinsonin taudin lääkkeisiin.

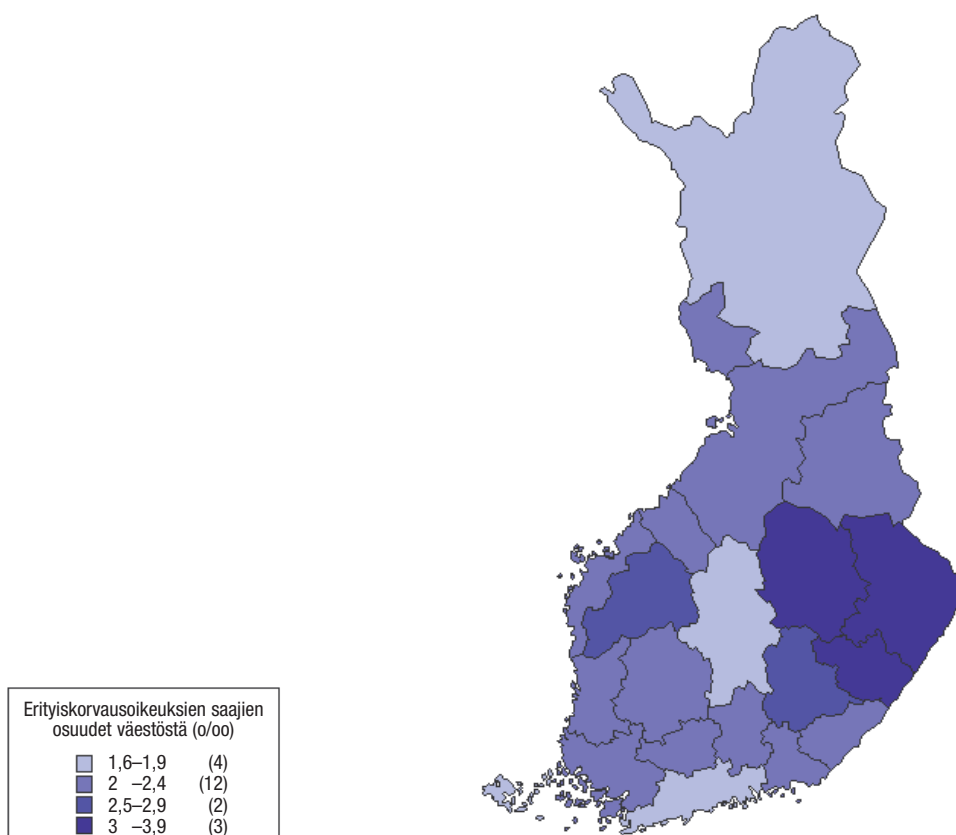
Taulukko 10. Parkinsonin taudin erityiskorvausoikeudet sairaanhoitopiireittäin vuoden 2000 lopussa.

Sairaanhoitopiiri	Oikeutettuja (1)	Väestö	Osuus (o/oo) väestöstä
Helsinki ja Uusimaa	2 165	1 390 572	1,6
Varsinais-Suomi	968	452 945	2,1
Satakunta	475	230 885	2,1
Kanta-Häme	372	165 412	2,2
Pirkanmaa	898	448 564	2,0
Päijät-Häme	429	207 029	2,1
Kymenlaakso	393	183 128	2,1
Etelä-Karjala	274	129 754	2,1
Etelä-Savo	270	106 713	2,5
Itä-Savo	257	66 593	3,9
Pohjois-Karjala	595	173 444	3,4
Pohjois-Savo	766	252 316	3,0
Keski-Suomi	500	264 085	1,9
Etelä-Pohjanmaa	500	196 081	2,5
Vaasa	371	166 149	2,2
Keski-Pohjanmaa	179	78 178	2,3
Pohjois-Pohjanmaa	815	369 593	2,2
Kainuu	201	85 817	2,3
Länsi-Pohja	154	68 621	2,2
Lappi	212	123 287	1,7
Ahvenanmaa	42	25 814	1,6
Koko maa (2)	10 845	5 184 980	2,1

(1) Taulukon luvuissa ei ole mukana sellaisia erityiskorvaukseen oikeutettuja henkilöitä, joilla on voimassa oleva oikeus erityiskorvattaviin psykoosilääkkeisiin ja joille tämä oikeus on myönnetty joko ennen tai samanaikaisesti kuin erityiskorvausoikeus Parkinsonin taudin lääkkeisiin.

(2) Koko maan luvussa on mukana 9 henkilöä, joiden asuinpaikka vuoden 2000 lopussa ei ole tiedossa.

Kuva 13. Erityiskorvattaviin Parkinsonin taudin lääkkeisiin oikeutettujen osuudet väestöstä sairaanhoitopiireittäin vuoden 2000 lopussa. Kuvan luvuissa ei ole mukana sellaisia erityiskorvaukseen oikeutettuja henkilöitä, joilla on voimassa oleva oikeus erityiskorvattaviin psykoosilääkkeisiin ja joille tämä oikeus on myönnetty joko ennen tai samanaikaisesti kuin erityiskorvausoikeus Parkinsonin taudin lääkkeisiin.



hankkinut tällaista yhdistelmävalmistetta vuoden aikana (taulukko 9). Hieman yli puolet, 54 %, potilaista käytti selegiliiniä ja reilu kolmannes dopamiiniagonisteja. Dopamiiniagonisteista käytetyin oli bromokriptiini. Antikolinergejä, triheksifenidyyliä tai biperideeniä, käytti 7 % ja entakaponia 15 % potilaista.

Erityiskorvaukseen oikeutettujen määrä vaihtelee sairaanhoitopiireittäin. Suhteellisesti eniten oikeutettuja

on Itä-Suomessa. Vuoden 2000 lopussa Itä-Savon sairaanhoitopiirissä 3,9 %:lla väestöstä, Pohjois-Karjalan sairaanhoitopiirissä 3,4 %:lla väestöstä ja Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä 3 %:lla väestöstä oli erityiskorvausoikeus. Pienimpiä erityiskorvausoikeutettujen osuudet olivat Ahvenanmaan (1,6 % väestöstä), Helsingin ja Uudenmaan (1,6 % väestöstä) ja Lapin (1,7 % väestöstä) sairaanhoitopiireissä (taulukko 10 ja kuva 13).

12 KIRJALLISUUTTA

Kaakkola S, Marttila R: Liikehäiriöt. Kirjassa: Neurologia, toim. Soinila S, Kaste M, Launes J, Somer H. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2001; 192–217.

Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000 Mar; 15(2): 216–23.

Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999; 52(2): 302–308.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *New Engl J Med* 1998; 339: 1044–1053, 1130–1143.

Leinonen E, Santala M. Psykiatriset oireet Parkinsonin taudissa. *Suom Lääkäril* 1998; 53: 155–159.

Marttila R. Vapina. *Duodecim* 1997; 113: 1811–1816.

Marttila RJ, Gustavsson N, Koljonen T, Rinne UK: Geographic clustering of Parkinson's disease in Finland. *Eur J Neurol* 1996; 3 (suppl 5): 187.

Myllylä V. Parkinsonin taudin lääkehoito. *Duodecim* 1997; 113: 1827–1834.

Olanow C W, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) fo the management of Parkinson's disease (2001): Treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (suppl 5): 1–88.

Quinn N. Drug treatment of Parkinson's disease. *Brit Med J* 1995; 310: 575–579.

Rinne J. Miten Parkinsonin tauti syntyy. *Duodecim* 1997; 113: 1819–1825.

Rinne U. Parkinsonin taudin muuttuva hoito. *Duodecim* 1993; 109: 1763–1768.

Teräväinen H. Entakaponi Parkinsonin taudin hoidossa. *Duodecim* 1999; 115: 2734–2744.



MYynti

Edita Publishing Oy
Asiakaspalvelu, puh. 020 45005 ja faksi 020 4502380
tai <http://pirtti.edita.fi/netmarket2/>

ISBN 952-5099-50-4
0355-242X