

Parkinsonin taudin lääkkeet

Parkinsonin tauti on oireyhtymä, jossa aivojen ekstrapyramidaalijärjestelmän tyvitumakkeet ovat vaurioituneet tai niiden toiminta on häiriintynyt. Tästä seuraa motorisen toiminnan häiriö. Parkinsonismin tyypillisimmät oireet voidaan jakaa kolmeen ryhmään: 1) hypokinesia eli vähäliikkeisyys (akinesia ja bradykinesia), jossa potilaan on vaikeata tai mahdotonta aloittaa liikkeitä ja liikkeet ovat hidastuneet, 2) poikkijuovaisten lihasten rigiditeetti eli jäykkyys (kankeus) ja 3) tremor eli vapina. Myöhemmässä vaiheessa myös asennon ja tasapainon säätely häiriintyy. Syyn perusteella voidaan erotella primaarinen (idiopaattinen) parkinsonismi eli Parkinsonin tauti, jonka syy on tuntematon, ja sekundaarinen eli muista syistä johtuva parkinsonismi, jonka tavallisimpia aiheuttajia ovat lääkkeet, myrkyt tai tulehdukset (postenkefaliittinen parkinsonismi) tai joka liittyy muihin aivosairauksiin. Parkinsonin taudin lääkehoidossa joudutaan monesti yhdistämään lukuisia eri tavoin vaikuttavia lääkkeitä, joiden vaikutusmekanismit ja yhteisvaikutukset tulee tuntea hyvin. Suomessa käytettävät Parkinsonin taudin hoitoon tarkoitettut lääkkeet on lueteltu taulukossa 28-1.

Parkinsonismin patofysiologiaa

Tyvitumakkeita eli basaalianglioita ovat mm. nucleus caudatus, putamen ja globus pallidus. Näihin tumakkeisiin tulee dopaminergisia aksoneita, joiden solukeskukset sijaitsevat substantia nigraassa. Tyvitumakkeissa on paitsi dopaminerginen, myös kolinerginen hermotus. Lisäksi niissä tiedetään olevan mm. gamma-aminovoihappoa (GABA), substanssi P:tä, enkefaliineja ja glutamiinihappoa. Basaalianglioiden oletettuja yhteyksiä on kaaviomaisesti esitetty kuvassa 28-1. Dopamiinin merkityksestä basaalianglioiden toiminnassa tiedetään melko paljon. On osoitettu, että Parkinsonin tautiin liittyy tyvitumakkeiden dopamiinin ja sitä syntetisoivien entsyymien puute. Tämä dopamiininpuutos johtuu substantia nigra pars compactassa sijaitsevien dopamiinineuronien solukeskusten tuhoutumisesta. Parkinsonin tauti ilmenee kliinisesti vasta, kun striatum (= nucleus caudatus + putamen) dopamiinipitoisuus on vähentynyt yli 80 % normaalista.

Paitsi suoranainen dopamiinin puute, joka syntyy tyvitumakkeiden vaurioituessa, parkinsonismin oireita voi aiheuttaa myös muunlainen striatum dopaminergisen aktiivisuuden heikkeneminen. Esimerkiksi klooripromatsiini ym. neuroleptit salpaavat striatum dopamiinireseptoreita ja aiheuttavat siten parkinsonismin oireita.

Dopamiinireseptorit ovat G-proteiinikytkentäisiä. Ne on jaoteltu molekyylibiologisin perustein D₁ (D₁ ja D₅)- ja D₂ (D₂, D₃ ja D₄)-tyyppisiin reseptoreihin. Viisi eri geeniä, jotka koodittavat eri alatyyppejä, on tunnistettu (ks. luvut 10 ja 22). Tyvitumakkeissa on sekä D₁- että D₂-tyyppisiä dopamiinireseptoreita. D₁- ja D₂-dopamiinire-

- *hermoradat*

- *hermovauriot*

- *dopamiinireseptorit*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

Kuva 28-1: Kaavakuva tyvitumakkeiden tärkeimmistä ratayhteyksistä, välittäjäaineista ja toiminnasta terveellä (A) ja Parkinsonin tautia sairastavalla (B) henkilöllä. Tärkeitä tulevia ratoja striatumiin ovat glutamaterginen (GLU) eksitoiva rata aivokuorelta sekä nigrostriataalinen dopaminerginen (DA) rata substantia nigran zona compactasta (SN_c). Dopamiinilla on sekä inhiboivia että eksitoivia vaikutuksia striatumin hermosoluihin. Estovaiikutusten oletetaan välittyvän pääasiassa D₂-tyyppisten dopamiinireseptorien kautta, kun taas eksitoivat vaikutukset välittyvät D₁-tyyppisten dopamiinireseptorien kautta. Striatumin asetyylikoliinia (AK) käyttävät hermosolut ovat valtaosin lyhyitä interneuroneita. Striatumista lähtee kaksi merkittävää ratajärjestelmää: "suora" rata mediaaliseen globus pallidukseen (GP_M) ja substantia nigran pars reticulataan (SN_R) sekä "epäsuora" rata lateraaliseen globus pallidukseen (GB_L) ja sub талаamisen tumakkeen (STT) kautta mediaaliseen globus pallidukseen ja substantia nigran pars reticulataan. Nämä ratajärjestelmät käyttävät välittäjäaineina mm. gamma-aminovoihappoa (GABA), glutamaattia (GLU), enkefaliinia (ENK) ja substanssi P:tä (SP). Lopuksi tiedonsiirto kulkee talamuksen kautta aivokuoren motorisille alueille. Parkinsonin taudissa dopaminergisen vajaatoiminnan oletetaan johtavan lopulta aivokuorelle siirtyvän palautteen vähenemiseen.

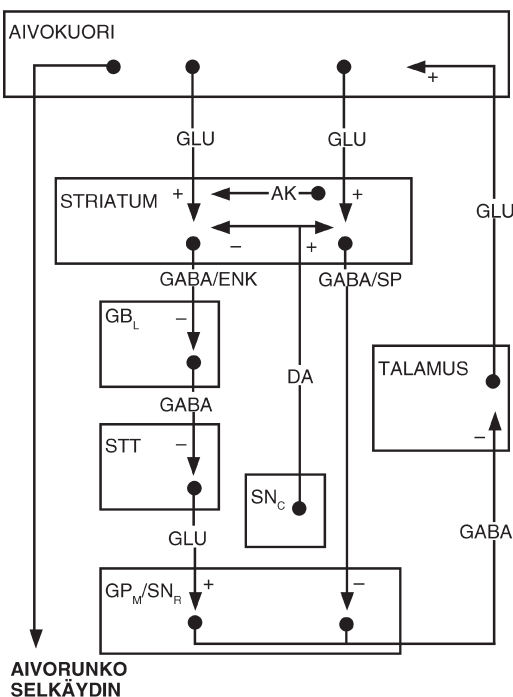
septorien solutason vaikutukset ovat vastakkaisia. D₁-reseptorien aktivoituessa kohdesolujen adenyylaattisykloasientsyymi stimuloituu, kun taas D₂-reseptorien aktivaatio estää adenyylaattisykloasiia. Tästä huolimatta D₁- ja D₂-dopamiinireseptorit ovat toiminnallisesti kytköksissä toisiinsa. Niinpä elektrofysiologisissa kokeissa on havaittu, että D₁-reseptorien on aktivoituttava, jotta saataisiin suurin mahdollinen D₂-reseptorien aktivoitumista seuraava vaste. D₃-D₅-tyyppisiä dopamiinireseptoreita on etenkin aivojen limbisillä alueilla, joilla on merkitystä psyyken ja mielialan säätelyssä.

Kolinergiset neuronit säilyvät Parkinsonin taudissa paremmin kuin dopamiinineuronit. Parkinsoninismien oireiden arvellaankin ainakin osittain syntyvän striatumin kolinergisten hermosolujen suhteellisen aktiivisuuden lisääntyessä, kun dopaminerginen estovaikutus häviää. Suuret annokset kolinergisia aineita, esim. pilokarpiinia, aiheuttavat koe-eläimissä parkinsonismia vastaavan tilan, ns. katalepsian. Koliinesterasaasin estäjä fysostigmiini pahentaa parkinsoninismien oireita.

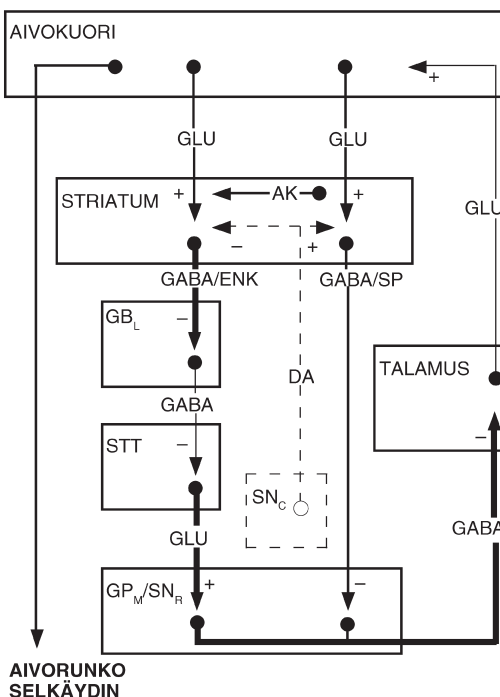
Parkinsonin taudissa ilmenevän dopaminergisten hermosolujen progressiivisen tuhon syytä ei tiedetä. MPTP (N-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini) on yhdiste, jota löydettiin laittomista petidiinin tyyppisistä valmisteista Kaliforniassa v. 1982, kun ruvettiin etsimään syytä huumeiden käyttäjien "parkinsonismiepidemiaan". MPTP:n on todettu tuhoavan pysyvästi nigrostriataaliset dopaminergiset neuronit. Hermosoluissa MPTP:stä luultavasti muodostuu toksinen metaboliitti monoamiinoksidaasi B:n (MAO-B) vaikutuksesta. Selektiivisen MAO-B:n estäjän selegiliinin on todettu estävän MPTP:n neurotoksisen vaikutuksen. On arveltu, että ympäristössä voisi olla MPTP:n kaltaisia myrkyjä, jotka vanhenemisen myötä vaikuttaisivat parkinsoninismien kehittymiseen.

Parkinsonin taudin lääkehoidossa pyritään joko lisäämään striatumin dopaminergista aktiivisuutta tai vähentämään kolinergista aktiivisuutta. Suuri edistysaskel Parkinsonin taudin hoidossa oli dopan käyttöönnotto v. 1961. Dopamiini ei läpäise veri-aivoestettä, kuten eivät muutkaan monoamiinit. Sen sijaan dopamiinin esiaste L-dopa (lääkeaineena sitä nimitetään levodopaksi) pääsee veri-aivoesteen lävitse, minkä jälkeen siitä muodostuu dopadekarboksylaasin avulla dopamiinia (kuva 28-2). Dopan

A. NORMAALI



B. PARKINSONIN TAUTI



28. Parkinsonin taudin lääkkeet

esiastetta tyrosiiniä annettaessa ei aivojen dopamiinipitoisuus suurene, koska tyrosiinin hydroksylaatio dopaksi on katekoliamiinien synteesin hitain reaktio (ks. luku 10). Levodopahoito on selvästi tehokkaampi kuin antikolinerginen parkinsonismilääkitys.

Levodopalla ei voida vaikuttaa taudin etenemiseen. Vähitellen vuosien kuluessa parkinsonismin oireet pahenevat. Potilaille ilmaantuu yhä enemmän tasapainovaikeuksia, psyykkisiä oireita, osalle jopa dementoitumista sekä voimakkaita päivittäisiä tilanvaihteluja ja äkillisiä "on-off"-ilmiöitä.

Aivojen dopaminergista aktiivisuutta lisäävät Parkinsonin taudin lääkkeet

Levodopa

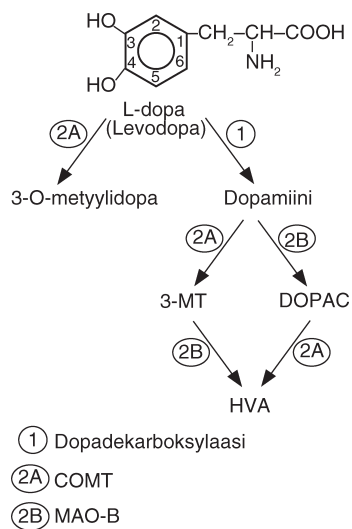
Pyrittäessä suurentamaan aivojen dopamiinipitoisuutta käytetään nimenomaan dopan levo-muotoa, koska vain se dekarboksyloituu dopamiiniksi. Levodopalla on sekä sentraalisia että perifeerisiä vaikutuksia. Vain sentraaliset ovat kliinisesti toivottuja. Perifeeriset vasteet ovat lähinnä autonomisen hermoston kautta välittyviä sympatomimeettisiä vaikutuksia, ja niitä selostetaan tarkemmin haitta-vaikutusten yhteydessä.

Levodopa vaikuttaa edullisesti etenkin hypokinesiaan ja kankeuteen. Myös vapinaan se vaikuttaa selvästi, mutta hitaammin ja vähemmän. Ominaista levodopahoidolle on vaikutuksen alkamisen hitaus. Useimmiten vasta 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta todetaan maksimaalinen positiivinen vaikutus. Alkuvuosina vaikutus voi kestää yli kolme viikkoa levodopälääkityksen lopettamisen jälkeen.

Parkinsonin tauti on etenevä sairaus. Osittain tältä pohjalta selitynee se, että levodopan vaikutus heikkenee vuosien mittaan, kun dopaminergisten hermosolujen kadotessa aivojen dopamiinin varastointikapasiteetti vähenee. Kuitenkin lähes kaikki Parkinsonin tautia sairastavat potilaat reagoivat levodopaan suotuisasti. Huono lääkevaste viittaakin usein sekundaariseen parkinsonismiin.

Levodopasta muodostuva dopamiini aktivoi kaikenlaisia dopamiinireseptoreita (D_1 – D_5). Tyvitumakkeiden D_1 - ja D_2 -dopamiinireseptorit ovat toiminnallisesti kytkeytyneet, niin että maksimaalinen motorisen tilan parantuminen Parkinsonin taudissa tapahtuu näiden molempien reseptorien aktivoituessa samanaikaisesti. Niinpä levodopa on tarkoituksenmukaisin lääke Parkinsonin taudin hoidossa. Aktivoitessaan aivojen limbisillä alueilla sijaitsevia dopamiinireseptoreita levodopasta muodostuva dopamiini aiheuttaa kuitenkin psykeen ja mielialaan kohdistuvia haitallisia vaikutuksia.

Levodopa imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Lääkkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua lääkkeen nauttimisesta tyhjään mahaan. Valtaosa aineesta imeytyy ohutsuolen yläosassa. Imeytymisessä on huomattavia yksilökohtaisia ja yksilöi-



Kuva 28-2. Kaavakuva kohdista, joissa lääkaineilla voidaan vaikuttaa levodopan metaboliaan elimistössä. Päämetaboliareitti: (1) Suurin osa suun kautta otetusta levodopasta dekarboksyloituu dopamiiniksi kulkeutumatta keskushermostoon. Tätä pyritään estämään perifeeristen dopadekarboksylaasin estäjillä (benseratsidi, karbidopa). (2) Muut metaboliareitit: (2A) Osa levodopasta inaktivoituu katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) vaikutuksesta 3-O-metyylidopaksi. Tätä pyritään estämään COMT:n estäjillä (entakaponi, tolkaponi). Keskushermoston COMT:n esto saattaa hidastaa dopamiinin inaktivoitumista ja siten lisätä levodopan vaikutusta. (2B) Keskushermoston monoamiinioksidiaasi (MAO) on pääosin MAO-B-tyyppiä, jota selegiliini estää. DOPAC = 3,4-dihydroksifenyylietikkahappo, 3-MT = 3-metoksityramiini, HVA = homovanilliinihappo.

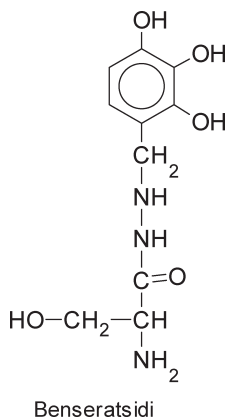
- vaiheet elimistössä
- imeytyminen

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

den välisiä vaihteluja. Runsaasti proteiineja sisältävä ruoka vähentää levodopan imeytymistä, koska neutraalit aminohapot kilpailevat sen kanssa imeytymisestä ruoansulatuskanavan limakalvolta. Myös antikolinergiset aineet voivat heikentää levodopan imeytymistä hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Vähemmän kuin 1 % suun kautta otetusta levodopasta kulkeutuu muuttumattomana aivoihin.

o *metabolia*

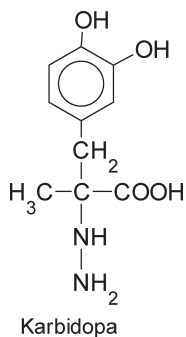
Vaikka levodopan vaikutus Parkinsonin tautiin alkaa hitaasti ja kestää kauan, aine metaboloituu nopeasti: eliminaation puoliintumisaika on vähän yli tunnin ja 2/3 suun kautta otetusta annoksesta ilmaantuu virtsaan metaboliitteina 8 tunnin kuluessa. Nopeita plasman levodopapitoisuuden vaihteluja on pyritty välttämään kehittämällä ns. depot-valmisteita, joista levodopa (yhdessä dekarboksylaation estäjän kanssa) imeytyy hitaammin kuin tavanomaisesta valmisteesta: levodopan huippupitoisuus saavutetaan vasta 2–3 tunnin kulluttua valmisteesta. Kuitenkin levodopan hyötyosuus ja imeytymisen luotettavuus näistä valmisteista on huonompi kuin tavanomaisista valmisteista.



Kuvassa 28-2 on esitetty levodopan metaboliassa toimivia entsyymejä sekä niihin vaikuttavia lääkeaineita. Yli 95 % suun kautta otetusta levodopasta dekarboksyloituu keskushermoston ulkopuolella dopamiiniksi, joka ei enää läpäise veri-aivoestettä. Levodopan perifeerisiä haittoja on voitu vähentää sekä annosta pienentää tuntuvasti, kun se on yhdistetty perifeerisen dekarboksylaation estäjään. Osa suun kautta otetusta levodopasta inaktivoituu muuttumalla 3-O-metyylidopaksi (3-metoksytyrosiiniksi) katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) vaikutuksesta. Tämän metaboliatin merkitys lisääntyy käytettäessä perifeerisen dekarboksylaation estäjää yhdessä levodopan kanssa. O-metyylidopan muodostumista voidaan vähentää COMT:n estäjillä.

Perifeerisen dekarboksylaasin estäjät

• *vaikutusperiaate*



• *hyödyt*

Levodopaa yksistään ilman dekarboksylaation estäjää käytetään nykyisin äärimmäisen harvoin Parkinsonin taudin hoidossa. Perifeerisen dekarboksylaation estäjät benseratsidi ja karbidopa estävät dopadekarboksylaasientsyymien toimintaa ja siis levodopan muuttumista dopamiiniksi. Ne eivät kuitenkaan läpäise veri-aivoestettä, joten ne eivät estä levodopan metaboloitumista keskushermostossa dopamiiniksi.

Parkinsonin taudin hoidossa perifeerisen dekarboksylaasin estäjä yhdistetään aina levodopalääkitykseen eikä niillä ole yksinään käytettynä suotuisia vaikutuksia taudin oireisiin. Kun levodopahoitoon yhdistetään perifeerisen dekarboksylaation estäjä, levodopan hyötyosuus ja puoliintumisaika suurenevät, suurempi osa levodopa-annoksesta kulkeutuu aivoihin ja levodopa-annos voidaan pienentää neljännekseen. Perifeeriset gastrointestinaaliset ja kardiovaskulaariset haittavaikutukset vähenevät. Levodopan vaikutus tulee esiin nopeam-

min, ja ilmeisesti hieman useammat potilaat saavat apua yhdistelmähoitosta kuin pelkästä levodopasta.

Karbidopan annos on 1/4 tai 1/10 ja benseratsidin 1/4 levodopan annoksesta. Näinä annoksina perifeerisen dekarboksylaation estäjät eivät yksinään aiheuta mainittavia haittavaikutuksia. Levodopan keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia – mm. pakkoliikkeitä ja psyykkisiä häiriötiloja – esiintyy yhdistelmähoiton aikana useammin kuin ainoastaan levodopaa saavilla potilailla.

Levodopahoito yhdistettynä dekarboksylaation estäjään aloitetaan pienellä annoksella, noin 100–200 mg levodopaa vuorokaudessa. Annosta suurennetaan vähitellen, ja hoitoannos on yleensä 600–800 mg levodopaa vuorokaudessa 3–4 antokertaan jaettuna.

COMT:n estäjät

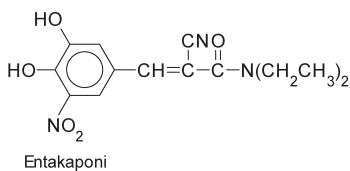
Perifeerisen dekarboksylaation estäjän kanssa käytettäessä levodopa metaboloituu lähinnä COMT:n vaikutuksesta 3-O-metyylidopaksi (kuva 28-2). Tämä metaboliitti kertyy vähitellen elimistöön, koska sen puoliintumisaika on pitkä (n. 15 tuntia) verrattuna levodopaan (n. 1–2 tuntia). Entakaponi ja tolkaponi ovat rakenteeltaan nitrokatekolijohdoksia ja ne estävät tehokkaasti COMT-entsyymiä. Yhdessä levodopan ja perifeerisen dekarboksylaation estäjän kanssa käytettyinä ne estävät 3-O-metyylidopan muodostumista, pidentävät levodopan puoliintumisaikaa ja parantavat levodopan hyötyosuutta. Enta-kaponi vaikuttaa vain perifeerisesti, kun taas tolkaponi tunkeutuu veri-aivoesteen läpi estäen myös aivojen COMT-entsyymiä.

Entakaponin eliminaation puoliintumisaika plasmasta mitattuna on samaa luokkaa kuin levodopan, ja sitä käytetään yhdessä jokaisen levodopa-annoksen kanssa. Tolkaponin vaikutus kestää pitempään ja sitä annetaan kolmasti vuorokaudessa. COMT:n estäjät ovat tarpeen etenkin potilaille, joille on kehittynyt levodopahoitoon liittyvää tilanvaihtelua. COMT:n estäjät voivat lisätä levodopan aiheuttamia tahattomia liikkeitä, ja niitä käytettäessä onkin usein tarpeen pienentää levodopan annosta. Ne voivat aiheuttaa myös vatsavaivoja ja ripulia sekä virtsan värin muuttumista voimakkaan keltaiseksi tai oranssiksi. Tolkaponi voi aiheuttaa maksa-arvojen nousua ja sen käyttöön on liitetty myös kuolemaan johtaneita maksavaurioita, minkä vuoksi se on toistaiseksi myyntikiellossa EU:n alueella.

Levodopahoidon haittavaikutukset ja yhteisvaikutukset

Levodopaa käytettäessä – vähitellen suurenevin annoksin – ilmenee sekä sentraalisia että perifeerisiä haittavaikutuksia, joiden vuoksi noin 5 % potilaista joutuu lopettamaan lääkityksen. Haittavaikutukset ovat useimmiten suorassa suhteessa annokseen, ja ne rajoittavat annoksen suuruutta varsin usein. Useimmille potilaille levodopa

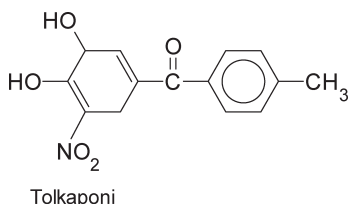
- annos



- entakaponi ja tolkaponi

- kinetiikka

- haittavaikutukset



- haittavaikutukset

- ruoansulatuskanava

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

aiheuttaa ruoansulatuskanavan oireita: pahoinvointia, oksentelua ja ruokahaluttomuutta. Niitä voidaan vähentää aloittamalla hoito pienillä annoksilla ja antamalla perifeerisen dekarboksylaasin estäjää, mutta osaksi oireet lienevät keskushermostoperäisiä. Levodopan ottaminen aterian jälkeen vähentää ruoansulatuskanavan oireita. Toisaalta ruoan proteiini voi estää levodopan imeytymistä, koska neutraalit aminohapot käyttävät samaa kuljetusmekanismia kuin levodopa.

o *verenkierto*

Levodopan aiheuttamat sydämen rytmihäiriöt johtuvat luultavasti suurimmaksi osaksi dopamiinin synteessin lisääntymisestä. Dopamiinilla on sydämeen suoria vaikutuksia, ja lisäksi se toimii epäsuorana sympatomimeettinä ja vääränä adrenergisena välittäjäaineena. Takykardia ja sydämen rytmihäiriöt ovat levodopahoidossa mahdollisia oireita. Näitä voidaan hoitaa β -adrenoseptorin salpaajilla. Perifeerisen dekarboksylaation estäjät estävät nämä oireet.

Levodopahoidolle on myös ominaista posturaalinen hypotensio (ei siis hypertensio, kuten voisi olettaa). Se on osittain keskushermostoperäistä ja osittain se johtuu dopamiinin aiheuttamasta verisuonten laajenemisesta. Hypotensiotaipumusta kohtaan kehittyvä hoidon aikana toleranssia.

o *keskushermosto*

Levodopan aiheuttamat psyykkiset häiriöt ovat puhtaasti keskushermostoperäisiä: niitä ovat sekavuus, tuskaisuus, unettomuus, euforia, hallusinaatiot (useimmiten näköharhat) sekä toksinen psykoosi, johon liittyy harha-aistimuksia ja vainoharhaisuutta. Samoin keskushermostoperäisiä ovat levodopan aiheuttamat tahattomat liikkeet, jotka ovat hoidon pahin häiriö. Osa niistä on suorassa suhteessa annokseen (ns. ”peak dose dyskinesia”). Ne ilmenevät useimmiten kasvoissa ja kielessä irvistyksinä ja puremisliikkeinä sekä raajojen ja vartalon tahattomina heilahteluina. Myös tahattomia, lihaksia vääntäviä liikkeitä (dystonia) voi esiintyä.

o *tilan vaihtelut*

Ilmeisesti vaikein ongelma Parkinsonin taudin levodopahoidossa on päivittäisten tilanvaihtelujen kehittyminen. Näihin kuuluu levodopan vaikutusajan lyhentyminen (”wearing-off”), pakkoliikkeet sekä nopeat tilanvaihtelut (”on-off” -ilmiö), joilla tarkoitetaan kliinisen tilan nopeita, äkillisiä muutoksia, jotka ovat riippumattomia levodopan annostelusta. Oireet pahenevat äkillisesti kuin katkaisimesta käännettäessä muutamaksi minuutiksi tai useaksi tunniksi, ja sitten tila vaihtuu paremmaksi yhtä nopeasti kuin huononikin. Ilmiötä ei esiinny hoitamattomilla parkinsonismipotilailla.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa levodopaa potilaille, joilla on ollut sydäninfarkti, rytmihäiriöitä tai psykooseja.

Pyridoksiini estää levodopan vaikutusta. Tämä johtuu perifeerisen dekarboksylaation aktivoitumisesta pyridoksiinin toimiessa kofaktorina. Ilmiötä ei esiinny, kun levodopaa käytetään yhdessä dekarboksylaation estäjän kanssa.

Epäspesifiset MAO:n estäjät vahvistavat dopamiinin perifeerisiä vaikutuksia, ja yhteisvaikutuksena saattaa tulla vaikeita takykardioita

Valmisteita

Levodopum, levodopa (Aktipar[®], Kardopal[®], Madopar[®], Sinemet[®])
Benserazidum, benseratsidi (Aktipar[®], Madopar[®])
Carbidopum, karbidopa (Kardopal[®], Sinemet[®])
Entacaponium, entakaponi (Comtess[®])

• *yhteisvaikutukset*

o *pyridoksiini*

o *MAO:n estäjät*

ja verenpaineen kohoaminen. Imipramiinin tyyppiset masennuslääkkeet saattavat vahvistaa levodopan vaikutusta. Neuroleptit sekä pahoinvointilääkkeenä käytettävät metoklopramidi ja proklooriperatsiini estävät levodopan vaikutuksia. Domperidoni on rakenteeltaan haloperidolia muistuttava dopamiinireseptorien salpaaja, joka ei läpäise veri-aivoestettä, ja se on siten potentiaalinen lääke pyrittäessä estämään levodopan aiheuttamaa pahoinvointia ja perifeerisiä haittavaikutuksia.

Selegiliini (deprenyyli)

Levodopan annosta voidaan pienentää myös käyttämällä selegiliiniä. Selegiliini on fenyylityyliamiinin johdos, joka estää selektiivisesti ja pysyvästi ihmisaivojen vallitsevaa MAO-isoentsyymiä, MAO-B:tä.

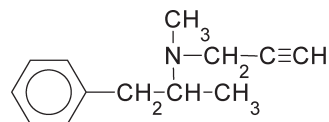
Selegiliinin on todettu pidentävän ja vahvistavan levodopan vaikutuksia estämällä levodopasta muodostuneen dopamiinin hajoamista. Sitä on käytetty pidentämään levodopan vaikutusta tilanvaihteluista kärsivillä potilailla. Sitä on käytetty myös Parkinsonin taudin varhaisvaiheessa, koska on arveltu, että se saattaisi estää taudin etene- mistä. Tätä suojavaikutusta ei ole pystytty varmuudella osoittamaan. On kuitenkin osoitettu, että selegiliinin avulla pystytään myöhentämään levodopahoidon aloittamista. Joka tapauksessa selegiliiniä voidaan antaa alkuvaiheen potilaille ilman levodopaakin. Päinvastoin kuin MAO-A:n estäjät (esim. moklobemidi), selegiliini ei vähennä masennusoireita.

Selegiliini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta ja läpäisee nopeasti veri-aivoesteen. Selegiliini metaboloituu elimistössä (–)-metamfetamiiniksi ja edelleen (–)-amfetamiiniksi. Se myös lisää aivojen fenyylityyliamiinipitoisuutta. Koska selegiliini estää MAO-B:tä pysyvästi, vaikutus kestää pitkään, vaikka aine itse viipyy elimistössä vain muutamia tunteja.

Selegiliinin annostus on yksinkertaista, yleensä 5–10 mg aamu- sin. Näinä annoksina selegiliini aiheuttaa vain harvoin haitallisia vaikutuksia, joita ovat pahoinvointi ja huimaus. Illalla nautittuna selegiliini saattaa aiheuttaa unettomuutta, mikä johtunee sen amfetamiini- metaboliiteista. Lisäksi se voi vahvistaa levodopan haitallisia vaikutuksia, kuten pakkoliikkeitä, sekavuutta ja hallusinaatioita. Annosta suurennettaessa yli 10 mg:aan selegiliini voi aiheuttaa epäselektiivisten MAO:n estäjien tavoin vaikeita hyperpyreksia- ja hypertoniareaktioita tyramiinia sisältävien ruokien ja juomien kanssa nautittuna. Haitallisia interaktioita voi esiintyä sen ja MAO-A:n estäjien, epäsuorien sympatomimeettien, petidiinin ja eräiden 5-HT:n takaisinottoa estävien masennuslääkkeiden (esim. fluoksetiini) kesken.

o neuroleptit

• vaikutus



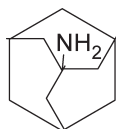
Selegiliini

• vaiheet elimistössä

• annostus ja haittavaikutukset

Valmisteita

Selegilinum, selegiliini (Eldepryl[®], Selegilin[®], Selegilin Generics[®])



Amantadiini

Valmisteita

Amantadinum, amantadiini (Atarin®)

- *haittavaikutukset*

- *vaiheet elimistössä ja annos*

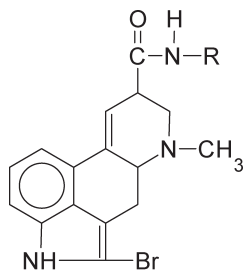
Amantadiini

Viruslääke amantadiinin parkinsonismin oireita poistava vaikutus todettiin sattumalta. Se lievittää hypokinesiaa, jäykkyyttä ja vapinaa yhtä paljon. Parkinsonismin lääkkeenä amantadiini on tehottomampi kuin levodopa, mutta ehkä tehokkaampi kuin antikolinergiset aineet. Sitä käytetään lievien parkinsonismoireiden hoitoon yksinään tai yhdistettynä muihin Parkinsonin taudin lääkkeisiin. Amantadiini ilmeisesti vapauttaa dopamiinia hermopäätteistä ja estää sen takaisinottoa sekä aktivoi dopamiinireseptoreita. Se on myös heikko antikolinergi ja salpaa NMDA-tyyppisiä glutamaattireseptoreja.

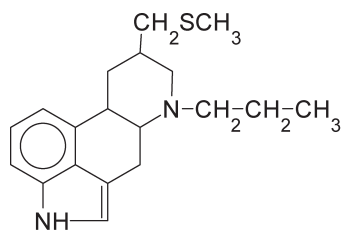
Amantadiini voi aiheuttaa huimausta, suun kuivumista, turvotusta, sekavuutta, hallusinaatioita sekä suurina annoksina kouristuksia. Se vahvistaa antikolinergisten aineiden keskushermostovaikutuksia. Iho-oire, livedo reticularis, johtunee katekoliamiinien aiheuttamasta vasokonstriktiosta, ja se menee ohi, kun hoito lopetetaan.

Amantadiini imeytyy ruoansulatuskanavasta. Sen puoliintumisaika on 22 tuntia. Amantadiinin vaikutus tulee esiin muutaman päivän kuluessa hoidon aloittamisesta, mutta useimmiten heikkenee 6–8 viikon kuluessa. Tavallinen annos on 100 mg x 1–2/vrk. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville annosta on pienennettävä.

Dopamiiniagonistit



Bromokriptiini



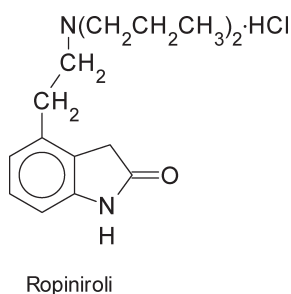
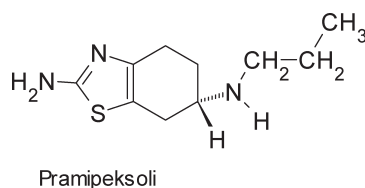
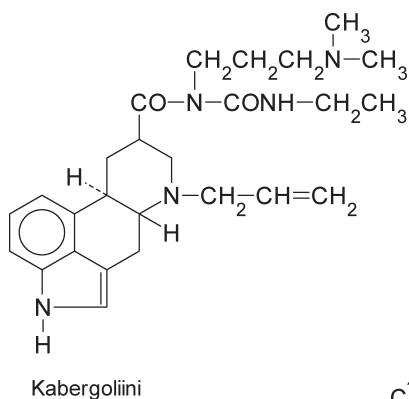
Pergolidi

Kun parkinsonismipotilaan aivoissa vähitellen taudin edetessä tuhoutuu yhä enemmän dopamiinineuroneita, levodopan vaikutus heikkenee, koska samalla tuhoutuu myös dopadekarboksylaasi, joka muuttaa levodopaa dopamiiniksi. Kuitenkin striatumissa on jäljellä suhteellisen paljon dopamiinireseptoreita. Niinpä on pyritty kehittämään parkinsonismilääkkeeksi sopivia keskushermoston dopamiinireseptoreita stimuloivia yhdisteitä.

Useat torajyväalkaloidijohdokset, joista Suomessa ovat kliinisessä käytössä bromokriptiini, pergolidi ja kabergoliini, aktivoivat D₂-dopamiinireseptoreita. Pergolidi aktivoi myös D₁-reseptoreita, joita bromokriptiini salpaa. Pramipeksoli ja ropiniroli ovat ensimmäisiä kliiniseen käyttöön tulleita dopamiiniagonisteja, jotka eivät ole rakenteeltaan torajyväalkaloideja. Näistä pramipeksoli aktivoi D₁- ja D₂-reseptorien ohella myös D₃-reseptoria.

Dopamiiniagonistit ovat teholtaan merkitsevästi levodopaa heikompiä, mutta ne aiheuttavat vähemmän tahattomia liikkeitä ja niiden vaikutus kestää pitempään kuin levodopan. Parhaita kliinisiä tuloksia saadaan, kun ne yhdistetään levodopälääkitykseen. Dopamiiniagonistihoidon aiheita Parkinsonin taudin hoidossa ovat selvästi huonontunut vaste ja tilanvaihtelujen ilmaantuminen pitkäaikaisessa levodopahoidossa. Nykyisin pyrkimyksenä on päästä mahdollisimman pieniin levodopan vuorokausiannoksiin, ja niinpä jo taudin alku-

28. Parkinsonin taudin lääkkeet



vaiheesta lähtien voidaan käyttää joko pelkkää dopamiiniagonistia tai levodopan ja dopamiiniagonistin yhdistelmää.

Dopamiiniagonistien haittavaikutukset johtuvat suurimmaksi osaksi dopamiinireseptorien stimulaatiosta ja ne ovat samantyyppisiä kuin levodopalla. Haitallisimpia ovat hoidon alussa pahoinvointi, oksentelu ja asentohypotensio, jonka vuoksi hoito tulisi aloittaa annosta vähitellen lisäten. Hypotensiota voi esiintyä etenkin verenpainelääkkeitä saavilla potilailla. Myöhemmin esiintyy mahavaivoja ja ummetusta ja psyykkisinä haittoina unettomuutta, sekavuutta ja näkö- ja kuuloharjoja, joita agonistit aiheuttavat useammin kuin levodopa. Torajyväalkaloidijohdokset aiheuttavat joskus keuhkomuutoksia, ja siksi keuhkokuvaa ja laskoa on seurattava hoidon aikana. Samanaikainen alkoholinkäyttö voi vähentää bromokriptiinin siedettävyyttä ja lisätä haittavaikutusten esiintymistä. Torajyväalkaloideille tyypillisiä verisuonivaikutuksia (eryteema, turvotukset, sormien valkoisuus) esiintyy parkinsonismipotilailla harvoin. Pramipeksoli on aiheuttanut äkillisiä nukahtamisia, ja potilaita onkin varoitettava sen käytöstä valppausta vaativissa tilanteissa. Sen vaikutukset saattavat voimistua, jos sitä käytetään yhdessä muiden rauhoittavien lääkkeiden tai alkoholin kanssa.

Sekä bromokriptiini, pergolidi että kabergoliini imeytyvät suun kautta annettuina nopeasti mutta epätäydellisesti. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua. Bromokriptiinin ja pergolidin vaikutus kestää useita tunteja; bromokriptiini on näistä jonkin verran pitempivaikutteinen. Kabergoliini on huomattavan pitkävaikutteinen, koska sen eliminaation puoliintumisaika on 60–100 tuntia.

- *haittavaikutukset*

- *vaiheet elimistössä*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

- *annostus*

Bromokriptiinin annos Parkinsonin taudin hoidossa on suurempi kuin hyperprolaktinemian hoidossa, johon bromokriptiini alun perin kehitettiin. Yhdistettynä levodopaan bromokriptiinia tarvitaan suhteellisen pieni annos, usein 7,5–30 mg/vrk on riittävä. Pergolidi on noin 10 kertaa bromokriptiiniä potentimpi, ja sen annokset ovat vastaavasti pienempiä. Kabergoliinin hoitoannos on 2–4 mg/vrk kerran päivässä annettuna. Pramipeksoli ja ropiniroli imeytyvät ruoansulatuskanavasta nopeasti (plasmassa huippupitoisuus jo tunnin kuluessa) ja niiden eliminaation puoliintumisaika on sangen lyhyt, 6–12 tuntia.

- *apomorfiini*

Apomorfiini on eläintutkimuksissa paljon käytetty dopamiiniagonisti, joka aktivoi sekä D₁- että D₂-tyyppisiä dopamiinireseptoreita, ja sillä on selvä teho Parkinsonin taudissa. Sitä voidaan käyttää erityistapauksissa vaikeata Parkinsonin tautia sairastaville. Apomorfiini on annettava ihon alle joko toistuvina injektioina tai jatkuvana infuusiona pumpun avulla. Se aiheuttaa lähes aina pahoinvointia ja oksentelua, mutta tätä voidaan estää domperidonilla.

Valmisteita

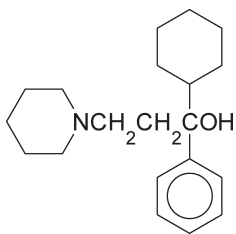
Bromocriptinum, bromokriptiini (Parlodel®)
Cabergolinum, kabergoliini (Cabaser®, Dostinex®)
Pergolidum, pergolidi (Permax®)
Pramipexolum, pramipeksoli (Sifro®)

Parkinsonin taudin hoidossa käytetyt antikolinergit

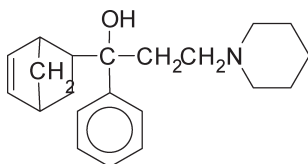
Ensimmäiset parkinsonismin hoitoon käytetyt lääkeaineet olivat belladonna-alkaloidit jo yli sata vuotta sitten. Parkinsonismipotilaiden striatumissa dopamiininpuutos johtaa kolinergisten hermosolujen suhteellisen aktiivisuuden lisääntymiseen. Antikolinergit auttavat potilaita palauttaessaan nigrostriataalisen neurotransmission tasapainoa. Spesifisten dopamiinireseptoreihin ja -reseptoreihin vaikuttavien lääkeaineiden tultua kliiniseen käyttöön on antikolinergisten aineiden merkitys Parkinsonin taudin hoidossa vähentynyt.

Nämä aineet eivät ole läheskään yhtä tehokkaita kuin levodopa. Lähinnä ne vähentävät vapinaa, joka on parkinsonismin ensi oire n. 70 %:lla potilaista. Vain harvojen potilaiden hoidossa ne jäävät ainoaksi lääkitykseksi. Ne ovat kuitenkin edelleen käyttökelpoisia hoidettaessa potilaita, joilla on lieviä parkinsonismioireita, sekä potilaita, joille levodopa aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia. Lisäksi antikolinergiset aineet estävät fentiatsiinin johdosten ym. psykoosilääkkeiden aiheuttamaa parkinsonismia ja dystoniaa. Toisaalta antikolinergit saattavat edistää neuroleptien aiheuttaman tardiivin dyskinesian kehittymistä.

Eräiden antihistamiiniaineiden on todettu lieventävän Parkinsonin taudin oireita. Potilaat sietävät niitä paremmin kuin antikolinergisia aineita, mutta ne eivät ole yhtä tehokkaita. Osalla parkinsonismilääkkeistä on sekä antikolinergisia että antihistamiiniominaisuuksia (taulukko 28-1).



Bentsheksoli



Biperideeni

28. Parkinsonin taudin lääkkeet

Taulukko 28-1. Parkinsonin taudin lääkkeet

Lääkeaine	Vaikutustapa
Levodopa	Dopamiinin esiaste
Benseratsidi Karbidopa	Perifeerisen dekarboksylaasin estäjä Perifeerisen dekarboksylaasin estäjä
Entakaponi Tolkaponi	COMT:n estäjä COMT:n estäjä
Selegiliini	MAO-B:n estäjä
Apomorfiini Bromokriptiini Kabergoliini Pramipeksoli Pergolidi Ropiniroli	Dopamiiniagonisti Dopamiiniagonisti Dopamiiniagonisti Dopamiiniagonisti Dopamiiniagonisti Dopamiiniagonisti
Amandatiini	Vapauttaa dopamiinia?
Bentsheksoli Biperideeni Orfenadriini	Antikolinergi Antikolinergi Antikolinergi/Antihistamiini

Bentsheksoli (trihexifenidyyli) on farmakologisilta vaikutuksiltaan belladonna-alkaloidien kaltainen. Se lievittää selvästi vapinaa, mutta vähemmän kankeutta ja hypokinesiaa. Kuten muutkin antikolinergiset aineet, se vähentää parkinsonismiin kuuluvaa runsasta syljeneritystä (sialorrea).

Orfenadriini on difenhydramiinin analogi, jolla on vähäisempi antihistamiinivaikutus mutta selvempi antikolinerginen vaikutus kuin difenhydramiinilla.

Parkinsonismilääkkeiksi on pyritty kehittämään yhdisteitä, joiden perifeeriset antikolinergiset vaikutukset ovat vähäisiä. Haittavaikutuksina esiintyy kuitenkin perifeeristen muskariinireseptorien salpauksen aiheuttamia oireita, kuten suun kuivumista, näköhäiriöitä, virtsanretentiota ja ummetusta. Antikolinergisten aineiden käytön vasta-aiheita ovat sulkukulmaglaukooma ja eturauhasen liikakasvu. Antikolinergisten parkinsonismilääkkeiden käyttökelpoisuutta rajoittavat kuitenkin pääasiassa keskushermostoperäiset sivuvaikutukset. Kaikki sentraaliset antikolinergiset yhdisteet heikentävät havaintokykyä ja hidastavat ajatuksenjuoksua. Ne aiheuttavat väsymystä ja uneliaisuutta. Lisäksi ne vaikuttavat lähimuistiin. Sekavuuteen taipuvaisille vanhuksille niitä on annettava erityisen varovasti. Ne voivat aiheuttaa levottomuutta, aggressiivisuutta, vainoharhaisuutta sekä näkö- ja kosketusharhoja. Henkiset häiriöt häviävät lääkityksen lopettamisen jälkeen viikon kuluessa. Fysostigmiinilla voidaan hoitaa vaikeita oireita, samoin kuin näiden lääkeaineiden aiheuttamaa myrkytystä.

- *haittavaikutukset*

Valmisteita

Benzhexolum, bentsheksoli (Artane®)
Biperidenum, biperideeni (Akineton®, Ipsato®)
Orfenadrinum, orfenadriini (Dolan®, Norflex®, Norgesic®)

