

Dementia

Opiskelupaketti apteekkihenkilöstölle

**Apteekifarmasian
erikoistumisopinnot
proviisoreille, PD
Projektityö
Proviisori Kirsi Puurunen
Kuopion yliopisto
Koulutus- ja
kehittämiskeskus
Heinäkuu 2007**

Julkaisua voi tilata osoitteesta:

Kirsi Puurunen

Mateenmutka 10 as 5

70700 Kuopio

Puh: (017) 262 0 232

Sposti: Kirsi.Puurunen@netti.fi

KUOPION YLIOPISTON KOULUTUS- JA KEHITTÄMISKESKUS

PUURUNEN KIRSI: Dementia. Opiskelupaketti apteekkihenkilöstölle.

Apteekki farmasian erikoistumisopinnot proviisoreille, PD

Projektityö, 59 s., 1 liite (2 s.)

ISBN 978-951-27-0733-1

ISBN 978-951-27-0659-4 (PDF)

ISSN 0789-4317

Projektityön ohjaaja: LT, Tuula Pirttilä

Kesäkuu 2007

Tällä hetkellä Suomessa arvioidaan olevan noin 100 000 dementiaa sairastavaa henkilöä. Väestön ikääntyessä dementiaa sairastavien määrä tulee edelleen kasvamaan tulevaisuudessa. Dementia voi olla seurausta useista eri aivosairauksista. Yleisin dementoiva sairaus on Alzheimerin tauti. Dementoiville sairauksille on yhteistä, että potilaan kognitiiviset toiminnot (henkinen suoriutumiskyky) heikkenevät.

Alzheimerin tautia voidaan hoitaa lääkkeillä. Tällä hetkellä käytössä olevat lääkkeet vaikuttavat aivojen kolinergiseen ja glutamatergiseen järjestelmään. Näiden lääkkeiden vaikutus ei kuitenkaan kohdistu itse sairauden syntymekanismiin, vaan ne ovat oireenmukaista hoitoa. Kuitenkin varhaisessa vaiheessa aloitetulla lääkehoidolla näyttäisi voitavan hidastaa sairauden etenemistä. Niillä voidaan myös helpottaa sairauteen liittyviä oireita, kuten käytösoireita. Tämä helpottaa myös potilaan omaisten hoitotaakkaa, sillä käytösoireet ovat usein syynä potilaan siirtymiseen laitoshiitoon.

Projektityöni päämääränä oli lisätä apteekkihenkilöstön tietoa dementiaasta ja sen lääkehoidosta luomalla oppimiseen soveltuva opiskelupaketti. Kirjassa kerrotaan yleisimmistä dementoivista sairauksista, niiden oirekuvasta ja dementialääkkeistä. Dementiat kehittyvät pitkän aikajakson kuluessa ja voimme elintavoillamme vähentää riskiä niihin sairastumiseen. Kirjassa on lueteltu dementioiden riski- ja suojatekijöitä. Kirjassa käsitellään myös dementiapotilaita apteekin asiakkaina ja apteekin roolia osana dementiapotilaan hoitoketjua.

AVAINSANAT: Alzheimerin tauti, dementia, käytösoireet, lääkehoito, opiskelu

ESIPUHE

Haluan esittää erityiset kiitokset ohjaajalleni professori, ylilääkäri Tuula Pirttilälle, jonka asiantuntemus ja neuvot ovat olleet korvaamattomana apuna työssäni.

Esitän myös lämpimät kiitokseni opponijalleni Elsi Määtälle, kurssin koulutussuunnittelija Lea Tuomaiselle, kurssinjohtaja, FaT Päivi Pelkoselle sekä Pekka Vesteriselle ja Paula Jääskeläiselle Keiteleen apteekista heidän antamistaan kommentteista työni hiomiseksi.

Haluan kiittää aviomiestäni Petri Ryynästä venymisestä arkirutiinien pyörittämisessä opiskeluni aikana. Kiitän myös äitiäni Irja Puurusta saamastani tuesta.

Kiitän Savon Apteekkariyhdistystä sekä Suomen apteekkariliittoa tätä työtä varten saamastani taloudellisesta tuesta.

Kuopiossa 16.05.2007

Kirsi Puurunen

Sisällysluettelo

ESIPUHE

1 JOHDANTO	9
2 MITÄ DEMENTIA ON?	10
3 MILLOIN ON SYYTÄ EPÄILLÄ DEMENTIAA?	12
4 MUISTITESTEJÄ JA -TUTKIMUKSIA	15
5 DEMENTIAA AIHEUTTAVIA SAIRAUKSIA	17
5.1 Alzheimerin tauti	17
5.1.1 Alzheimerin taudin lääkitys	19
5.1.1.1 Kolinergiseen järjestelmään vaikuttavat lääkkeet.....	19
5.1.1.1.1 <i>Farmakokinetiikka</i>	21
5.1.1.1.2 <i>Haittavaikutukset</i>	22
5.1.1.1.3 <i>Yhteisvaikutukset</i>	23
5.1.1.1.4 <i>Liitännäissairauksien vaikutus</i>	24
5.1.1.1.5 <i>Yliannostus</i>	25
5.1.1.2 Glutamatergiseen systeemiin vaikuttavat.....	25
5.1.1.2.1 <i>Farmakokinetiikka</i>	26
5.1.1.2.2 <i>Haittavaikutukset</i>	26
5.1.1.2.3 <i>Yhteisvaikutukset</i>	26
5.1.1.2.4 <i>Liitännäissairauksien vaikutus</i>	27
5.1.1.2.5 <i>Yliannostus</i>	27
5.1.1.3 Lääkehoidon toteutus käytännössä.....	27
5.1.1.4 Tulevaisuuden lääkehoito.....	29

5.2 Vaskulaarinen dementia.....	30
5.3 Lewyn kappale dementia.....	32
5.4 Frontaalidementiat.....	34
6 KÄYTÖSOIREET.....	36
7 DEMENTIAN RISKITEKIJÖITÄ.....	38
8 DEMENTIALTA SUOJAAVIA TEKIJÖITÄ.....	38
9 MUISTIHÄIRIÖPOTILAS APTEEKIN ASIAKKAANA.....	40
10 DEMENTIAPOTILAALLE SOPIMATTOMIA LÄÄKKEITÄ.....	42
11 POTILASTAPAUKSIA.....	47
LÄHTEET.....	54
LIITE: MMSE -testilomake	

1 Johdanto

Tieto dementiasairauksien syntymekanismeista on lisääntynyt dramaattisesti viime vuosina ja markkinoille on tullut lääkehoitoja, joilla voidaan hidastaa dementian etenemistä. Kuitenkaan tästä yhä ajankohtaisemmasta aiheesta ole ollut apteekkilaisille suunnattua tietoa kovinkaan paljon.

Opiskelupaketin tarkoituksena on kertoa dementiaan viittaavista oireista ja selventää dementiaan viittaavan ja normaaliksi laskettavan muistihäiriön eroja. Opiskelupaketissa kerrotaan, millaisia tutkimuksia mahdollisen muistihäiriön kartoittamiseksi voidaan tehdä. Kaikki muistihäiriöt eivät ole dementiaa, vaan taustalla voi olla jokin hoidettava sairaus, kuten aineenvaihdintahäiriö. Lukija on tarkoitus perehdyttää tavallisimpiin dementoiviin sairauksiin, niiden taustalla oleviin toimintahäiriöihin ja oireisiin. Suuri osa dementiapotilaista kärsii käytösoireista jossain sairautensa vaiheessa. Projektityössä kerrotaan, millaisia dementiapotilaiden käytösoireet ovat. Usein dementiapotilaan lähiomaiset ovat huolissaan sairauden mahdollisesta periytyvyydestä. Tämä on kuitenkin usein turhaa, sillä suurimmat dementialle altistavat riskitekijät ovat kohonnut verenpaine ja kolesterolitaso. Projektityössä käsitellään myös muita dementian riski- sekä suojatekijöitä.

Vanhukset asioivat apteekissa usein. Osaavalla apteekkihenkilöstöllä on mahdollista edesauttaa vanhuksen hoitoonohjausta, silloin kun selviä muistihäiriöitä voidaan havaita. Apteekkilaisen tulisi tietää perusasiat dementialääkkeistä. Projektityössä käsitellään dementian hoidossa käytettävät lääkkeet ja lääkehoitokäytäntö. Koska dementiapotilaat ovat pääosin vanhuksia, heillä on yleensä käytössään myös paljon muuta eri sairauksiin liittyvää lääkehoitoa, josta jotkut voivat heikentää dementiapotilaan tilaa. Projektityön loppupuolella on luetteloituna tällaisia lääkkeitä.

Olen lihavoinut tekstiin olennaisia seikkoja sekä helpottamaan kertausta. Parhaan hyödyn lukija saa vastaamalla kappaleiden kertaaviin kysymyksiin. Kirjan loppupuolella on myös potilastapauksia, jotka helpottavat olennaisten asioiden kertaamista.

2 Mitä dementia on?

Dementia ei ole yksittäinen sairaus, vaan yleisnimitys oireistolle, johon saattavat johtaa useat erilaiset patologiset mekanismit. Dementiassa henkilön henkinen suorituskyky on heikentynyt niin, että kyky huolehtia itsenäisesti arkipäivän elämään liittyvistä asioista on huonontunut.

Yleensä dementoivat sairaudet etenevät hitaasti. Muutokset aivoissa saattavat alkaa pari vuosikymmentä ennen ensimmäisiä oireita. Lieviä oireita ilmenee kuitenkin jo ennen dementiaa. Suomessa lievää kognitiivista häiriötä arvioidaan sairastavan 120 000 henkilöä. Vuonna 2004 dementialääkkeitä, joista Kela myönsi korvausta, käytti 20 400 potilasta. Tällöin keskimääräiset potilaskohtaiset vuosikustannukset olivat 1216 € (Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos 2004). Kaiken kaikkiaan dementiapotilaita on kuitenkin enemmän kuin Kela korvausta saavien määrä, noin 100 000, ja määrän oletetaan nousevan 130 000 vuoteen 2030 mennessä.

Dementian alkamisikä vaihtelee; se ei aina ilmaannu vanhemmalla iällä, vaan myös nuoret voivat sairastua. Suomessa on työkäisiä dementiaan sairastuneita 6000 - 7000 henkilöä (Juva 2004). Kuitenkin dementia painottuu voimakkaasti vanhusväestöön ja yli 65 vuotiaista suomalaisista arvioidaan vähintään keskivaikeaa dementiaa sairastavan n. 7 %.

Dementoivista sairauksista on yleisin Alzheimerin tauti, se vastaa yli puolesta (65-75 %) dementiatapauksista (taulukko 1). Muita yleisiä dementoivia sairauksia ovat Lewyn kappale dementia sekä vaskulaarinen dementia.

Dementian määritelmä

(DSM IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)

■ Heikentyminen useammalla älyllisen toimintakyvyn osa-alueella mukaan lukien

• **muistihäiriö** (uuden oppimisen vaikeutuminen ja vaikeus palauttaa mieleensä aiemmin opittua)

• **ainakin yksi seuraavista**

1. afasia (kielellinen häiriö)

2. apraxia (liikesarjojen suorittamisen vaikeus, vaikka motoriikka kunnossa)

3. agnosia (nähdyn esineen tunnistamisen vaikeus tai nähdyn merkityksen käsittäminen, vaikka näköhavainnon jäsentäminen on normaali)

4. toiminnan ohjaamisen häiriö (mm. suunnitelmallisuus, kokonaisuuden jäsentäminen, järjestelmällisyys, abstrakti ajattelu)

■ Älyllisen toimintakyvyn muutokset aiheuttavat merkittävän sosiaalisen tai ammatillisen toiminnan rajoittumisen ja merkittävän laskun aiemmin korkeammalta toiminnan tasolta.

Taulukko 1. Dementoivia sairauksia ja niiden yleisyys dementoista

Alzheimerin tauti	65-75 %
Vaskulaariset demeniat	15-20 %
Lewyn kappale -tauti	10-15 %
Frontaalidemeniat	n. 5 %
Parkinsonin tauti	alle 5 %
Huntingtonin tauti	alle 1 %
Creutzfeldt-Jakobin tauti	alle 1 %

Lähteet: Aarsland ym. (2005), Kustannus Oy Duodecim ja Huovinen (2004)

3 Milloin on syytä epäillä dementiaa?

Muistihäiriön taustalla voi olla muukin syy, kuin dementoiva sairaus. (Lönnroos ym. 2004) Stressi, väsymys, kiire, masennus ja keskittymiskyvyn häiriytyminen heikentävät muistia. Myös kilpirauhasen, sydämen tai keuhkojen toimintahäiriö, matala verenpaine, B₁₂-vitamiinin puutostila tai infektiot voivat haitata muistitoimintoja. Normaalin vanhenemisen ja dementiaan liittyvien muistihäiriöiden erona on, että vanhenemiseen liittyvät muistihäiriöt ovat hyvänlaatuisia, eikä niistä ole oleellista haittaa päivittäiselle selviytymiselle. Vaikka uuden oppimisessa olisikin vaikeuksia, muistissa säilyminen on jokseenkin normaalia. Sen sijaan huolestuttavaa on, jos tärkeät ja oleelliset asiat eivät enää pysy mielessä ja muistihäiriö tuntuu etenevän.

Lievässä kognitiivisessa heikentymisessä henkisten toimintojen muutokset ovat vaikeampia kuin vastaavanikäisillä terveillä, mutta eivät kuitenkaan dementia-asteisia. Tällaiset henkilöt selviävät normaalisti tavallisista päivittäisistä toiminnoista, mutta lieviä vaikeuksia saattaa esiintyä monimutkaisissa ja vaativissa suorituksissa. Kuitenkaan raja normaalin vanhenemisen ja lievän kognitiivisen heikentymisen sekä lievän kognitiivisen heikentymisen ja dementian ja välillä ei ole tarkka. Tutkimuksissa 10-15 %:lla henkilöistä, joilla todetaan muistihäiriöpainotteinen lievä kognitiivinen heikentyminen, voidaan vuoden päästä diagnosoida Alzheimerin tauti (Bruscoli ja Lovestone 2004). Lievän kognitiivisen heikentymisen ja lievän Alzheimerin taudin oireita on koottu taulukkoon 2.

Dementia voi alkaa erityyppisillä oireilla riippuen siitä, mikä sairaus on oireiston syynä. Alzheimerin tauti alkaa tyypillisesti muistihäiriöillä. Ensin ilmaantuu lähimuistin vaikeuksia, ts. henkilön on vaikeaa muistaa viime aikojen tapahtumia. Myös uusien asioiden oppiminen, abstrakti ajattelu ja looginen päättelykyky heikkenevät. Tällaiselle henkilölle on tyypillistä, ettei hän hetken jälkeen enää muista, mitä juuri aiemmin oli keskustellut tai lukenut. Sairauden edetessä, lievässä dementiavaiheessa, alkaa kehittyä muita oireita, kuten häiriöitä ajankäsityksessä ja puheen sujuvuuden heikkenemistä. Ajan myötä mukaan tulee myös lisääntyvästi käyttäytymisen muutoksia. Joissakin sairauksissa käytösoireet ilmaantuvat ensin. Tällöin niitä ei välttämättä osata yhdistää dementiasairauteen. Joskus uupumus ja masennus voivat peittää alkavan muistihäiriön tai vastaavasti vanhusten masennus saattaa vaikuttaa dementialta (Maynard 2003). Masentuneelle henkilölle on tyypillistä, että hän on haluton, korostaa huonouttaan ja käyttää kyseltäessä usein 'en tiedä' -vastauksia. Masentuneilla kognitiivinen heikentyminen on yleensä lieväasteista. Dementiaa sairastavat taas usein yrittävät tosissaan selviytyä kysymyksistä, mutta vastaukset ovat usein vääriä. He myös yrittävät peitellä sairauttaan.

Taulukko 2. Lievän kognitiivisen heikentymisen ja lievän Alzheimerin taudin oireita

Lievä kognitiivinen heikentyminen	Lievä Alzheimerin tauti
<ul style="list-style-type: none"> • Muistihäiriöiden lisääntyminen • Vaikeus oppia uusia asioita • Harrastusten väheneminen • Uupuminen ja stressaantuminen • Monimutkaisissa päivittäisissä toiminnoissa lievää heikentymistä • Hidastuminen, epävarmuus ja virheiden kasvaminen työssä • Depressiivisyys 	<ul style="list-style-type: none"> • Muistin selvä heikentyminen • Unohtelu • Puhuu samoja asioita uudelleen, sanahakua • Keskittymisvaikeudet • Vaikeus selviytyä monimutkaisissa päivittäisissä toiminnoissa (mm. rahankäytön suunnittelu, lääkitys) • Mielialamuutokset, ärtyneisyys, depressio • Käyttäytymisen kontrollin pettämistä • Vaikeuksia selvitä vieraassa ympäristössä • Aloitekyvyn väheneminen, apatia

Lähde: Pirttilä (2003)

Muistihäiriöihin tulee suhtautua vakavasti, jos ne alkavat haitata normaalia päivittäisestä elämästä suoriutumista tai ne tuntuvat etenevän. Muistihäiriöiden syyn selvittäminen on tärkeää, sillä niiden taustalla voi olla hoidettavissa oleva sairaus. Varhaisella toteamisella voidaan myös vaikuttaa sairauden etenemiseen hidastavasti (mm. lääkitys ja sairautta pahentavien tekijöiden eliminoiminen) ja parantaa jäljellä olevan elämän laatua.

4 Muistitestejä ja -tutkimuksia

Mikäli muistihäiriöt huolestuttavat mm. internetissä on vaihtelevasti yksinkertaistettuja testejä, joita muistihäiriöistä kärsivä ja dementiaa epäilevä voi suorittaa. Suomalaisten asiantuntijoiden perustaman Muistikeskuksen sivuilta (<http://www.muisti.com>) on yksi soveltuva seulontatesti. Mikäli testistä suoriutuu hyvin, alkava dementia on epätodennäköinen. Sen sijaan heikko tulos antaa aihetta hakeutua omalääkärille terveyskeskukseen, neurologille tai geriatrille syyn selvittämiseksi.

Potilaan ja hänen läheistensä haastatteluilla pyritään kartoittamaan potilaan toimintatilassa tapahtunutta muutosta (Kustannus Oy Duodecim ja Huovinen 2004) ja mm. munuaisten, maksan ja kilpirauhasen toimintaa muiden kuin dementiaan liittyvien taustatekijöiden poissulkemiseksi. Älyllisen toimintakyvyn kartoituksessa käytettäviä testejä ovat **CERAD-tehtäväsarja** (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) ja **MMSE-testi** (Mini Mental State Examination) (Liite 1). MMSE-testi sisältää kysymyksiä, joilla arvioidaan orientoitumista aikaan ja paikkaan, sekä muistia, keskittymistä ja hahmottamista arvioivia tehtäviä. MMSE-testi ei kykene erottamaan alkuvaiheen dementiaa, sillä maksimipistemäärän (30 pistettä) voi saavuttaa

vielä alkuvaiheen dementiaa sairastava henkilö. CERAD tehtäväsarja arvioi välitöntä ja viivästynyttä muistia (mittaa sanaluettelon oppimista, mieleenpalauttamista sekä piirrosten mieleenpalauttamista), hahmottamista (piirrosten kopioiminen), testaa kielellistä sujuvuutta ja nimeämistä sekä toiminnan ohjausta. (Hänninen ja Pirttilä 2001) Se sisältää MMSE-testin. CERAD-tehtäväsarjassa on otettu huomioon alkuvaiheen dementiaassa heikkenevät toiminnot. CERAD tehtäväsarja on esitelty Hännisen ym. artikkelissa, joka on luettavissa myös Käypä hoito -suosituksesta (Hänninen ym.1999). Se on herkkä Alzheimerin taudin lisäksi myös muissa dementiaoissa. Aivojen magneettikuvauksella voidaan havaita Alzheimerin tautiin liittyvä entorinaalisen ja hippokampuksen surkastuminen jo sairauden alkuvaiheessa.

Kertaavia kysymyksiä:

1. Mitkä ovat tyypillisiä dementiaoireita?
2. Miten dementia eroaa normaalista vanhenemisestä?
3. Miten dementoitunut eroaa masentuneesta?

Pohdittavaa:

1. Mitkä seuraavista muistihäiriöistä ovat vakavia?
 - salasanojen unohtaminen loman jälkeen
 - sukulaisen nimen unohtaminen hetkeksi
 - eksyminen tutussa ympäristössä
 - aamun tapahtumien unohtaminen
 - tuttujen esineiden nimien unohtaminen

5 Dementiaa aiheuttavia sairauksia

5.1 Alzheimerin tauti

Alzheimerin taudille on ominaista β -amyloidia sisältävien solunulkoisten plakkien muodostuminen, sekä hermosolujen sisäistä liikennettä ohjaavien neurofibrillien kasaantuminen kimpuiksi. **Näiden syynä on häiriö** kahden aivojen tuottaman proteiinin, **amyloidin esiaste proteiinin sekä tau-proteiinin käsittelyssä**. (Cummins JL 2003) Lisäksi sairauteen liittyy tulehdusreaktio aivoissa ja oksidatiivisia vaurioita. Alzheimerin tautipotilailla tavataan hyvin usein myös verenkiertoperäisiä muutoksia (Kalaria 2002). Noin puolet Alzheimerin tautiin sairastuneista omaa vain puhtaasti ko. sairauteen kuuluvia muutoksia. Patologiset muutokset aivoissa alkavat kehittyä 15 - 20 vuotta ennen ensimmäisten oireiden ilmaantumista, kun tietty kynnystaso aivomuutoksissa ylittyy. Sairauden kesto on 12 - 15 v, josta lieväoireista aikaa on lähes puolet.

Alzheimerin taudin aiheuttamat aivomuutokset alkavat ohimolohkon sisäosista entorinaaliselta aivokuorelta sekä hippokampuksesta. (Braak ja Braak 1991, Braak ja Braak 1996, Pulliainen ja Kuikka 1998) Nämä aivoalueet liittyvät episodiseen muistiin (tapahtumamuisti). Etenevät muistin häiriöt ovat todettavissa jo varhaisessa vaiheessa, jo vuosia ennen varsinaista dementiaa. Tällöin puhutaan vielä lievästä kognitiivisesta heikentymisestä. Taudin luonne muuttuu sitä mukaa, kun patologiset muutokset etenevät. Kun muutoksia ilmaantuu otsalohkon alueelle, oireistoon liittyy keskittymisvaikeuksia, päättelykyvyn heikentymistä sekä toiminnan suunnittelun ja ohjauksen vaikeuksia. Tässä vaiheessa oirekuva on jo dementia-asteinen. Päälaenlohkon ja ohimolohkon raja-alueille ilmaantuvat vauriot johtavat hahmotuksen vaikeuksiin ja kätevyuden häiriöihin.

Internetosoitteita, jotka sisältävät kuvia Alzheimerin tautimuutoksista aivoissa:

<http://pathweb.uchc.edu/eAtlas/CNS/803.HTM>. Alzheimerin taudille tyypilliset muutokset aivoissa (aivokammioiden laajeneminen ja aivopoimujen surkastuminen). Yleistietoa Alzheimerin taudista.

<http://www.neuropat.dote.hu/alzheim.htm>. Alzheimerin tautipotilailla havaittavia β -amyloidikertymiä (plaque) sekä neurosäikeiden kasaumia (tangle).

http://www.mcl.tulane.edu/classware/pathology/medical_pathology/neuropathology/deg_demyel.htm. Kohdassa Alzheimer's disease kuva aivoatrofiasta sekä plakeista ja neurofibrillikasaumista

<http://www.urmc.rochester.edu/neuroslides/192-202.html>. MRI-kuva Alzheimerin tautimuutoksista aivoissa sekä kuva aivoatrofiasta, plakeista, neurofibrillikasaumista sekä aivoverisuoniin kertyneestä amyloidista.

http://www.loni.ucla.edu/~thompson/AD_4D/dynamic.html. Videokuva patologisten muutosten etenemisestä aivoissa 2 vuoden aikana aivojen etuosassa.

<http://www.alz.org/brain/13.asp>. Kuvasarja Alzheimerin tautimuutoksista aivoissa. Kuvassa 13 esitetty patologisten muutosten eteneminen (vrt. edellinen). Kuvissa kerrottu myös patologian vastaavuus toiminnallisiin muutoksiin. Myös yleistietoa Alzheimerin taudista.

<http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html>. Mahdollisuus katsoa MRI- ja SPECT-kuvia normaaleista ja Alzheimerin tautipotilaan aivoista eri kuvatasoilta.

<http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/CNSHTML/CNS088.html>. Kuvasarja Alzheimerin tautimuutoksista aivoissa.

5.1.1 Alzheimerin taudin lääkitys

5.1.1.1 Kolinergiseen järjestelmään vaikuttavat lääkkeet

Alzheimerin taudissa vaurioituu jo suhteellisen varhain aivojen kolinerginen järjestelmä, joka saa alkunsa aivojen etuosan syvistä tumakkeista ja leviää sieltä laajasti aivokuorelle. Kolinergisen järjestelmän normaali tehtävä on ylläpitää aivokuoren eri alueiden toiminnallista valmiutta. Tämän järjestelmän vaurio liittyy sairauden aiheuttamiin muistin ja muiden kognitiivisten toimintojen häiriöihin. Alzheimerin tauti ei kuitenkaan ole pelkästään kolinergisen systeemin sairaus, vaan taudin edetessä myös muiden välittäjäaineiden suhteen tapahtuu muutoksia.

Käytössä olevat Alzheimer-lääkkeet vaikuttavat kahteen eri välittäjäainejärjestelmään, kolinergiseen ja glutaminergiseen järjestelmään. Kolinergisesti vaikuttavat lääkkeet estävät synapsiraossa asetyylikoliiniesteraasiensyymiä, joka hajottaa hermosoluista vapautuvan asetyylikoliinin. Alzheimerin taudissa vapautuvan asetyylikoliinin määrä vähenee: hajotusta vähentävien lääkkeiden avulla pyritään maksimoimaan asetyylikoliinin määrä synapsiraossa.

Suomessa käytössä olevia koliiniesateraasin estäjiä ovat

donepetsiili (Aricept®)

rivastigmiini (Exelon®)

galantamiini (Reminyl®)

Koliiniesteraasien estäjien **farmakodynamiikka** poikkeaa lievästi toisistaan. (Rinne ja Koulu 2001, Keränen 2005) Asetyylikoliinin hajottaminen tapahtuu paitsi asetyylikoliiniesteraasin, myös butyryylikoliiniesteraasin kautta. Donepetsiili ja galantamiini estävät pelkästään asetyylikoliiniesteraasia. Niiden vaikutus häviää nopeasti, mikä saattaa aiheuttaa kompensatorista entsyymiaktiivisuuden nousua. Galantamiinilla on myös muunteleva vaikutus asetyylikoliinireseptoriin, mikä osaltaan lisää asetyylikoliiniaktiivisuutta. Rivastigmiini on sekä asetyyli-

butyryylikoliiniesteraasin estäjä. Se vaikuttaa osittain irreversiibelisti liittymällä kohde-entsyymeihinsä kovalenttisella sidoksella, minkä vuoksi sen vaikutus kestää pidempään. Kuitenkin näiden erojen kliininen merkitys on epäselvä.

Kolinergisten lääkkeiden indikaatio on **lievä tai keskivaikea Alzheimerin tautiin liittyvä dementia**. Koliiniesteraasin estäjistä on todennäköisesti hyötyä myös pidemmälle edenneessä Alzheimer-dementiassa. (Pitkälä 2004, Pirttilä 2005) Niillä voidaan parantaa potilaan älyllistä suorituskkyä, päivittäistä toimintakykyä ja yleisvointia. Lisäksi ne vähentävät eräitä hankalia käytösoireita, kuten ahdistuneisuutta, apatiaa, hallusinaatioita ja harhaluuloja. Toisaalta vaikeiden käytösoireiden ilmaantuminen myös lykkääntyy kun lääke on aloitettu taudin varhaisessa vaiheessa. On kuitenkin syytä muistaa, että koliiniesteraasin estäjillä tapahtuva lääkitys on **oireenmukaista hoitoa**, eikä niillä kyetä parantamaan potilaan muistia tai estämään taudin etenemistä. Tutkimukset osoittavat, että lääkityksellä on kyetty ylläpitämään älyllistä suorituskkyä 8-12 kuukautta lääkityksen aloitusvaihetta paremmalla tasolla ja tämänkin jälkeen osalla lääkitystä käyttävistä potilaista tilan heikentyminen hidastuu. Vaikka kaikissa tutkimuksissa on osoitettu selvä kliininen teho, on viime aikoina esitetty epäilyksiä näiden lääkkeiden taloudellisesta vaikuttavuudesta.

Ei ole olemassa selkeää näyttöä siitä, että joku koliiniesteraasin estäjistä olisi toisia parempi, sillä vertailevia tutkimuksia on vähän. Hiljattain ilmestyneessä tutkimuksessa verrattiin rivastigmiinin ja donepetsiilin tehokkuutta ja siedettävyyttä keskivaikean tai vaikeahkon Alzheimerin taudin hoidossa (Bullock ym. 2005). Rivastigmiinillä ilmeni yleisemmin haittavaikutuksia annoksen nostamisvaiheessa, mutta ylläpitovaiheessa niitä esiintyi yhtä paljon molemmissa ryhmässä. Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 31,7 %:lla rivastigmiiniryhmässä ja 32,5 %:lla donepetsiiliryhmässä. Rivastigmiini ja donepetsiili olivat yhdenvertaisia kognitiivisten ja käyttäytymisvaikutusten suhteen.

Alzheimerin taudissa vaurioituu jo suhteellisen varhain aivojen kolinerginen järjestelmä, mikä on osallisena muisti- ja muissa kognitiivisissa toiminnoissa. Alzheimerin tauti ei kuitenkaan ole pelkästään yhden välittäjäaineen toimintahäiriö.

5.1.1.1.1 *Farmakokinetiikka*

Koliiniesteraasin estäjillä lääkitys titrataan siten, että kuukauden ajan käytetään aloitusannosta, jonka jälkeen annosta nostetaan hitaasti suurimpaan potilaan sietämään annokseen. Kaikkien koliiniesteraasin estäjien vaikutus on annosriippuvainen.

Ruoka hidastaa rivastigmiinin ja galantamiinin imeytymistä. Kolinergisten haittavaikutusten minimoimiseksi ne suositellaan kuitenkin ottamaan ruokailun yhteydessä. Donepetsiilin imeytymiseen ruoka ei vaikuta. Rivastigmiini metaboloituu nopeasti inaktiiviksi metaboliiteiksi pääasiassa maksan koliiniesteraasin kautta ja metaboliitit erittyvät munuaisten kautta. Galantamiini ja donepetsiili metaboloituvat maksan isoentsyymien, pääasiassa CYP2D6:n ja CYP3A4:n vaikutuksesta ja eliminoituvat munuaisten kautta. Donepetsiili sitoutuu noin 95 %:sti plasman proteiineihin. Donepetsiilin eliminaation puoliintumisaika on pitkä; donepetsiili ja/tai sen metaboliitit voivat jäädä elimistöön 10 päivääkin pitemmäksi ajaksi. Tämän vuoksi yliannostusvaara on ilmeinen, eikä donepetsiili-hoitoa tulisi aloittaa, jos potilaalla ei ole hoitajaa, joka säännöllisesti valvoo potilaan lääkkeen ottamista

Rivastigmiinin ja galantamiinin pitoisuudet voivat nousta potilailla, joilla on merkittävä maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien donepetsiiliannostus ei poikkea normaalista.

5.1.1.1.2 *Haittavaikutukset*

Koliiniesteraasin estäjät ovat varsin hyvin siedettyjä. Tutkimuksissa haittavaikutusten takia lääkityksen keskeyttäneitä on keskimäärin 7 % enemmän koliiniesteraasin estäjiä käyttäneissä verrattuna lumelääkeryhmiin (lanctot ym. 2003). Toisaalta on raportoitu, että joka 12:s potilas on kokenut hoidon aikana merkittäviä sivuvaikutuksia.

Haittavaikutuksia ilmenee usein annoksen nostamisen yhteydessä ja ne voivat hävitä hoidon jatkuessa tai annosta pienennettäessä. Toisaalta lääkevaihto saattaa kannattaa, sillä haittavaikutukset eivät välttämättä jatku toisella koliiniesteraasin estäjällä (Gauthier ym. 2003). Yleensä sivuvaikutukset ovat periferisestä tai sentraalisesta kolinergisestä stimulaatiosta johtuvia ja ne ovat annosriippuvaisia. Haittavaikutusten profiili näyttää hieman vaihtelevan lääkekohtaisesti. Haittavaikutuksista yleisimpiä ovat ruuansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi ja oksentelu, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Tällaiset ongelmat ovat hoidon kannalta merkittäviä, sillä Alzheimerin tautiin saattaa liittyä painon laskua. Myös Parkinson-tyyppisiä oireita saattaa esiintyä. Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden tila saattaa huonontua.

Potilaat voivat saada myös kivuliaita lihaskrampeja, jotka voivat helpottua annosta laskettaessa. Keskushermostoon kohdistuvat sivuvaikutukset ovat periferisiä harvinaisempia. Yleisin niistä on huimaus, mutta myös kiihtymystä, väsymystä, päänsärkyä, unihäiriöitä, sekavuutta ja levottomuutta esiintyy. Vaikka teoreettisesti koliiniesteraasin estäjillä on kouristelukynnystä alentava vaikutus, käytännössä ne eivät lisää epileptisten kohtausten esiintyvyyttä. Epileptisiä kohtauksia ilmaantuu spontaanistikin pitkälle edenneessä Alzheimerin taudissa. Myös lisääntyntä hikoilua saattaa esiintyä.

Yleisimmät sivuvaikutukset aiheutuvat periferisestä kolinergisestä stimulaatiosta ja ne ovat annosriippuvaisia.

5.1 1.1.3 Yhteisvaikutukset

Alzheimerin tautia sairastaneilla koliiniesteraasin estäjiä on käytetty yhdessä monien muiden lääkkeiden kanssa, mutta merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

Koliiniesteraasin estäjillä on negatiivinen kronotrooppinen vaikutus ja yhteisvaikutus on mahdollinen lääkkeiden kanssa, jotka hidastavat sydämen syketiheyttä huomattavasti (esim. digoksiini ja beetasalpaajat). Kuitenkin niillä yksin kliinisesti merkittävä bradykardia ei ole todennäköinen.

Koliiniesteraasin estäjiä ei tule antaa samanaikaisesti muiden kolinomimeettisten lääkeaineiden kanssa. Kuitenkaan käytännössä kolinomimeetit eivät ole ongelma ja esim. kolinergisiä silmätippoja voi käyttää. Toisaalta koliiniesteraasin estäjät voivat häiritä antikolinergisten lääkeaineiden vaikutusta. Anti-inflammatoristen särkylääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä ulkusvaaraa.

Donepetsiili ja galantamiini pitoisuudet saattavat nousta voimakkaiden CYP2D6-estäjien (esim. kinidiinin, paroksetiinin tai fluoksetiinin) tai voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, ritonaviirin) vaikutuksesta (taulukko 3), jolloin potilailla saattaa ilmaantua aiempaa enemmän kolinergisiä haittavaikutuksia ellei annosta muuteta. Esim. galantamiinin hyötyosuuden on osoitettu lisääntyvän noin 40 %:lla paroksetiinin samanaikaisen käytön aikana. Yhteiskäyttö maksan P450-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden kanssa edellyttää varovaisuutta ja saattaa edellyttää muutoksia donepetsiilin ja galantamiinin annostelussa kolinergisten sivuvaikutusten välttämiseksi. Donepetsiilipitoisuudet saattavat laskea entsyymi-induktorien, kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini ja alkoholi, vaikutuksesta.

Taulukko 3. CYP2D6 ja CYP3A4 estäjiä

<u>CYP3A4 inhibiittoreita</u>	<u>CYP2D6:n inhibiittoreita</u>
amiodaroni diltiatseemi erytromysiini flukonatsoli itrakonatsoli ketokonatsoli klaritromysiini ritonaviiri sakinaviiri siklosporiini telitromysiini varikonatsoli	bupropioni fluoksetiini kinidiini levomepromatsiini paroksetiini tioridatsiini terbinafiini

Lähde: Neuvonen (2001)

5.1.1.1.4 *Liitännäissairauksien vaikutus*

Koliiniesteraasin estäjien hidastava vaikutus sydämen lyöntitiheyteen saattaa olla merkityksellinen, mikäli potilaalla on sairas sinus -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen johtumishäiriö. Näillä potilailla käyttö edellyttää suurta varovaisuutta ja EKG-seurantaa. Sick sinus –syndromaa sairastavilla potilailla koliiniesteraasin estäjiä ei tule käyttää ellei potilaalla ole tahdistinta. Koliiniesteraasin estäjiä tulisi määrätä varoen myös astmaa tai obstruktiivista keuhkosairautta sairastaville potilaille, sillä ne voivat lisätä keuhkoputkien supistumista. Myös potilaat, joilla on aiemmin todettu ulkus, vaativat seurantaa, sillä mahahapon erityys saattaa lisääntyä. Lääkkeitä ei tule käyttää välittömästi suolisto-operaatioiden jälkeen. Koliiniesteraasin estäjät saattavat pahentaa virtsatieobstruktiota. Epilepsiapotilalla tulisi ottaa huomioon, että kouristuskyky saattaa alentua koliiniesteraasin estäjien vaikutuksesta, mutta epilepsia ei ole ehdoton kontraindikaatio lääkitykselle.

5.1.1.1.5 Yliannostus

Koliiniesteraasin estäjien yliannostus voi aiheuttaa **kolinergisen kriisin**, jolle on tyypillistä voimakas pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan kouristelu, suolen toiminnan vilkastuminen, ja ripulointi, lisääntynyt syljen ja kyynelnesteen erityys, lisääntynyt virtsaamistarve, voimakas hikoilu, bradykardia, hypotensio, kollapsi ja kouristukset. Hengityslama saattaa kehittyä lihasheikkouden, keuhkoputken liikaerityksen ja keuhkoputkien supistumisen yhdistelmänä.

5.1.1.2 Glutamatergiseen systeemin vaikuttavat

Glutamaatti on aivojen yleisin välittäjäaine. Se vaikuttaa hermosolujen toimintaa kiihdyttävästi, eksitatorisesti, ja sillä on merkittävä rooli mm. muistijälkien synnyssä. Kuitenkin liiallinen glutamaatin vapautuminen johtaa hermosolujen kuolemaan. Alzheimerin taudissa myös glutamaatin säätely on häiriintynyt ja glutamaatin aiheuttamaa soluvauriota voidaan havaita.

Glutamaatin NMDA-reseptoreita reversiibelisti salpaava memantiiniin (Ebixa®) sitoutuu ionikanavassa magnesiumin sitoutumiskohtaan. (Keränen 2005) Memantiini voi vähentää glutamaatin jatkuvasta vaikutuksesta johtuvan taustakohinan aiheuttamaa aktivaatiota, mutta ei vaikuta voimakkaampien impulssien aiheuttamaan hermosoluaktivaatioon. Ts. se estää patologisesti kohonneiden glutamaatin toonisten tasojen vaikutukset, joista voi aiheutua hermoston toimintahäiriöitä.

Memantiinilla on **mahdollista hoitaa pidemmälle edennyttä Alzheimerin tautia**, sillä sen on osoitettu parantavan kognitiota ja toimintakykyä myös vaikeassa taudin vaiheessa. Sen varsinainen käyttöaihe onkin keskivaikea tai vaikea Alzheimerin tautiin liittyvä dementia. Memantiini on vaihtoehto myös niille, joille kolinerginen lääkitys ei sovi haittavaikutusten takia. Lievässä dementiassa memantiinihoidosta saadut

tutkimustulokset ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia. Hoito tulee aloittaa vain, mikäli potilaalla on hoitaja, joka valvoo lääkkeen ottamista säännöllisesti.

5.1.1.2.1 Farmakokinetiikka

Ylläpitoannos saavutetaan lisäämällä annostusta viikoittain neljässä viikossa. Ruoka ei vaikuta memantiinin imeytymiseen. Memantiini poistuu munuaisten kautta muuttumattomana. Hoitoa voidaan käyttää myös vaikeassa munuaisten toiminta häiriössä.

5.1.1.2.2 Haittavaikutukset

Memantiini on hyvin siedetty ja yleisin haittavaikutus on heitehuimaus. Keskivaikeaa ja vaikeaa dementiaa sairastavilla tehdyissä tutkimuksissa haittavaikutuksia ei ilmennyt lumehoitoa enempää. Heitehuimauksen lisäksi aistiharhat, sekavuus, päänsärky ja väsymys olivat lääkehoitoryhmässä kuitenkin hieman yleisempiä kuin lumehoitoryhmässä.

5.1.1.2.3 Yhteisvaikutukset

Memantiinin vaikutusmekanismin vuoksi L-dopan, dopaminergisten agonistien ja antikolinergien vaikutukset saattavat voimistua sekä barbituraattien ja neuroleptien vaikutus heikentyä. Baklofeenin vaikutus saattaa muuttua memantiinin käytön yhteydessä.

Muiden NMDA-antagonistien, kuten amantadiinin, ja dekstrometorfaanin samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä seurauksena saattaa olla toksinen psykoosi. Myöskään fluoksetiinia ei saa käyttää tästä syystä. Simetidiini, ranitidiini, prokainamidi, kinidiini, kiniini ja nikotiini voivat mahdollisesti aiheuttaa interaktion memantiinin kanssa, sillä ne käyttävät samaa kationikuljetusjärjestelmää munuaisissa kuin amantadiini.

Virtsan pH-arvon nostavat tekijät, kuten äkilliset voimakkaat ruokavalion muutokset (lähinnä normaalista ruokavaliosta vegaaniksi) tai antasidien runsas käyttö voi johtaa munuaisten kautta eliminoitumiseen vähenemiseen 7-9 kertaisesti.

5.1.1.2.4 *Liitännäissairauksien vaikutus*

Epilepsiapotilailla, sekä henkilöillä, joilla on taipumus kouristuksiin, on oltava varovainen memantiinin käytössä. Potilaista, joilla on hiljattain ollut sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta tai huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, on vähän tietoa, jonka vuoksi heitä tulisi seurata.

5.1.1.2.5 *Yliannostus*

Yliannostusoireina ilmenee levottomuutta, psykoosia, näköaistiharhoja, kouristelua, uneliaisuutta, tokkuraisuutta ja tajuttomuutta.

5.1.1.3 **Lääkehoidon toteutus käytännössä**

Hoidon ensisijaisena **tavoitteena on potilaan toimintakyvyn ylläpitäminen.**

Lääkehoidosta on eniten hyötyä, kun hoito **aloitetaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.** Suomalainen Käypä hoito -suositus julkaistiin v. 2006. Suositukset yleisesti kannattavat aktiivista lääkehoidon aloittamista. Mitään ensisijaislääkettä ei ole, mutta lievässä Alzheimerin taudissa hoito suositellaan aloittamaan jollakin koliiniesteraasin estäjistä. Keskivaikeassa tai vaikeassa Alzheimerin taudissa hoidon voi aloittaa myös memantiinilla. Potilaan saama lääkeväste ja sen kestävyys on yksilöllinen. Potilaista 70 - 75 %:lla lääkitys stabiloi tilan vaihtelevanpituiseksi ajaksi, keskimäärin 1-2 vuodeksi. Potilaista 10 %:lla tilanne kohenee jonkin verran ja pieni osa potilaista hyötyy

huomattavasti: muutaman kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta havaitaan selvä aktivoituminen ja toimintakyvyn paraneminen. Lääkehoito edellyttää säännöllistä seurantaan 6-12 kk välein.

Lääkehoidon kesto yksittäisen potilaan kohdalla vaihtelee. Päätöksen lääkityksen lopettamisesta tekee hoitava lääkäri yhteisymmärryksessä potilaan ja hänen omaistensa kanssa. Lääkehoito lopetetaan, kun valvonta ei onnistu, potilaalla on vaikeita haittavaikutuksia, kun hoitovastetta ei saada tai arvioidaan, ettei siitä enää ole merkittävää toiminnallista hyötyä (Käypä hoito -suositus 2006), esim. kun potilas on menettänyt kommunikaatio- ja kävelykykynsä. Arvion perustaksi ei ole yksiselitteistä mittaria, vaan se perustuu yksilölliseen arvioon potilaan taudinkuvasta ja sairauden etenemisestä. Kuitenkin ennen täydellistä hoidon lopettamista voidaan kokeilla lääkevaihtoa yhdestä koliiniesteraasin estäjästä toiseen tai memantiiniin tai yhdistelmähoitoa memantiinilla ja koliiniesteraasin estäjällä. Lääkevaihto voidaan tehdä pitämättä lääketaukoja. Näyttö kombinaatiohoidosta on vielä riittämätön, eikä sen ei pitäisi olla normaali hoitokäytäntö. Eräässä tutkimuksessa donepetsiilin ja memantiinin yhdistelmähoidossa vähintään puoli vuotta donepetsiiliä saaneet potilaat hyötyivät merkittävästi yleistilan, kognition, toimintakyvyn ja käytösoireiden suhteen. Mikäli lääkityksen lopettamisen jälkeen potilaan tila kuitenkin heikkenee merkittävästi, lääkitys aloitetaan uudelleen. Heikentyminen tapahtuu yleensä muutaman viikon kuluessa. Hoidon lopettamisessa tulee noudattaa harkintaa, sillä potilaan tila ei välttämättä palaa lääkkeen lopettamista edeltäneelle tasolle uudelleenaloittamisen jälkeen, varsinkin jos lääketauko on pitkä.,

Viime aikoina on hoidon hyödyllisyys asetettu kyseenalaiseksi mm. siksi, että lääkehoito tehoaa vain osalla potilaista ja hoitokustannukset ovat suuret (Rohto-keskus 2005). Toisaalta on myös painotettu hoidon mahdollisia haittavaikutuksia.

Galantamiinilla tehdyssä tutkimuksessa lievästä kognitiivisesta heikentymisestä kärsivillä potilailla todettiin hoitoryhmässä lisääntynyt kuolleisuus (kolminkertainen) lumeryhmään verrattuna, mutta ei varsinaista eroa hoitovasteessa. Lievä kognitiivinen heikentyminen ei kuitenkaan kuulu galantaminin käyttöaiheisiin, eikä lääkelaitoksen mukaan tulisi tällä hetkellä siinä tarkoituksessa käyttää. Kuitenkin kaikkien

varsinaisissa käyttöaiheissa tehtyjen tutkimusten mukaan esimerkiksi lääkitystä saaneiden kognitiivinen suorituskyky on pysynyt 38 - 52 viikkoa lähtötasoa paremmalla tasolla. Tämän jälkeenkin sairaus on edennyt osalla lääkitystä saaneista hitaammin kuin lääkitsemättömillä potilailla.

Lääkehoito kannattaa aloittaa sairauden varhaisessa vaiheessa. Lääkityksellä voidaan stabiloida potilaan tila keskimäärin 1-2 vuodeksi.

5.1.1.4 Tulevaisuuden lääkehoito

Käytössä olevat lääkkeet ovat oireenmukaisia lääkkeitä eivätkä vaikuta aivomuutosten kehittymiseen. Alzheimerin tautiin onkin etsitty lääkettä, joka vaikuttaisi sairauden patologiisiin mekanismeihin ja siten hidastaisi tai jopa pysäyttäisi taudin etenemisen. Muutama vuosi sitten toivottiin paljon immunisoivalta rokotteelta, jonka on eläinkokeissa osoitettu hävittävän amyloidikertymät aivoista. Osalle rokotetta saaneista potilaista kehittyi kuitenkin vakavia aivotulehduksia, minkä takia tutkimukset jouduttiin lopettamaan toistaiseksi.

Tällä hetkellä on kehitteillä mm. lääkeaineita, jotka vaikuttavat amyloidin esiasteproteiinin muodostumiseen ja pilkkoutumisprosessiin sekä amyloidin kasaantumiseen plakeiksi (Aisen 2005, Rosini ym. 2005, Siemers ym. 2005).

Kertaavia kysymyksiä:

1. Millaiset kognitiiviset häiriöt ovat tyypillisiä Alzheimerin taudille?
2. Miten Alzheimerin tautiin käytetyt lääkkeet eroavat toisistaan?
3. Mitkä ovat AKE -estäjien tyypillisiä haittavaikutuksia?
4. Mitä haittaa lääkityksen katkaiseminen aiheuttaa?
5. Milloin lääkehoito lopetetaan?

5.2 Vaskulaarinen dementia

Vaskulaarinen dementia ei ole yksittäinen sairaus, vaan **ryhmä oireyhtymiä, jotka syntyvät erilaisten aivoverisuonten ja aivoverenkierron muutoksien seurauksena.**

Vaskulaariset dementiat ovat toiseksi yleisin dementiaa aiheuttava sairausryhmä Alzheimerin taudin jälkeen (Roman 2004). Ne ovat dementian syynä noin 15 - 20 %:lla. Vaskulaarisen dementian alatyyppejä ovat kortikaalinen ja subkortikaalinen dementia. Vaskulaarisia dementioita ovat (1) lievä vaskulaarinen kognitiivinen heikentyminen, (2) multi-infarkti dementia, (3) aivoinfarktin tai aivoverenvuodon aiheuttama vaskulaarinen dementia, (4) lakunaaristen leesioiden aiheuttama vaskulaarinen dementia, (5) Binswangerin tauti ja (6) vaskulaarisen dementian ja Alzheimerin taudin sekamuoto. On arvioitu, että erityisesti yli 85-vuotiailla subkortikaalisen dementian ja Alzheimerin taudin yhdistelmä on yleisin dementian aiheuttaja.

Vaskulaarisen dementian riskitekijöitä ovat mm. ikääntyminen, korkea verenpaine, korkea kolesterolitaso, diabetes, aivoinfarkti, sydänsairaudet, tupakointi, uniapnea sekä korkea veren homokysteiinipitoisuus (O'Brien ym.2003). On tärkeää huomata, että verenpaineen normalisoiminen estää merkittävästi myöhempää vaskulaariseen dementiaan sairastumista.

Vaskulaarisessa dementiassa muistihäiriöt ovat erilaisia kuin Alzheimerin taudissa. Muistinkäyttö ja oppiminen on tehotonta, mutta Alzheimerin taudille tyypillistä opitun unohtamista ei tapahdu. Tyypillisempää on vaikeus ohjata omaa toimintaa, ts. ongelmana ovat toiminnan suunnitelmallisuus, kokonaisuuden jäsentäminen, järjestelmällisyys ja abstrakti ajattelu. Yleisiä ovat myös kävelyvaikeudet ja muut neurologiset toimintahäiriöt, kuten halvausoireet tai näköhäiriöt. Sairaus etenee yleensä hyppäyksittäin; välillä tulee äkillisiä pahenemistiloja, välillä on tasaisempaa tai jopa lievää tilanteen paranemista.

Myös vaskulaarista dementiaa sairastavat saattavat hyötyä kolinergistä aktivaatiota lisäävistä lääkkeistä, mikäli verenkiertomuutokset ovat aiheuttaneet vaurioita

kolinergisen järjestelmän alueelle. (Erkinjuntti ym. 2004) Kontrolloituja tutkimuksia on tehty donepetsiilillä ja galantamiinilla. Hyöty kognitiivisiin oireisiin näyttäisi olevan jopa Alzheimerin tautipotilaita suurempi, sillä vaskulaarinen dementia ei etene Alzheimerin taudin vauhdilla. Vaikutus toimintakykyyn on vaihdellut, mikä on ymmärrettävää, koska vaskulaarisessa dementiassa toimintakyvyn laskuun vaikuttavat kognitiivisen heikentymisen lisäksi myös muut neurologiset häiriöt, kuten halvaukset. Myös memantiinin on osoitettu kohentavan kognitiivista suorituskkyä vaskulaarisessa dementiassa.

Vaskulaarinen dementia ei kuitenkaan ole Alzheimer-lääkkeiden virallinen käyttöaihe eivätkä potilaat saa lääkekorvattavuutta, jos kyseessä on puhdas vaskulaarinen dementia. Sen sijaan vaskulaarisen dementian ja Alzheimerin taudin sekamuodossa korvattavuus on mahdollista saada (tilanne v. 2006).

Vaskulaarisella dementialla ja Alzheimerin taudilla on useita samoja riskitekijöitä. Usein vaskulaarista dementiaa sairastavilla on myös Alzheimerin taudin patologisia muutoksia aivoissa.

Internetosoitteita, jotka sisältävät kuvia vaskulaarisesta dementiasta:

<http://www.urmc.rochester.edu/neuroslides/8-28.html>. MRI-kuva vaskulaarista dementiaa sairastavasta potilaasta (nro 17), jolla verenkiertomuutoksia aivokammioiden ympäristössä.

<http://www.med.harvard.edu/AANLIB/cases/case18/mr1-tc1/020.html>. MRI- ja SPECT-kuvia vaskulaarista dementiaa sairastavasta potilaasta, jolla aiempi infarkti oikealla tyvitumakkeissa, sekä useita myöhempiä valkean ja harmaa aivoalueen vauriota.

Kertaavia kysymyksiä:

1. Millainen on vaskularisen demencian oirekuva?
2. Mitkä ovat vaskulaarisen demencian riskitekijöitä?

5.3 Lewyn kappale dementia

Lewyn kappale dementia on kolmanneksi yleisin demenciasairaus yli 65-vuotiailla. Sen osuus näyttää vaihtelevan eri väestöissä, joissakin se on noin 10 - 15 % demencioista. Lewyn kappale demencialle **tyypillisiä ovat epänormaalisti fosforyloituneet neurofilamenttiproteiinit, jotka ovat kasautuneet ubiquitiinin ja α -synukleiinin kanssa**. Parkinsonin taudissa Lewyn kappaleiden muodostuminen ja neuronikato tapahtuu aivorungon tumakkeissa, erityisesti substantia nigraassa, johtaen liikehäiriöihin. Lewyn kappale demenciansa näitä muutoksia ilmenee myös paralimbisillä ja neokortikaalisilla alueilla. Kolinerginen aktivaatio vähenee etuaivojen kolinergisen järjestelmän degeneraation seurauksena, jopa enemmän kuin Alzheimerin taudissa. Yli puolella Lewyn kappale demenciansa sairastavista voidaan havaita myös Alzheimerin taudin neuropatologisia muutoksia aivoissa.

Lewyn kappale demenciansa älyllinen toimintakyky heikkenee aluksi hitaasti; muistihäiriöitä ja loogisen ajattelun vaikutta ilmenee lähinnä väsyneenä. Lewyn kappale demenciansa sairastavat säilyttävät oppimiskykynsä ja lähimuistin Alzheimerin tautiin sairastuneita paremmin. Heille ovat tyypillisiä kognitiivisen suorituskyvyn ja viireystason vaihtelut. Kahdella kolmesta potilaasta on myös näköhallusinaatioita, jotka ovat hyvin yksityiskohtaisia, esimerkiksi ihmisiä tai eläimiä. Myös kuulohallusinaatioita voi esiintyä. Potilailla on usein harhaluuloja. Masennus ja Parkinsonin taudin kaltaiset liikehäiriöt ovat myös tavanomaisia (McKeith 2002).

Koliiniesteraasin estäjillä voidaan vähentää Lewyn kappale dementiaan liittyvän älyllisen toimintakyvyn ja tarkkaavaisuuden häiriöitä sekä masennusta ja aggressiivisuutta (Poewe 2005). Useimmilla potilailla hallusinaatiot vähenevät merkittävästi. Rivastigmiini on nyttemmin saanut EMEA:n hyväksynnän Lewyn kappale taudin ja Parkinsonin tautiin liittyvän demencian virallisena käyttöaiheena. Jotkut potilaat saattavat tarvita lisäksi myös antipsykoottista lääkitystä. Perinteisiä neuroleptien ei näillä potilailla tulisi käyttää lainkaan, sillä seurauksena saattaa olla Parkinsonin taudin kaltaisten oireiden provosoituminen, liikuntakyvyn menetys ja sekavuutta. Uudet antipsykootit ovat ensisijaisia, näistä klotsapiini ja ketiapiini ovat eniten käytettyjä. Memantiinia ei ole tutkittu riittävästi Lewyn kappale -taudissa eikä sitä tulisi käyttää näillä potilailla, ellei kysymyksessä ole Alzheimerin taudin ja Lewyn kappale -dementiaan yhdistelmä (Sabbagh ym. 2005). Yleisimmille demencioille tyypillisiä oireita on koottu taulukkoon 4.

Internetosoite Lewyn kappale demencian patologisista muutoksista:

<http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/CNSHTML/CNS182.html>.

Histologinen kuva Lewyn kappaleista.

Kertaava kysymys:

1. Millainen on Lewyn kappale demencian oirekuva?

5.4 Frontaalidementiat

Frontaalidementioissa **aivojen solukato tapahtuu erityisesti otsa- ja ohimolohkoalueella**. Frontaalidementioille on tyypillistä persoonallisuuden ja käyttäytymisen muuttuminen, estottomuus, apatia ja tunnetilojen äkillinen vaihtuminen. Tässä dementiassa muisti säilyy alkuvaiheessa paremmin kuin Alzheimerin taudissa. Sairaudelle on myös ominaista puhevaikeudet, jotka vaikeutuvat sairauden edetessä. Kävelyvaikeudet ovat tyypillisiä sairauden myöhäisemmässä vaiheessa.

Taulukko 4. Yleisimmille dementioille tyypillisiä oireita

<p>Alzheimerin tauti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muistin selvä heikentyminen • Unohtelu • Puhuu samoja asioita uudelleen, sanahakua • Keskittymisvaikeudet • Vaikeus selviytyä monimutkaisissa päivittäisissä toiminnoissa (mm. rahankäytön suunnittelu, lääkitys) • Mielialamuutokset, ärtyneisyys, depressio • Vaikeuksia selvitä vieraassa ympäristössä • Aloitekyvyn väheneminen, apatia 	<p>Vaskulaarinen dementia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Henkinen suorituskky voi heiketä äkillisesti ja sairaus edetä hyppäyksittäin • Muisti , oman tilan tiedostaminen ja persoonallisuus säilyvät paremmin kuin Alzheimerin taudissa • Oirekuva heterogeeninen ja riippuu vaurioiden sijainnista ja koosta • Usein kävelyvaikeuksia (köpöttelyä) 	<p>Lewyn kappale dementia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Huomattavaa vaihtelua älyllisessä suorituskvyssä sekä tarkkaavaisuudessa ja vireystilassa • Muistivaikeudet tulevat vasta sairauden edetessä • Tarkkaavaisuuden ja huomiokyvyn heikentymistä, visuospatiaalisia ongelmia • Näkö- ja kuulohallusinaatioita • Harhaluuloisuus • Depressiivisyys • Motorisia parkinsonismin tyypillisiä oireita • Kävely hidasta, kaatumisia
---	--	--

Lähde: mukaellen Kustannus Oy Duodecim ja Huovinen (2004)

6 Käyttöoireet

Käyttöoireilla tarkoitetaan psyykkisten toimintojen ja käytöksen muuttumista, joka usein on haitallista (taulukko 5). Käyttöoireet ovat tärkein riskitekijä dementiapotilaan siirtymiselle laitoshoitoon sekä omaisten uupumiselle. Ne ovat yleisiä dementiapotilailla, niitä esiintyy jopa 80 - 90 %:lla jossain taudin vaiheessa, eniten vaikeassa dementiassa (Suomen muistitutkimusyksiköiden asiantuntijatyöryhmä 2001). Lievässä dementiassa yleisimpiä ovat masennus, mielialamuutokset ja ahdistuneisuus (Lopez ym. 2003, Santala ja Leinonen 2003). Keskivaikeassa ja vaikeassa dementiassa tyypillisiä oireita ovat harhaisuus, aggressiivisuus ja vaeltelu.

Taulukko 5. Dementiapotilaiden käyttöoireita

<p>Masennus Apatia Levottomuus (agitaatio) Ahdistuneisuus Psykoottiset oireet Persoonallisuuden muutos Uni -valverytmin häiriöt Seksuaaliset käyttöoireet Syömishäiriöt Aggressio Vaeltelu</p>
--

Lähteet: Saarela ym. (1997), Suomen muistitutkimusyksiköiden asiantuntijatyöryhmä (2001)

Käyttöoireisiin ei aina tarvita lääkehoitoa, mutta se on paikallaan vaikeiden masennus-, levottomuus- ja psykoosioireiden hoidossa. Käyttöoireet voivat liittyä vain tiettyyn dementiavaiheeseen ja mennä ohi varsin nopeasti (Ballard ja O'Brien 1999). Masennuksen hoidossa ensisijaisia ovat serotoniin talaisinoton estäjät. Perinteisiä neuroleptejä tulisi käyttää varoen runsaiden haittavaikutusten takia. Joka kolmas potilas

saa vasteen, mutta ero näiden potilaiden määrässä poikkeaa vain 18 % lumelääkeryhmään verrattuna. Neuroleptien haitallisina keskushermostovaikutuksina dementiapotilailla voi esiintyä väsymystä, kognitiivisten toimintojen heikentymistä, sekavuutta, Parkinsonin taudin kaltaisia oireita sekä kaatuilua. Uudet antipsykootit aiheuttavat vähemmän Parkinsonin taudin tyypisiä oireita (ekstrapyramidaalioireita), eikä niillä ole vanhempien neuroleptien tapaan yhtä haitallista vaikutusta kognitioon (Leinonen ja Santala 2004). Viimeaikaiset tutkimukset kuitenkin viittaavat suurentuneeseen aivoverenkiertohäiriöriskiin mm. risperidonin ja olantsapiinin osalta (kuolleisuus aivoverenkiertohäiriöihin kolme kertaa suurempi kuin lumekontrolliryhmässä) (Läkelaitos 2004). Toisaalta vanhojen neuroleptien turvallisuudesta tässä suhteessa ei ole tietoa ja eräiden uusien tutkimusten mukaan kuolleisuus on suurempi perinteisiä neuroleptejä käyttäneillä verrattuna uusiin antipsykootteihin. Suomessa risperidonin indikaationa on edelleen dementiaan liittyvien käytösoireiden hoito potilailla, joilla merkittävää aggressiivisuutta, levottomuutta tai psykoottisia oireita. Olantsapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin ja/tai käytös-häiriöiden hoitoon, eikä sitä suositella käytettäväksi tällä potilasryhmällä. Ahdistuneisuuden hoitoon voidaan käyttää lyhyt- ja keskipitkävaikutteisia bentsodiatsepiinejä, buspironia, serotoniinin takaisinoton estäjiä sekä moklobemidia. Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat kognitiivisen toiminnan hidastuminen, tasapainovaikeudet ja väsymys.

Valtaosalla dementiapotilaista on käytösoireita. Niihin ei kuitenkaan välttämättä tarvita psyykenlääkitystä. Kolinerginen lääkitys helpottaa myös käytösoireita.

Kertaavia kysymyksiä:

1. Mitä tarkoitetaan dementiapotilaan käytösoireilla?
2. Millaisia käytösoireet ovat?

7 Dementian riskitekijöitä

Läheisen dementiadiagnoosi voi aiheuttaa huolta omasta sairastumisesta myös omaisissa. Vain harvoin, alle 2 %:lla dementia on periytyvä. Tällöin tauti alkaa nuorella iällä, 40-50-vuotiaana. Ikä on tärkein dementian riskitekijä, jolle emme voi mitään (taulukko 6). Merkittävin Alzheimerin taudin geneettinen riskitekijä on apolipoproteiini E:n alleeli e4, joka kuitenkin näyttäisi olevan pienempi riskitekijä kuin kohonnut kolesteroli sekä verenpaine (Kivipelto ym. 2002). Nämä kaksi hoidettavissa olevaa sydän- ja verisuonitautien merkittävää riskitekijää ovat nykykäsityksen mukaan myös usein dementian taustalla. Aivoverenkiertohäiriöt sekä aivoinfarkti tai aivotrauma on merkittäviä riskitekijöitä. Tutkimuksissa on myös osoitettu, että matala koulutustaso, aktiviteettien puute ja yksinäisyys ovat yhteydessä dementiasairauksiin.

8 Dementialta suojaavia tekijöitä

Alzheimerin taudilta suojaava geneettinen tekijä on apolipoproteiini E2 (taulukko 6). Myös elintavoilla on merkittävää suojaavaa vaikutusta, mm. ravinnon koostumuksella on merkitystä. Monityydyttämättömien rasvahappojen osuutta tutkitaan. Kaiken kaikkiaan ns. terveellinen ruokavalio (paljon kasviksia, hedelmiä, marjoja sekä kalaa) näyttäisi toimivan dementiaa ehkäisevästi. Myös fyysinen aktiivisuus näyttää suojaavan dementialta (Rovio ym. 2005). Tutkimukset osoittavat myös, että mielekäs henkinen ja sosiaalinen aktiivisuus vähentävät dementian ilmaantuvuutta. Sen sijaan stressiin asti yltyvä kuormitus ei ole hyväksi.

Voimme itse vaikuttaa elintavoillamme dementiaa ennaltaehkäisevästi. On tärkeää käyttää aivoja aktiivisesti. Ne tekijät, jotka edesauttavat verenkiertoelimistön hyvinvointia ovat myös hyväksi aivoille.

Taulukko 6. Dementian ja Alzheimerin taudin riski- ja suojatekijöitä

Riskitekijöitä	Mahdollisia suojatekijöitä
Ikä	Eräät geneettiset tekijät
Taudin esiintyminen suvussa	Runsaasti antioksidanteja sisältävä ravinto
Useat geneettiset tekijät	Tulehduskipulääkkeet
Korkea kolesteroli	Liikunta
Koholla oleva verenpaine	Hyvä sosiaalinen verkosto
Sokeritauti	Aivojen aktiivinen käyttö
Aivoverenkiertohäiriöt	
Aivovammat	
Alhainen koulutus	
Masennus	

Lähde: Pirttilä ym. (2004)

Kertaava kysymys:

1. Mitkä ovat dementian riskitekijöitä/mahdollisesti suojaavia tekijöitä?

Pohdittavaa:

1. Mitä kertoisit dementian periytyvyydestä asiasta huolestuneelle omaiselle?

9 Muistihäiriöpotilas apteekin asiakkaana

Apteekkihenkilökunta on merkittävässä asemassa jo muistihäiriöiden tunnistamisessa. Merkittävät muistihäiriöt voivat tulla esille apteekissa asioinnin yhteydessä. Lääkepurkit saattavat hukkuu ja potilas tulee hakemaan lääkettä aikaisemmin kuin olisi tarpeen. Reseptit saattavat kadota. Potilas ei muista lainkaan uutta aloitettua lääkehoitoa tai miksi lääkitys on aloitettu. Kanssakäymisessä henkilön kanssa saattaa tulla tunne, että asia ei tahdo mennä perille. Tällaisessa tilanteessa olisi hyvä hienovaraisesti tiedustella, onko henkilö itse kiinnittänyt huomiota muistin muutokseen. Jos asiakas sitten ilmaisee itsekin huolestumisensa, häntä kannattaa kannustaa hakeutumaan tutkimuksiin.

Apteekin henkilökunnan tulisikin tuntea dementoiviin sairauksiin liittyvät oireet ja vaikeudet, jotta he osaisivat ottaa ne huomioon kanssakäymisessä tämän potilasryhmän kanssa ja pystyisivät auttamaan lääkehoidon onnistumista. Ensitiieto sairastumisesta on potilaalle ja omaisille shokki, onhan kyseessä sairaus, joka liittyy henkilön persoonan ytimeen. Dementiaa sairastava joutuu sopeutumaan sairauteensa ja luopumaan itselleen tärkeistä asioista. On myös mahdollista, että asiakkaalla on käytösoireita, jolloin arvostelukyky voi häiriintyä. Tällaiseen käytökseen tulisi suhtautua sairauden osana.

Dementiaa sairastaville voi lääkehoidon onnistumiseksi tarjota lääkeannostelijaa lääkkeenoton varmistumiseksi sekä muistin pettäessä liika-annostuksen välttämiseksi. Potilas on voinut ottaa lääkkeensä purkista, joka myöhemmin unohtuu. On myös mahdollista, että annosjakelun piirissä olevissa apteekeissa potilaan kanssa keskustellaan sen mahdollisesta käyttöönotosta. Tästä voi koitua myös säästöä asiakkaalle, mikäli annosta tai sopivaa lääkeannosta joudutaan etsimään ja kalliita lääkkeitä jäisi tällöin käyttämättömiksi.

Apteekkien palveluvalikoimaan on myös ilmestynyt Medic minder -muistutuspalvelu. Tämä palvelu muistuttaa asiakasta lääkkeen ottamisesta tai reseptin uusimisesta tekstiviestinä matkapuhelimeen. Matkapuhelimen toimintojen hallinta voi kuitenkin olla ongelmallista oppia, jos henkilö ei ole aikaisemmin tottunut käyttämään sitä. Lievistä

oireista kärsiville se onnistuu, jos siihen on tottunut. Valmisteilla on samantapaista palvelua myös lankapuhelimeen.

Mikäli apteekkiin jää osa lääkkeistä toimittamatta, on hyvä antaa asiakkaalle kirjallinen lista saamattomista lääkkeistä.

Apteekit voivat neuvoa asiakasta hakemaan Kela-korvausta lääkitykseen. On kuitenkin ehdottoman tärkeä muistaa, että kaikki lääkityksen aloittavat dementiapotilaat eivät ole oikeutettuja saamaan Kela-korvausta. Tämä voi johtua siitä, että kyseessä on hyvin varhainen Alzheimerin tauti, joka ei täytä toimintakyvyn heikentymisen osalta korvattavuuden edellytyksiä, mutta potilaat ovat kuitenkin lääkärissä asiasta keskusteltaessa halukkaita käyttämään lääkitystä. Toisaalta potilas voi sairastaa puhdasta vaskulaarista dementiaa, joka ei tällä hetkellä kuulu korvattavuuden piiriin, vaikka osa potilaista hyötyy asetylikoliiniesteraasin estäjistä jopa Alzheimerin tautia sairastavia enemmän. Myös Lewyn kappale dementiaa sairastavat hyötyvät merkittävästi rivastigmiinilääkityksestä, mutta hekään eivät saa lääkityksestä korvausta. Koskaan ei kannata sanoa potilaalle, että tällä on oikeus korvattavuuteen, ellei ole siitä täysin varma. Parempi vaihtoehto on tiedustella, onko potilas ja omainen keskustellut hoitavan lääkärin kanssa korvattavuudesta.

Kela-korvaus

Kaikilla valmisteilla hoito on peruskorvattava ”merkittävää toiminnallista haittaa aiheuttavassa Alzheimerin taudissa erityisin käyttöaihein”. Korvattavuuden edellytyksenä on, että hoidon tarpeen on arvioinut neurologian tai geriatrian erikoislääkäri. Merkittävä toiminnallinen haittaa tarkoittaa, ”että potilaalla on osoitettu esiintyneen merkittävää sosiaalisen toiminnan heikkenemistä aiemmin paremmalta toiminnan tasolta”.

Pohdittavaa:

1. Miten apteekki voi edesauttaa dementiapotilaan hoidon onnistumista?

10 Dementiapotilaalle sopimattomia lääkkeitä

Dementiapotilaat ovat erityisen herkkiä lääkkeiden sedatiivisille ja antikolinergisille vaikutuksille (taulukko 7). Ne aiheuttavat äyllisen toiminnan ongelmia, sekavuutta, ortostaatista hypotensiota (pystyasennossa ilmenevä haitallinen verenpaineen lasku) sekä ekstrapyramidaalioireita, kuten vapina, jäykkyys ja kävelyhäiriö (Linjakumpu ym. 2004, Penttilä ym. 2005). Neuroleptien lisäksi myös trisykliset masennuslääkkeet lisäävät äkillisen sydänkuoleman vaaraa. Psykyen lääkitys on dementiaa sairastavilla kuitenkin varsin yleistä. Kuopio 75+ tutkimuksessa todettiin, että dementiaa sairastavat vanukset käyttävät psykyenlääkkeitä muita ikääntyneitä enemmän (Hartikainen ym. 2004). Antipsykoottien käyttö oli dementoituneilla kuusi kertaa ja masennuslääkkeiden käyttö kaksi kertaa muita vanhuksia yleisempää. Lewyn kappale dementiaa sairastavista kolme neljästä käytti psykyenlääkkeitä. Vähäisintä psykyenlääkkeiden käyttö oli Alzheimerin tautia sairastavilla, joista kuitenkin puolet käytti jotain psykyenlääkettä. Dementiaa sairastavat ovat pääosin vanhusväestöä, joilla on myös lukuisia muita sairauksia, ja niiden hoitoon käytettävää lääkitystä.

Vanhuksilla on myös yleisesti yliaktiivisen virtsarakon vuoksi määrättyjä antikolinergisiä lääkkeitä. Niillä voi olla heikentävä vaikutus koliiniesteraasin estäjiin, riippuen siitä, kuinka hyvin ne läpäisevät veriaivoesteen. (Scheife ja Takeda 2005) Oksibutyyniini (Cystrin, Ditropan) penetroituu tolderoliiniä (Detrusitol) enemmän aivoihin, vähiten aivoihin pääsee trospiumkloridi (Spasmo-lyt). Antikolinergeilla on haitallinen vaikutus dementiapotilaiden käyttäytymiseen ja henkiseen suoriutumiseen, eikä vahvan antikolinergisen vaikutuksen omaavia lääkkeitä tulisi määrätä dementiaa sairastaville (Jeward ym. 2005).

Muistihäiriöpotilaille haitallisia lääkkeitä ovat myös sedatiivisen vaikutuksen omaavat lääkkeet, jotka huonontavat toimintakykyä ja altistavat tapaturmille. Sedatiivisia lääkkeisiin lukeutuu psykyenlääkkeitä, opiaatteja, epilepsialääkkeitä ja vanhempia antihistamiineja. Psykyenlääkkeistä sedatiivisen vaikutuksen omaavat bentsodiatsepiinit, perinteiset neuroleptit ja trisykliset masennuslääkkeet. Lääkkeitä, joihin yleisesti liittyy sedatiivinen haittavaikutus ovat psykyenlääkkeistä esimerkiksi

mirtatsapiini ja klotsapiini sekä joitakin muita toisen polven psykoosilääkkeitä, opiaatit, indometasiini, metoklopramidi, vanhat antihistamiinit sekä somaattisten sairauksien hoitoon tarkoitettuja yhdistelmävalmisteet, joista monet sisältävät psyykenlääkkeisiin kuuluvaa komponenttia. Myös joihinkin muihin somaattisten sairauksien hoitoon tarkoitettuihin lääkkeisiin voi liittyä sedaatiota, mutta se ei ole yleinen tai korostunut sivuvaikutus. Tällaisia lääkkeitä ovat protonipumpun inhibiittorit, jotkut diabeteslääkkeet, useimmat sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet.

Taulukko 7. Lääkkeitä, jotka voivat heikentää dementiapotilaan hyvinvointia

Joitakin antikolinergisiä lääkkeitä, jotka voivat heikentää dementiapotilaan tilaa

<p>Antikolinergiset spasmolyttiset lääkkeet Glykopyrrolaatti (<i>Gastrodyn comp</i>) Hyoskiini (<i>Buscopan</i>)</p>	Antikolinerginen vaikutus
<p>Matkapahoinvointilääkkeet Skopolamiini (<i>Scopoderm</i>)</p>	
<p>Antikolinergiset Parkinsonin tauti –lääkkeet Biperideeni (<i>Ipsatol</i>)</p>	
<p>Virtsarakon toimintaan vaikuttavat lääkkeet Oksibutyyniini (<i>Cystrin</i>) Tolderoliini (<i>Detrusitol</i>)</p>	
<p>Trisykliset antidepressantit sedatiivinen Amitriptyliini (<i>Klotriptyl</i>) Doksepiini (<i>Doxal</i>)</p>	Voimakas antikolinerginen ja vaikutus
<p>Lihaskrelaksantit vaikutus Orfenadriini (<i>Dolan</i>) Karisoprodoli (<i>Somadril comp</i>)</p>	Antikolinerginen ja sedatiivinen
<p>Antihistamiinit (vanhat) Deksbromifeniramiini (<i>Disofrol</i>) Hydroksitsiini (<i>Atarax</i>)</p>	Mahdollinen antikolinerginen ja sedatiivinen vaikutus
<p>Disopyramidi (<i>Disomet</i>)</p>	Voimakas antikolinerginen vaikutus. Voimakas negatiivinen inotrooppinen vaikutus.

Muita dementiapotilaalle mahdollisesti sekavuutta aiheuttavia lääkkeitä

Bentsodiatsepiinit	
<i>Lyhytvaikutteiset</i> sedatiivisille	Lisääntynyt herkkyys
Loratsepaami (max. 3 mg/vrk)(<i>Temesta</i>) voi	ominaisuudelle, pienempi annos
Oksatsepaami (max 60 mg/vrk)(<i>Oxepam</i>)	riittää
Alpratsolaami (max 2 mg/vrk)(<i>Xanor</i>)	
Tematsepaami (max 15mg/vrk)(<i>Tenox</i>)	
Triatsolaami (max 0,25 mg/vrk)(<i>Halcion</i>)	
<i>Pitkävaikutteiset</i>	Pitkä eliminaatioaika vanhuksilla
Klooridiatsepoksidi (<i>Limbitrol</i>)	=>pitkittynyt, sedaatio=>
lisääntynyt Diatsepaami (<i>Diapam</i>)	kaatumisriski
Difenhydramiini (<i>Benadryl</i>) sekavuutta	Voi aiheuttaa sedaatiota ja
Dipyridamoli (<i>Persantin</i>) hypotensiota	Voi aiheuttaa ortostaattista
Indometasiini (<i>Indometin</i>) keskusher- haittavaikutuksia	Tulehduskipulääkkeistä eniten mostoon kohdistuvia
Opiaatit Tramadoli (<i>Tramal</i>) Kodeiini (<i>Panacod</i>)	Voi aiheuttaa sedaatiota
Neuroleptit	Voi aiheuttaa sedaatiota ja sekavuutta, lisääntynyt kaatumisriski

Lähteet: Fick ym. (2003), Workshop raportti (Uppsala 1995)

Internetosoitteita:

www.dementiahoitoyhdistys.fi

www.alzheimer.fi

www.tippa.net/linkit/Sairaudet_ja_laakehoito/Neurologia/Dementia

<http://www.gernet.fi/artikkelit/dementia.html>

<http://www.kaypahoito.fi/kh/kaypahoito?suositus=hoi50044>

<http://www.alzheimerintauti.net/>

11 Potilastapauksia

Potilas 1

Jaakko on 55-vuotias sähköasentaja, joka työskentelee pienessä yrityksessä työnjohtajana. Hän on ollut hyvin terve eikä hänellä ole käytössä pitkäaikaista lääkitystä. Hänellä on esiintynyt jo muutaman vuoden ajan muistihäiriöitä, jotka ovat lisääntyneet koko ajan. Aluksi alkoi esiintyä ongelmia ihmisten nimien muistamisessa ja nykyään Jaakko saattaa unohtaa jopa tuttujen työkavereiden nimiä. Viimeisen vuoden ajan Jaakko on joutunut kirjaamaan kaikki tärkeät asiat kalenteriin, sillä muuten hän unohtaa ainakin osan niistä. Jaakon työhön kuuluu käytännön työnhoidollisten tehtävien lisäksi, työn suunnittelua, kirjanpitoa, tarjousten laatimista ja neuvotteluja. Kuluneen vuoden aikana erityisesti kirjanpito ja tarjouksiin liittyvät laskutoimitukset ovat muuttuneet työläiksi. Jaakko joutuu käyttämään iltoja näihin tehtäviin, minkä takia hänellä on esiintynyt stressioireita, väsymystä ja ahdistuneisuutta. Hän hakeutui vuosi sitten työterveyslääkärin vastaanotolle. Lääkäri epäili masennusta oireiden syyksi. Masennuslääkitys korjasikin unihäiriön, mutta muistiin sillä ei ollut vaikutusta.

Työterveyslääkäri lähetti Jaakon neurologian poliklinikalle tarkempiin selvityksiin. Lääkärin haastattelussa Jaakko pystyi hyvin itse kuvailemaan oireitaan ja niihin liittyviä vaikeuksia työssä. Mukana ollut aviopuoliso kertoi, että muistihäiriöitä esiintyy myös kotiloissa. Jaakko saattoi unohtaa, mitä oli suunnitellut tekevänsä, hän alkoi kysellä samoja asioita uudelleen ja hukkasi työkaluja. Vaimon mielestä hän oli myös muuttunut saamattommaksi ja alkanut vetäytyä sosiaalisista tilanteista. Neuropsykologisessa tutkimuksessa tuli esille selkeä muistihäiriö, mieleenpainamiskyky oli heikentynyt ja viiveen jälkeen suuri osa mieleenpainetuista sanoista ja tarinoista unohtui. Esille tuli myös lieviä kielellisiä vaikeuksia, sanojen hakua. Muuten suoriutuminen testeissä oli edelleen hyvää ja joillakin osa-alueilla jopa keskitasoa parempaa. Hyvin harjaantuneet toiminnat sujuivat ongelmitta. Aivojen magneettikuvauksessa tuli näkyviin lievä

ohimolohkon sisäosien kuduskato. Laboratoriotutkimuksissa ei todettu poikkeavuuksia. Oirekuvan ja tutkimuslöydösten perusteella todettiin varhainen Alzheimerin tauti.

Jaakko aloitti kolinergisen hoidon. Vaikka oireisto oli vielä lievä, se aiheutti merkittävää haittaa työkyvyssä, joten hän sai peruskorvattavuuden lääkkeestä. Jaakko oli pidetty ja kokenut työntekijä. Hän halusi jatkaa työntekoa ja työnantaja oli valmis tekemään järjestelyjä hänen työtehtävissään. Hän jatkoi käytännön työnjohdollisia tehtäviä, joista hän selvisi edelleen ongelmitta, mutta työhön liittyvät kirjanpidolliset tehtävät siirrettiin toisille työntekijöille. Lääkityksestä oli hyötyä eikä se aiheuttanut merkittäviä haittavaikutuksia. Jaakon keskittymiskyky parani, aloitekyky lisääntyi ja hän koki asioiden sujuvan paremmin kuin ennen lääkitystä. Jaakko on nyt käyttänyt lääkitystä puolitoista vuotta. Tilanne on pysynyt toimintakyvyn osalta stabiilina, mutta muistihäiriöt ovat hieman lisääntyneet. Jaakko kouluttaa itselleen seuraajaa työpaikalla. Hän selviää vielä käytännön työtehtävistä, mutta se edellyttää suurta ponnistelua ja kuormittaa henkisesti. Jaakko onkin suunnitellut jäävänsä eläkkeelle lähitulevaisuudessa.

Potilas 2

Tuulikki on 72-vuotias eläkkeellä oleva apteekkari. Hänellä on krooninen eteisvärinä, mihin on käytössä betasalpaaja ja pysyvä antikoagulanttihoito. Keski-ikästä lähtien Tuulikki on kärsinyt lievistä masennusoireista ja hänellä on käytössä SSRI-lääkitys. Viimeisinä vuosina ennen eläkkeelle jäämistä Tuulikilla alkoi esiintyä muistihäiriöitä, hajamielisyyttä, josta Tuulikki itse kärsi kovin. Omaiset kiinnittivät huomiota, että Tuulikki unohti aika ajoin asiat, joista oli keskusteltu ja saattoi palata samaan asiaan. Oireiden ajateltiin liittyvän mielialan mataluuteen. Eläkkeelle jäämisen jälkeen muistihäiriöt alkoivat selvästi lisääntyä. Samojen asioiden toistelu esimerkiksi puhelinkeskustelun aikana lisääntyi. Tuulikki alkoi unohtaa lääkkeiden nimiä, mikä oli huolestuttavaa ottaen huomioon hänen ammattinsa. Tuulikki hoiti edelleen itsenäisesti

asiansa mukaan lukien vaativat taloudelliset päätökset. Omaiset patistivat Tuulikin tutkimuksiin, kun hän oli mennyt pankkiin eikä sitten tiennytkään miksi siellä oli ja mitä hänen piti tehdä.

Tuulikki hakeutui neurologin vastaanotolle yhdessä aviopuolisonsa kanssa. Hän pystyi itse kuvaamaan oireitaan ja oli niistä asianmukaisesti huolestunut. Lääkärin tekemässä perustutkimuksessa ei tullut esille poikkeavaa. Karkeassa henkistä suorituskkyä kartoittavassa tehtäväsarjassa (MMSE) Tuulikki sai lähes täydet pisteet (28/30). Koska oireet olivat arkielämässä jatkuvia ja tuntuivat pahenevan, tehtiin tarkemmat tutkimukset. Neuropsykologisessa tutkimuksessa tuli esille viitteitä suorituskkyyn heikentymisestä tietyillä osa-alueilla, erityisesti näkömuistissa. Abstraktiokkyvyssä tuli esille lievää konkretisoitumista. Tuulikin lähtötaso oli hyvin korkea ja hän pystyi hyvin kompensoimaan suorituspuitteita testien yhteydessä hyvän päättelykkyyn avulla. Vaikka testisuoriutuminen oli pääsääntöisesti vähintään keskitasoa, oli oletettavaa, että siinä oli tapahtunut heikentymistä oletettuun lähtötasoon verrattuna. Aivojen magneettikuvauksessa todettiin selvä ohimolohkon sisäosien kuduskato. Oirekokonaisuuden ja tutkimustulosten perusteella lääkäri epäili vahvasti varhaista Alzheimerin tautia.

Tuulikki halusi aloittaa lääkityksen, vaikka hän ei saanut peruskorvattavuutta hyvän toimintakkyyn takia. Hän aloitti kolinergisen valmisteen, joka kuitenkin aiheutti huomattavaa pahoinvointia ja ajoittaista oksentelua. Lääke vaihdettiin toiseen kolinergiseen valmisteeseen, josta ei tullut voimakkaita haittavaikutuksia. Lääkkeen aloituksen jälkeen Tuulikki koki mielialansa ja keskittymiskykynsä paranevan. Vuoden kuluttua lääkkeen aloituksesta Tuulikin toimintakky oli säilynyt hyvänä. Hän huolehti itsenäisesti lääkityksestään ja taloudellisista asioista hoitaen mm apteekin luovutukseen liittyvät asiat ilman apua. Arjessa muistilipsahduksia kuitenkin tapahtui jatkuvasti vähemmän tärkeiden asioiden suhteen. Lääkärin seurantakäynnillä hän sai nyt täydet pisteet MMSE-tutkimuksessa ja tarkemmassa neuropsykologisessa tutkimuksessa löydökset olivat edelleen lieviä, vaikka heikkenemistä oli jonkin verran havaittavissa.

Tilanne pysyi vakaana toimintakyvyn osalta kolmen vuoden ajan, vaikka Tuulikin muisti heikkeni jatkuvasti. Tuulikki oli kuitenkin harjaantunut käyttämään kalenteria, johon hän kirjasi asiat. Keskustelussa hän kuitenkin unohti lähes välittömästi puhutun ja kyseli toistamiseen samoja asioita. Orientaatio ajan suhteen heitti aika ajoin. Hänen persoonallisuutensa oli omaisten mielestä hieman latistunut ja aikaisemmin terävä huomiokyky heikentynyt. Pankkiasioiminen alkoi tuottaa vaikeuksia ja tässä vaiheessa tehtiin varmuuden vuoksi tulevan varalle valtakirja aviopuolisolle asioiden hoitoa varten. Edunvalvojaa ei katsottu tarpeelliseksi. Lääkäri arvioi, että Tuulikki pystyy laatimaan testamentin, jonka hän sitten tekikin. Tuulikki jatkoi edelleen kolinergistä lääkitystä, koska tila oli edennyt hyvin hitaasti ja lääkäri arvioi hoidosta olevan hyötyä.

Tästä vuoden kuluttua eli neljä vuotta lääkityksen ja seitsemän vuotta oireiden alkamisen jälkeen tilanne alkoi selvästi heikentyä nopeassa tahdissa. Tuulikin aloitekyky hävisi ja hän alkoi lisääntyvästi vain makailla sängyssä. Hän ei enää laittanut ruokaa vaan se siirtyi täysin aviopuolison tehtäväksi. Hän menetti ajan tajun, alkoi sekoittaa lastenlapsia keskenään, ei muistanut puheluita. Hänen luonteensa alkoi muuttua, hän muuttui ärtyneeksi ja ajoittain ilkeäksi aviopuolisoa kohtaan. Lääkitys siirtyi aviopuolison huolehdittavaksi. Edelleenkin kuitenkin hän keskusteli asiallisesti eivätkä vieraat ihmiset havainneet poikkeavaa lyhyen tapaamisen aikana. Hän osasi soittaa matkapuhelimella tuttuihin numeroihin. Edelleen alkoi ilmaantua harhanäkyjä, ensin iltayöstä ja sittemmin myös päiväaikaan. Tässä vaiheessa aviopuoliso alkoi väsyä ja aloitettiin jaksoittaishoito terveyskeskuksen vuodeosastolla, jotta puoliso saisi levätä. Kolinergisen lääkityksen rinnalle aloitettiin memantiini ja pieni annos risperidonia iltaisin. Aluksi uusi lääkitys tuntui kohentavan Tuulikin vointia. Yöllinen levottomuus väheni ja myös aloitekyky tuntui kohenevan. Tilanne kohentui kuitenkin vain puoleksi vuodeksi, jonka jälkeen oireet jälleen pahenivat. Alkoi ilmaantua verbaalista aggressiivisuutta ja näköharhat lisääntyivät uudestaan. Tuulikki alkoi jatkuvasti sekaantua olinpaikastaan luullen olevansa kotona, vaikka oli terveyskeskuksen vuodeosastolla. Hän ei enää osannut käyttää matkapuhelintaan. Kuitenkin edelleen hän kykeni lyhyiksi hetkiksi terästäytymään vieraiden ihmisten läsnä ollessa. Tässä vaiheessa päätettiin Alzheimer-lääkitys lopettaa. Vaikka Tuulikilla esiintyi harhoja, antipsykoottista lääkitystä ei lisätty, koska niistä ei ollut hänelle merkittävää hyötyä.

Tuulikilla on alkanut esiintyä ahdistuneisuus- ja itkukohtauksia, jolloin hän puhuu kuolemasta. Terveyskeskuksessa olisi haluttu aloittaa anksiolyyttinen lääkitys, mutta aviopuoliso kertoo kotona Tuulikin rauhoittuvan, kun häntä pitää kädestä kiinni ja kuuntelee.

Intervallihoitajaksoja on lisätty, mutta on todennäköistä, että Tuulikki siirtyy laitoshoitoon lähitulevaisuudessa.

Potilas 3

Matti on 78-vuotias eläkkeellä oleva maanviljelijä, joka sairastaa II-tyyppin diabetesta ja verenpainetauti. Hän on sairastanut myös yhden sydäninfarktin. Vuoden ajan hänellä on esiintynyt näköharhoja. Hän näkee talonsa pihalla ihmisiä ja joskus olohuoneen lattialla hämähäkkejä. Hän on kaatuillut kotona muutaman kerran ja nämä kohtaukset on tulkittu verenkiertohäiriöiksi. Hän on muuttunut hidastuneeksi ja ilmeettömäksi. Myös muisti tuntuu heikentyneen. Vaimon mielestä tilanne vaihtelee kotona. Välillä Matti on pirteä, mutta aika ajoin esiintyy sekavuutta. Puoli vuotta aikaisemmin Matille kehittyi sekavuustila ja hänet lähetettiin psykiatriseen sairaalaan. Täällä hänelle aloitettiin neuroleptilääkitys, jonka jälkeen sekavuus paheni ja liikuntakyky heikkeni huomattavasti. Matilla epäiltiin verenkiertoperäistä dementiaa ja hänet lähetettiin neurologian poliklinikalle tutkimuksiin.

Tutkittaessa todettiin, että Matti kävelee hieman etukumarassa ja askel on lyhyt. Kasvot olivat ilmeettömät ja raajat tuntuivat jähmeiltä. Ajatuksenjuoksu oli hidastunut, mutta Matti muisti asiat varsin hyvin. Hän oli täysin orientoitunut ajan ja paikan osalta. Henkistä suorituskykyä kartoittavassa MMSE-tutkimuksessa hän sai 26 pistettä (maksimi 30). Tarkemmassa neuropsykologisessa tutkimuksessa muisti toimi hyvin. Toiminnan ohjaus ja suunnitelmallisuus olivat heikentyneet. Keskittymisen ylläpito oli vajaavaista. Näköhahmottamiseen pohjautuvissa tehtävissä tuli esille huomattavia

vaikeuksia. Aivojen magneettikuvauksessa tuli esille lievää yleistä aivokuoren kuduskatoa. Valkeassa aineessa nähtiin jonkin verran verenkiertoperäistä degeneraatiota, mutta erillisiä infarktimuutoksia ei tullut esille.

Oirekuva, neuropsykologiset häiriöt ja todetut Parkinson-tyyppiset löydökset sopivat Lewyn kappale -dementiaan. Käytössä ollut neuroleptilääkitys lopetettiin ja aloitettiin kolinerginen hoito. Koska neuropsykologisessa tutkimuksessa ei tullut esille samanaikaiseen Alzheimerin tautiin viittaavia muistihäiriöitä, katsottiin kyseessä olevan puhdas Lewyn kappale -dementia eikä Matti saanut peruskorvattavuutta lääkkeisiin. Yhdessä Matin ja hänen aviopuolisonsa kanssa päädyttiin siihen, että kokeillaan lääkitystä puoli vuotta, jonka jälkeen päätetään lääkityksen jatkamisesta. Puolen vuoden hoidon jälkeen Matin näköharhat hävisivät täysin. Kotona aika ajoon esiintynyt sekavuus jäi pois ja Matti oli selkeästi virkeämpi. Hyvän hoitovasteen takia lääkitystä päätettiin jatkaa.

Tehtävä:

1. Poimi potilastapauksista dementiaan viittaavat oireet sekä mahdolliset käytösoireet.

Pohdittavaa:

Apteekkiin saapuu iäkäs henkilö ostamaan lääkkeitä. Hänellä on muistilappu tarvitsemistaan lääkkeistä sekä nippu reseptejä. Etsittäessä tarvittavien lääkkeiden reseptejä käytössä olevista lääkkeistä löytyy joistakin useita voimassa olevia reseptejä, mutta kaikille tarvittaville lääkkeille ei löydy reseptiä. Asiakas epäilee reseptien olleen apteekin kautta uusittavina, mutta tarkistettaessa niitä ei löydy. Tällöin asiakas epäilee kadottaneensa ne jonnekin. Asiakkaalla on käytössään seuraavia lääkkeitä:

Atarax

Detrusitol

Diformin retard

Insuliini

Kerlon

Librax

Linatil comp

Norvasc

Tenox

Zocor

Miten toimit asiakkaan kanssa?

Lähteet

Aarsland D, Zaccai J, Brayne C: A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.*20 (10): 1255-1263, 2005.

Aisen PS: The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease : from secretase modulators to polymerisation inhibitors. *CNS Drugs* 19 (12): 989-996, 2005.

Ballard C, O'Brien J: Treating behavioural and psychological signs in Alzheimer's disease. *BMJ* 319: 138-139, 1999.

Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82: 239-259, 1991.

Braak H, Braak E: Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl.* 165: 3-12, 1996.

Bruscoli M, Lovestone S: Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies.*Int Psychogeriatr* 16 (2); 129-140, 2004.

Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J, Lane R: Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 21 (8): 1317-1327, 2005.

Cummings JL: Alzheimer's disease: from molecular biology to neuropsychiatry. *Semin Clin Neuropsychiatry* 8 (1): 31-36, 2003.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994

Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K: Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 35 (4): 1010-1017, 2004.

Fick D, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Bees MH: Updating the Bees criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US Consensus Panel of experts. *Arch Intern Med* 163: 2716-2724, 2003.

Gauthier S, Emre M, Farlow MR, Bullock R, Grossberg GT, Potkin SG: Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 19 (8): 707-714, 2003.

Hartikainen S, Rahkonen T, Kautiainen H, Sulkava R: Etenkin dementoituneet käyttävät runsaasti psyykenlääkkeitä. *Suomen Lääkärilehti* 59 (8): 790-792, 2004.

Hänninen T, Pirttilä T: Varhaiset neuropsykologiset muutokset dementiassa Kokemuksia CERAD-tehtäväsarjan käytöstä. *Suomen Lääkärilehti* 56 (39): 3941-3944, 2001.

Hänninen T, Pulliainen V, Salo J, Hokkanen L, Erkinjuntti T, Koivisto K, Viramo P, Soininen H ja Suomen Muistitutkimusyksiköiden Asiantuntijaryhmä: Kognitiiviset testit muistihäiriöiden ja alkavan dementian varhaisdiagnostiikassa: CERAD-tehtäväsarja. *Suomen Lääkärilehti* 54 (15):1967-1975, 1999

Jewart RD, Green J, Lu CJ, Cellar J, Tune LE: Cognitive, behavioral, and physiological changes in Alzheimer disease patients as a function of incontinence medications. *Am J Geriatr Psychiatry* 13 (4) : 324-328, 2005.

Juva K: Työikäisen dementia: *Duodecim* 47 (2): 171-176, 2004.

Kalaria R: Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 203-204:29-34, 2002.

Keränen T: Alzheimerin taudin lääkkeiden farmakologiaa. *Suomen Lääkärilehti* 60 (15): 1683-1684, 2005.

Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H: Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 137 (3): 149-155, 2002.

Kustannus Oy Duodecim ja Huovinen M: Muistihäiriöt. Huovinen M. (toim.). Gummerus Kirjapaino Oy, Jyväskylä, 2004

Käypä hoito –suositus: Alzheimerin taudin diagnostiikka ja lääkehoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä, 2006.

Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, Einarson, TR. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 169 (6): 557-564, 2003.

Leinonen E, Santala M: Toisen polven psykoosilääkkeet ensisijaisia iäkkäille ja dementiapotilaille. *Suomen Lääkärilehti* 59 (39): 3633-3636, 2004.

Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Hakko H, Viilo K, Haapea M, Kivelä S-L, Isoaho R: Iäkkäiden lääkitys on usein vahvasti sedatiivista. *Suomen Lääkärilehti* 59 (49–50): 4852–4854, 2004.

Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, Klunk W, Kaufer DI, Saxton J, Habeych M, DeKosky ST: Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 15 (3): 346-353, 2003.

Lönnroos E, Kautiainen H, Karhu K, Karppi P: Mitä löytyy etsittäessä potentiaalisesti parannettavissa olevia muistihäiriön syitä. *Suomen Lääkärilehti* 59 (1-2): 19-22, 2004.

Lääkelaitos: Psykoosilääkkeet voivat lisätä iäkkäiden dementiapotilaiden aivoverenkierron häiriöitä, 2004 .Internetjulkaisu.osoitteessa:
http://www.nam.fi/ajankohtaista/ammattilaisille/psykoosilaakkeet_ja_dementia.html

Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos: Suomen lääketilasto 2004, Helsinki 2005.

Maynard CK: Differentiate depression from dementia. Nurse Pract 28 (3):18-19, 23-27, 2003.

McKeith I: Dementia withn Lewy bodies. Br J Psychiatr 180: 144-147, 2002.

Neuvonen PJ: Lääkeaineiden yhteisvaikutukset. Kirjassa Farmakologia ja toksikologia. Koulu M, Tuomisto J (toim.), s. 987-994, Kustannus Oy Medicina, Kuopio, 2001.

O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. Lancet Neurol 2 (2): 89-98, 2003.

Penttilä J, Scheinin H, Syvälahti E: Antikolinergisen lääkevaikutuksen merkitys ja mittaaminen. Suomen Lääkärilehti 60 (21): 2325–2328, 2005.

Pirttilä T: Alzheimerin tauti -luento, Uudet lääkeaineet, Kuopio 2003.

Pirttilä T: Alzheimer-lääkkeiden käyttö. Suomen Lääkärilehti 60 (15): 1679-1682, 2005.

Pirttilä T, Strandberg T, Vanhanen H, Erkinjuntti T aanko muistin heikentymistä ehkäistä? Suomen Lääkärilehti 59 (11): 1133-1138, 2004: Void.

Pitkälä K: Dementiaa sairastavan hoito ja seuranta avoterveydenhuollossa. Suomen Lääkärilehti 59 (39) 3613-3618, 2004.

Poewe W: Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 20 Suppl 12: S77-82, 2005.

Pulliainen V, Kuikka P: Ennen dementiaa - varhaisen Alzheimerin taudin piirteitä. *Duodecim* 114 (1): 21-30, 1998.

Rinne J, Kuolu M: Alzheimerin taudin lääkkeet. Kirjassa *Farmakologia ja toksikologia*. Koulum, Tuomisto J (toim.), s. 467-473, Kustannus Oy Medicina, Kuopio, 2001.

Rohto-keskus: Harkintaa Alzheimerin taudin lääkehoitoon. *Suomen Lääkärilehti* 60 (15): 1678-1679.

Roman CG: Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J Neurol Sci* 226 (1-2):49-52, 2004.

Rosini M, Andriasano V, Bartolini M, Bolognesi ML, Hrelia P, Miniarini A, Tarozotti A, Melchiorre C: Rational approach to discover multipotent anti-Alzheimer drugs. *J Med Chem* 48 (2): 360-363, 2005.

Rovio S, Kareholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M: Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 4 (11): 705-711, 2005.

Saarela T, Koponen H, Erkinjuntti T, Alhainen K, Viramo P: Alzheimerin taudin nonkognitiiviset oireet. *Suomen Lääkärilehti* 52 (25): 2797-2785, 1997.

Sabbagh MN, Hake AM, Ahmed S, Farlow MR: The use of memantine in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis* 7 (4): 285-289, 2005.

Santala M., Leinonen S: Mitä uutta dementioiden ja Parkinsonin taudin neuropsykiatrisessa lääkehoidossa. *Suomen Lääkärilehti* 58 (41): 4109-4113, 2003.

Scheife R, Takeda M: Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of reactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 27 (2): 144-153, 2005.

Siemers E, Skinner M, Dean RA, Gonzales C, Satterwhite J, Farlow M, Ness D, May PC: Safety, tolerability, and changes in amyloid beta concentrations after administration of a gamma-secretase in volunteers. *Clin Neuropharmacol* 28 (3): 126-132, 2005.

Suomen muistitutkimusyksiköiden asiantuntijatyöryhmä: Dementiaan liittyvien käytösoireiden lääkehoito. *Suomen Lääkärilehti* 56 (3): 277-283, 2001.

Workshop raportti: Treatment of mental conditions in patients with dementia. Medical Products Agency, Uppsala, Sweden, 1995.

MMSE-testilomake

Täyttöohjeita MMSE-testilomakenipun alla

TUTKITTAVA: _____ SYNTYMÄAIKA: _____

TEKIJÄ: _____ PVM: _____

Seuraavassa on erilaisia pieniä muistiin ja älyllisiin toimintoihin liittyviä tehtäviä. Aloitamme kysymyksillä, kuten:

	Väärin	Oikein		Väärin	Oikein
1. Mikä vuosi nyt on?	0		13. Mitkä olivat ne kolme sanaa, jotka pyysin Teitä painamaan mieleenne. (Sanojen järjestyksellä ei ole merkitystä.)		
2. Mikä vuodenaika nyt on?	0		PAITA RUUSU	0	
(talvi=joulu, tammi, helmi)			RUSKEA tai PALLO	0	
kevät=maaliskuu, huhti, touko			VILKAS AVAIN	0	
kesä=kesä, heinä, elokuu					
syksy=syyskuu, lokakuu, marraskuu; aina +/- 1 vko)			14. Nyt kysyn Teiltä kahden esineen nimeä.		
3. Monesko päivä tänään on? (+/- 1 pv)	0		a) Mikä tämä on? - näytetään <i>rannekelloa</i>	0	
4. Mikä viikonpäivä tänään on?	0		b) Mikä tämä on? - näytetään <i>lyijykynää</i>	0	
5. Mikä kuukausi nyt on?	0		15. Nyt luen Teille lauseen. Pyydän Teitä toistamaan sen perässäni:		
6. Missä maassa olemme?	0		EI MITÄÄN MUTTIA EIKÄ JOSSITTELUA	0	
7. Missä läänissä olemme?	0		(Annetaan piste vain, jos lause on täysin oikein. Lauseita ei saa toistaa.)		
8. Mikä on tämän paikkakunnan nimi?	0		16. Seuraavaksi annan Teille paperin ja pyydän Teitä tekemään sille jotain. (Paperi asetetaan pöydälle tutkittavan eteen.)		
9. Mikä on tämä paikka jossa olemme?	0		Ottakaa paperi vasempaan käteenne. Taitekää se keskeltä kahtia ja asettakaa polvienne päälle. (Ohjeita ja lauseita ei saa toistaa eikä henkilöä saa auttaa.)		
10. Monennessako kerroksessa olemme?	0		Ottakaa paperin vasempaan käteen	0	
11. Seuraavassa pyydän Teitä painamaan mieleenne kolme sanaa, kun olen sanonut ne, toistakaa perässäni. (Kaksi vaihtoehtoista sarjaa.)			Taitekää sen	0	
PAITA - RUSKEA - VILKAS			Asettaa paperin polville	0	
RUUSU - PALLO - AVAIN			17. Näytän Teille tekstin "SULKEKAA SILMÄNNE". Pyydän Teitä lukemaan sen ääneen ja noudattamaan sen ohjetta	0	
PAITA RUUSU	0		(Annetaan piste vain, jos sekä lukee tekstin että sulkee silmänsä.)		
RUSKEA tai PALLO	0		18. Kirjoittakaa kokonainen lyhyt lause mieleenne mukaan	0	
VILKAS AVAIN	0		(Yksi piste, jos lause on ymmärrettävä ja siinä on ainakin subjekti ja predikaatti. Kirjoitusvirheet eivät vaikuta.)		
(Merkittään ensimmäisellä kerralla muistetut sanat. Jos ensimmäisessä toistossa tulee virheitä, sanoja kerrataan, kunnes kaikki kolme sanaa on opittu. Toistoja _____ . Enintään 5 kertaa.)			19. Voisitko piirtää tämän kuvion alapuolelle samanlaisen kuvion. (kääntöpuolella)	0	
12. Nyt pyydän Teitä vähentämään 100:sta 7 ja saamastanne jäännöksestä 7 ja edelleen vähentämään 7, kunnes pyydän Teitä lopettamaan.			(Annetaan piste, jos kaikki sivut ja kulmat ovat tallella ja leikkauspinta on nelikulmainen.)		
93	0				
86	0				
79	0				
72	0				
65	0				
(Kysymys voidaan toistaa kerran, jos sitä ei heti ymmärretä. Jos henkilö tekee välillä virheen, mutta jatkaa siitä oikein vähentäen 7 virheellisestä luvusta, tulee vääriä vastauksia 1. Kynää ja paperia ei saa käyttää.)					

MMSE-TESTIN PISTEMÄÄRÄ

/ 30

Kirjoittakaa lause tähän.



Piirtäkää tämän kuvion alapuolelle samanlainen kuvio.

