

## Työssä | lääkeinfo

PÄIVI RUOKONIEMI, ERKKI ELONEN, ANNIKA KALLIOKOSKI, JORMA LAHTELA, ESA LEINONEN, MARIA PAILE-HYVÄRINEN, JAANA PUHAKKA, JORI RUUSKANEN  
paivi.ruokonemi@fimea.fi

**HANNA-MARI ALANEN**  
LT, toimialuejohtaja, ylilääkäri  
TAYS toimialue 5 (psykiatria)

**HANNU KOPONEN**  
LT, professori, ylilääkäri  
Helsingin yliopisto ja Helsingin  
yliopistollinen sairaala, psykiatria

**ESA LEINONEN**  
LT, professori, ylilääkäri  
Tampereen yliopisto, lääketieteen  
yksikkö, TAYS toimialue 5  
(psykiatria)

### KIRJALLISUUTTA

- Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191–210.
- Rossum RC, Rector TS, Lederle FA, Dysken MW. Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia? *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1027–34.
- European Medicines Agency. CHMP assessment report on conventional antipsychotics. EMEA/CHMP/590557/2008. [http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opinioneng/Conventional\\_Antipsychotics\\_Article5.3-Appendix1-CHMPAR.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opinioneng/Conventional_Antipsychotics_Article5.3-Appendix1-CHMPAR.pdf)
- Maust DT, Kim HM, Seyfried LS ym. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia. Number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015;72:438–45.
- Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients with Dementia. American Psychiatric Association Publishing 2016.
- Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennica, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykiatrian Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Duodecim 2010.
- Alanen HM, Finne-Soveri H, Noro A, Leinonen E. Use of antipsychotic medications among elderly residents in long-term institutional care: a three-year follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:288–95.

# Psykoosilääkkeet muistisairaahan potilaan hoidossa

- Enemmistö muistisairauspotilaista saa haittaavia käytösoireita jossakin sairauden vaiheessa.
- Käytösoireiden ensisijainen lääkehoito on muistisairauden asianmukainen lääkehoito.
- Psykoosilääkkeet saattavat lisätä aivoverenkierron häiriöiden määrää ja kuolleisuutta dementiapotilailla, joten niiden käyttö tulee rajata vain vaikeisiin psykoottisiin ja levottomuutena tai aggressiivisuutena ilmeneviin käytösoireisiin.
- Muistisairauksia sairastavilla on myös suurentunut riski saada psykoosilääkkeistä ekstrapyramidaalioireita, infektioita, väsymystä ja hypotensiota.
- Amerikan psykiatriyhdistyksen uunituore hoitosuositus linjaa ja tarkentaa psykoosilääkkeiden käytön periaatteita tällä potilasryhmällä.

Keskushermoston vanhenemismuutokset ja erityisesti mahdollinen muistisairaus altistavat ikäihmisiä psykoosilääkkeiden aiheuttamille haitoille. Vakavimpia niistä ovat kuolemanriskin suureneminen lähes kaksinkertaiseksi ja aivoverenkiertohäiriöiden lisääntyminen jopa kolminkertaiseksi, kun muistisairaita hoidetaan toisen polven psykoosilääkkeillä (1,2). Tosin sama tai jopa suurempi riski liittyy todennäköisesti myös perinteisten neuroleptien käyttöön (3,4).

Muistisairauksia sairastavilla on myös lisääntynyt riski saada psykoosilääkkeistä ekstrapyramidaalioireita, infektioita, väsymystä ja hypotensiota. Lääkehaitat voivat johtaa kaatumisiin, murtumiin sekä kognitiivisten toimintojen ja päivittäisen toimintakyvyn nopeampaan heikentymiseen. Iäkkäillä yleinen monilääkitys voi entisestään lisätä lääkehaittoja. Amerikan psykiatriyhdistyksen tuore hoitosuositus linjaa ja tarkentaa psykoosilääkkeiden käytön periaatteita. Niihin viitataan tarkemmin tämän kirjoituksen lopussa.

### Käytösoireet ovat yleisiä ja vaativat hoitoa

Jopa 97–98 % muistisairauspotilaista saa haittaavia käytösoireita jossakin sairauden vaiheessa (5). Käytösoireet lisäävät hoitavan henkilön kuormitusta, suurentavat riskiä joutua pitkäaikaiseen laitoshoitoon ja lisäävät itsenäisesti kuolemanvaaraa (5).

Käytösoireiden hoidon perustana on asianmukainen muistisairauden diagnostiikka, lääke-

keittömät hoidot ja tarvittaessa lääkehoito (5,6). Muistilääkkeet (asetyylikoliiniesteraasin estäjät eli AKE-lääkkeet ja memantiini), mielialan tasaajat, masennuslääkkeet ja bentsodiatsepiinit voivat tulla kyseeseen osassa käytösoireita, vaikka näyttö niiden tehosta käytösoireissa on yleisesti vaatimatonta. Muistilääkkeet tehoavat parhaiten depressiivisiin oireisiin, apatiaan ja ahdistuneisuuteen (6), mutta levottomuuden ja harhojen akuutihoidossa niiden teho on usein riittämätön.

Suomalaisista vanhustenhuollon laitoksista 2000-luvun alussa kerätyn aineiston perusteella psykoosilääkkeitä käytti peräti noin 40 % potilaista (7). Psykoosilääkkeiden käyttö on laitoshoidossa edelleen yleistä: 38 % vuonna 2011 (8). Luku on kansainvälisessä vertailussa korkeahko, sillä muualla psykoosilääkkeen on yleensä raportoitu olleen käytössä joka viidennellä – joka neljännellä vanhuksella pitkäaikaisessa laitoshoidossa (9,10). Kansainvälisen tutkimusten mukaan psykoosilääkkeiden käyttö muistisairauspotilailla näyttää vähentyneen (11).

### Psykoosilääkkeiden edut ja haitat muistisairailla

Psykoosilääkkeiden tehosta on näyttöä muistisairauksien vaikeissa käytösoireissa (kuten aggressiossa, agitaatiossa ja harhoissa) lyhyissä 8–12 viikkoa kestävässä hoidossa (6). Psykoosilääkkeiden käyttö tulisi suositusten mukaan rajata vain välttämättömimmäksi ajaksi (ylei-

- 8 Kuronen M, Kautiainen H, Karppi P, Hartikainen S, Koponen H. Antipsychotic drug use and associations with neuropsychiatric symptoms in persons with impaired cognition: a cross-sectional study. *Nord J Psychiatry* 2016. DOI: 10.1080/08039488.2016.1191537.
- 9 Shah SM, Carey IM, Harris T, Dewilde S, Cook DG. Antipsychotic prescribing to older people living in care homes and the community in England and Wales. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:423–34.
- 10 Kamble P, Sherer J, Chen H, Aparasu R. Off-label use of second-generation antipsychotic agents among elderly nursing home residents. *Psychiatr Serv* 2010;61:130–6.
- 11 Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Prescribing pattern of psychotropic drugs in nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr* 2011;23:1249–59.

simmin muutamasta viikosta 3–4 kuukauteen) ja kohdentaa käyttö vain sellaisten käytösoireiden hoitoon, joihin psykoosilääkkeiden tiedetään tehoavan (12,13). Psykoosilääkkeiden tehosta ei ole näyttöä iäkkään potilaan kivun, unettomuuden tai ahdistuneisuuden hoidossa (14). Näistä lääkkeistä ainoastaan risperidonilla on Suomessa virallisen käyttöaiheena muistisairaouden vaikeat käytösoireet.

Toisen polven psykoosilääkkeitä (esimerkiksi risperidoni, ketiapiini, olantsapiini) käyttävillä muistisairauspotilailla kuoleman riski on lähes kaksinkertainen verrattuna niihin, jotka eivät kyseisiä lääkkeitä käytä (15). Meta-analyysitasolla (17 lumekontrolloitua tutkimusta) kuolleisuus oli psykoosilääkeryhmässä 4,5 % ja lumeryhmässä 2,6 % (1). Kuolinsyyt olivat joko sydän/aivoverenkiertohäiriöitä tai infektioita (pneumonia).

## *Psykoosilääkitys aloitetaan vain, kun se on välttämätöntä.*

- 12 Ballard C, Creese B, Corbett A, Aarsland D. Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:35–43.
- 13 Alexopoulos G, Streim J, Carpenter D ym. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psych* 2004;56:5–41.
- 14 Maher AR, Maglione M, Bagley S ym. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359–69.
- 15 Alanen HM, Leinonen E. Psykoosilääkkeiden käyttöä muistisairauspotilaiden hoidossa tulee harkita kriittisesti. *Suom Lääkäril* 2012;67:428–30.
- 16 Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psych* 2001;58:1161–7.
- 17 Gill S, Bronskill S, Rochon P. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007;146:775–86.

Vähintään samantasoinen, noin kaksinkertainen kuolemanriski liittyy tällä potilasryhmällä myös perinteisten neuroleptien (esimerkiksi haloperidoli, perfenatsiini) käyttöön (16,17). Kuolemanriski on ollut yhteydessä lääkeannokseen (4) ja on suurimmillaan ensimmäisinä viikkoina hoidon aloittamisen jälkeen. Pidemmissä hoidoissa muistisairauspotilaan kuolemanriski saattaa olla vieläkin suurempi kuin muutamia viikkoja kestäneissä satunnaistetuissa tutkimuksissa on todettu (12).

Risperidonilla ja olantsapiinilla on todettu muistisairaille noin 3-kertainen riski aivoverenkiertohäiriöihin lumelääkkeeseen verrattuna (1), mutta ilmiön mekanismi on edelleen epäselvä. Etiologisista tekijöistä riippumatta kognitiivinen heikentyminen (mutta ei ikääntyminen sinänsä), on itsenäinen aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijä, mutta päätapahtuman saaneilla potilailla oli enemmän kardiometabolisia riskitekijöitä, kuten eteisvärinää, verenpainetauti, diabetesta ja dyslipidemiaa (18).

Aivoverenkiertohäiriöiden riski näyttää suurentuvan sekä perinteisillä neurolepteilla että

toisen polven psykoosilääkkeillä hoidetuilla muistisairauspotilailla (19). Riski on suurimmillaan juuri psykoosilääkkeen aloittamisen jälkeen ja mahdollisesti pienenee lähtötasolle 3 kuukauden seurannassa (20). Asentohypotensio, tromboembolinen vaikutus ja hyperprolaktinemia lisäävät ateroskleroosia ja aivoverenkiertohäiriöiden riskiä, mutta taustalla on ajateltu olevan useita erilaisia mekanismeja.

Sydänperäisiä haittavaikutuksia (sinustakykardiaa, kammio- ja eteisperäisiä lisälyöntejä, QT-ajan pidentymistä) on kuvattu noin 10 %:lla sekä perinteisiä neuroleptejä että toisen polven psykoosilääkkeitä käyttävistä iäkkäistä potilaista (21). Toistaiseksi ei tiedetä, onko tämä yleisempää muistisairaille kuin muilla ikääntyneillä. Erityisesti toisen polven psykoosilääkkeiden (olantsapiini, klotsapiini) käyttöön voi liittyä painon, verensokeri- ja rasva-arvojen nousua, insuliiniresistenssiä sekä tyypin 2 diabeteksen puhkeamista, jotka osaltaan altistavat sydämen ja verenkiertoelinten sairauksien ja myös muistisairauksien kehittymiselle.

Muistisairauspotilaat ovat muita potilaita herempiä myös psykoosilääkkeiden aiheuttamille ekstrapyramidaalioireille, turvotuksille, infektioille, väsymykselle, verenpaineen laskulle, kaatumisille ja kognitiivisen toiminnan heikentymiselle. Riski on suurin iäkkäillä potilailla, jotka käyttävät perinteisiä neuroleptejä (esimerkiksi haloperidoli, perfenatsiini, tsuklopentiksolili). Tardiivi dyskinesia on pelätty neurologinen lääkehaitta, koska oireisto jää usein pysyväksi psykoosilääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta. Tardiivin dyskinesian vaara on yhteydessä psykoosilääkkeiden annokseen ja käyttöaikaan. Tavallisimmin pakkoliikkeitä ilmenee suun alueella, mutta niitä voi olla myös raajoissa ja vartalolla. Ikääntyminen, naissukupuoli ja etenevä aivosairaus lisäävät tardiivin dyskinesian vaaraa.

Osa psykoosilääkkeistä, esimerkiksi levomepromatsiini, olantsapiini ja klotsapiini, vaikuttavat voimakkaasti antikolinergisesti ja siten heikentävät muistisairaana potilaan kognitiota entisestään. Lisäksi muut antikolinergiset haitat, kuten virtsaamisvaikeudet, huimaus, ummetus, suolen toiminnan lamaantuminen ja sydämentykytykset, ovat tavallisia iäkkäillä.

Pneumoniat ovat tavallisimpia kuolinsyitä muistisairauspotilailla, joilla on perussairautensa vuoksi suurentunut aspiraatioiden riski.

- 18 Gale CR, Martyn CN, Cooper C. Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *Br Med J* 1996;312:608–11.
- 19 Wang P, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer M. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335–42.
- 20 Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Knol W, Heerdink ER. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2009;23:909–14.
- 21 Mehta S, Chen H, Johnson M, Aparasu RR. Risk of serious cardiac events in older adults using antipsychotic agents. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:120–32.
- 22 Barnett MJ, Perry PJ, Alexander B, Kaboli PJ. Risk of mortality associated with antipsychotic and other neuropsychiatric drugs in pneumonia patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:182–7.



Tavanomaisia neuroleptejä käyttävillä iäkkäillä näyttää olevan suurempi kuoleman riski pneumoniaan sairaalahoitoa aikana kuin toisen polven psykoosilääkkeitä käyttävillä potilailla (22). Psykoosilääkkeet, etenkin perinteiset neuroleptit, aiheuttavat akinesiaa ja muita ekstrapyramidaalioireita, jotka voivat heikentää nielun toimintaa. Psykoosilääkkeet voivat myös aiheuttaa suun kuivumista ja johtaa ruoan takertumiseen nieluun.

#### **Hoitosuositus psykoosilääkkeiden käytöstä muistisairailta**

Amerikan Psykiatriyhdistyksen (APA) tuore hoitosuositus (2016) rajaa psykoosilääkkeiden käytön muistisairailta agitaation ja psykoosin hoitoon silloin, kun oireet ovat vakavia ja vaarallisia ja/tai aiheuttavat merkittävää ahdistusta potilaalle eivätkä edeltävät lääkkeettömät hoitomuodot auta (5). Lääkehoito aloitetaan vasta perusteellisen hyöty–haitta-arvion jälkeen pienellä annoksella ja edetään pienimpään tehokkseen annokseen. Jos lääkähoidosta ei ole hyötyä asianmukaisella annoksella neljässä viikossa, se tulee asteittain purkaa. Lääkehoidon purkamista on joka tapauksessa harkittava viimeistään neljän kuukauden hoidon jälkeen, jos ei ole

aikaisempaa tietoa oireiden mahdollisesta pahenemisesta purkamisen yhteydessä. Lääkitystä vähennettäessä ja purkamisen jälkeen potilaan tilaa tulee arvioida kuukausittain vähintään neljän kuukauden ajan oireiden uusiutumisen varalta. APA ei suosittele haloperidolia ensisijaiseksi lääkkeeksi muistisairauksien käytös- oireissa eikä pitkävaikutteisia psykoosilääke-injektioita tälle potilasryhmälle ylipäätään (5).

Psykoosilääkitys aloitetaan siis vain, kun se on välttämätöntä. Asianmukaisen tiedon antaminen potilaalle, omaiselle ja hoitaville henkilöille on tärkeää, ja päätökset ja niiden perustelut tulee kirjata potilaan sairauskertomuksiin. Psykoosilääkkeiden käyttöön muistisairauspotilailla liittyy riskejä, mutta hoitamattomina käytös- oireet voivat vahingoittaa niin potilasta kuin muitakin henkilöitä ja johtaa laitoshoitoon tai potilaan menehtymiseen. ●