

HEALTH SCIENCES

JOUNI AHONEN

Iäkkäiden lääkehoito

Vältettävät lääkkeet ja yhteisvaikutukset

PUBLICATIONS OF THE UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND
Dissertations in Health Sciences



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

JOUNI AHONEN

Iäkkäiden lääkehoito

Vältettävät lääkkeet ja yhteisvaikutukset

Esitetään Itä-Suomen yliopiston terveystieteiden tiedekunnan luvalla
julkisesti tarkastettavaksi Itä-Suomen yliopistossa Mediteknian
auditoriossa Kuopiossa, lauantaina 27. elokuuta 2011, klo 12

Publications of the University of Eastern Finland
Dissertations in Health Sciences

66

Farmasian laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Kuopio
2011

Kopijyvä Oy
Kuopio, 2011

Sarjan toimittajat:
Professori Veli-Matti Kosma, LKT
Kliinisen lääketieteen yksikkö, patologia
Terveystieteiden tiedekunta

Professori Hannele Turunen, TtT
Hoitotieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta

Professori Olli Gröhn
A.I. Virtanen-instituutti
Terveystieteiden tiedekunta

Jakelu:
Itä-Suomen yliopisto
Kuopion kampuskirjasto
PL 1627, 70211 Kuopio
<http://www.uef.fi/kirjasto>

ISBN: 978-952-61-0499-7
ISBN: 978-952-61-0500-0 (PDF)
ISSN: 1798-5706
ISSN: 1798-5714 (PDF)
ISSN-L: 1798-5706

Tekijän osoite: Geriatrisen hoidon tutkimuskeskus
Farmasian laitos, sosiaalfarmasia
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
KUOPIO

Ohjaajat: Professori Sirpa Hartikainen, LT
Geriatrisen hoidon tutkimuskeskus
Terveystieteiden tiedekunta, Farmasian laitos
Itä-Suomen yliopisto
KUOPIO

Professori Hannes Enlund, FaT
Lääkehoitojen arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
KUOPIO

Dosentti J Simon Bell, PhD
Terveystieteiden tiedekunta, Farmasian laitos
Itä-Suomen yliopisto
KUOPIO

Esitarkastajat: Professori Ismo Räihä, LKT
Kliininen laitos, yleislääketiede
Turun yliopisto
TURKU

Dosentti Raisa Laaksonen, FaT
Farmasian tiedekunta
Helsingin yliopisto
HELSINKI

Vastaväittäjä: Professori Jaakko Valvanne, LKT
Lääketieteen yksikkö
Tampereen yliopisto
TAMPERE

Ahonen Jouni. Drug use in elderly persons: Inappropriate medication and drug interactions. University of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences, 2011. Publications of the University of Eastern Finland. Dissertations in Health Sciences 66. 2011. 165 p.

ISBN: 978-952-61-0499-7

ISBN: 978-952-61-0500-0 (PDF)

ISSN: 1798-5706

ISSN: 1798-5714 (PDF)

ISSN-L: 1798-5706

ABSTRACT

Finns are living longer and longer. During the next 20 years, the over 75-year-old population will almost double from the current 440,000 to about 850,000. By the year 2040, their number will be about a million. Morbidity will remain high, which entails increased medicine consumption. This sets growing challenges for health care and requires that, in the minimum, annual assessment of the medication of the elderly must become an integral part of health care services. Checking for medication that must be avoided by the elderly and for harmful interactions must be considered, not only in the assessments, but in the prescription and provision of drugs as well.

The present study examined the use of inappropriate medications and the incidence of potentially clinically relevant drug interactions among residents of Kuopio 77-years of age and above. The work is based on the health and medication data obtained as part of the Geriatric Multidisciplinary Strategy for the Good Care of the Elderly (GEMS) study in 2006.

According to this study, one in four (28%) of the patients were using medication that should be avoided by the elderly, and one in five (19%) were exposed to potentially clinically significant drug interactions. The amount of inappropriate drugs used and their interactions were associated with general amount of drugs used by the patients and their diseases. Every second incidence of inappropriate drug use and drug interaction was associated with symptoms identified in the subjects. The patients with the poorest physical mobility and functional capacity used the greatest number of medication whose use should be avoided in the elderly, and they were also subjected to the most interactions. The use of inappropriate medication and potentially clinically significant drug interactions were not associated with the deterioration of physical activity and functional capacity.

Half of the observed drug interactions were a pharmacodynamic interaction. They often involved several parallel pharmaceutical ingredients and overlapping drugs, which may increase the response and possible side effects.

The use of medication that should be avoided by the elderly and their interactions caused the elderly preventable adverse effects, which should not be treated symptomatically with another drug. The medication of the elderly should be assessed at least once per year and whenever substantial changes occur in their state of health. Nationwide guidelines must be created for medication assessment. Medication assessments should utilize more multi-professional and interdisciplinary cooperation for the best interest of the patient. Medication assessments require the knowledge and expertise of doctors, nurses and pharmacists, and good collaboration with patients.

National Library of Medicine Classification: WB330; QV38; QZ42; WT166

Medical Subject Headings (MeSH): Drug Therapy; Drug Interactions; Drug Synergism;

Polypharmacy; Medication Therapy Management; Aged; Aging; Finland

Ahonen Jouni. Iäkkäiden lääkehoito - Vältettävät lääkkeet ja yhteisvaikutukset. Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta, 2011. Publications of the University of Eastern Finland. Dissertations in Health Sciences 66. 2011. 165 s.

ISBN: 978-952-61-0499-7

ISBN: 978-952-61-0500-0 (PDF)

ISSN: 1798-5706

ISSN: 1798-5714 (PDF)

ISSN-L: 1798-5706

TIIVISTELMÄ

Suomalaiset elävät yhä vanhemmiksi. Seuraavan 20 vuoden kuluessa 75 vuotta täyttäneiden määrä lähes kaksinkertaistuu nykyisestä 440 000:sta noin 850 000 henkilöön. Vuonna 2040 heitä on jo noin miljoona. Sairastavuus pysyy edelleen korkeana, jolloin lääkkeitä käytetään yhä enemmän. Se asettaa kasvavia haasteita terveydenhuollolle ja edellyttää, että iäkkäiden lääkityksen vähintään vuosittaisesta arvioinnista tulee olennainen osa terveydenhuollon toimintaa. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden ja haitallisten yhteisvaikutusten tarkastaminen ja käytön välttäminen on huomioitava arviointien lisäksi myös lääkkeiden määräämisen ja toimittamisen yhteydessä.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin vältettävien lääkkeiden käyttöä ja potentiaalisesti kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten esiintyvyyttä 77 vuotta täyttäneillä kuopiolaisilla. Työ perustuu Hyvän hoidon strategia (HHS) -tutkimuksesta vuonna 2006 saatuihin terveys- ja lääkitystietoihin.

Tämän tutkimuksen mukaan iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä oli käytössä joka neljännellä (28 %) ja joka viides (19 %) altistui potentiaalisesti kliinisesti merkittävälle yhteisvaikutukselle. Vältettävien lääkkeiden käyttö ja yhteisvaikutukset olivat yhteydessä lääkkeiden ja sairauksien määrään. Joka toinen iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö ja yhteisvaikutus oli myös yhteydessä tutkittavilla havaittuihin oireisiin. Huonoimman liikunta- ja toimintakyvyn omaavat käyttivät eniten iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä ja heillä esiintyi myös eniten yhteisvaikutuksia. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö ja potentiaalisesti kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset eivät olleet yhteydessä liikunta- ja toimintakyvyn heikkenemiseen tai kuolleisuuteen.

Tutkimuksessa havaituista yhteisvaikutuksista joka toinen oli farmakodynaaminen interaktio. Niihin oli osallisena useita samansuuntaisesti vaikuttavia lääkeaineita sekä saman vaikutusmekanismin omaavia päällekkäislääkkeitä, jolloin lääkitysongelmat lisääntyvät.

Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö ja yhteisvaikutukset aiheuttavat iäkkäillä ennaltaehkäistäväissä olevia haittavaikutuksia, joita ei tule hoitaa oireenmukaisesti toisella lääkkeellä. Iäkkäiden lääkitys tulee arvioida vähintään vuoden välein ja aina, kun terveydentilassa tapahtuu merkittäviä muutoksia. Lääkitysten arviointeihin tulee tehdä valtakunnalliset ohjeet. Lääkityksen arvioinneissa tulisi hyödyntää enemmän moniammatillista ja monitieteellistä yhteistyötä. Lääkitysten-arvioinneissa tarvitaan lääkärin, hoitajan, farmaseutin ja proviisorin ammattitaitoa sekä hyvää yhteistyötä potilaan kanssa.

Yleinen suomalainen asiasanasto (YSA): lääkehoito; lääkkeet; haitat; yhteisvaikutukset; ikääntyminen; ikääntyneet; vanhukset

"Sanovat, että en pysty koskaan kirjoittamaan tätä kirjaa.
Minä näytän Teille! Pitäisi muistaa vain mistä aloittaa...
Voi hemmetti, en muista mitään!"

- Ozzy Osbourne 2010 -

Esipuhe

Iäkkäiden lääkehoito on ollut viime aikoina näkyvästi esillä suomalaisissa tiedotusvälineissä. Niissä on esitelty iäkkäiden lääkehoitojen karkeita yksittäisiä ongelmia, mutta lääkehoitojen kehittämiskeinot eivät ole juurikaan saaneet näkyvyyttä. Moniammatillisesta iäkkäiden lääkehoitojen arvioinneista puhutaan Suomessakin, mutta olemme niissä vielä kehitysasteella useimpiin muihin maihin verrattuna. Nyt olisi aika alkaa kehittämään positiivisessa mielessä suomalaista ikääntyvien lääkehoitoa. Toivon, että väitöskirjatyöstäni olisi apua suomalaisen iäkkäiden lääkehoidon kehittämisessä ja saisimme siitä esimerkkiä moniammatillisen iäkkäiden lääkityksen arvioinnin tärkeydestä.

Väitöskirjan tekeminen ei ollut vielä muutama vuosi sitten tavoitteenani, sillä olen kokenut itseni lähinnä käytännön työntekijäksi. Professorit Sirkka-Liisa Kivelä, Sirpa Hartikainen, Hannes Enlund ja Risto Huupponen sekä sairaala-apteekkari, FaT Toivo Naaranlahti onnistuivat siinä, jonka luulin olevan mahdotonta. Haluan kiittää heitä yhteisvastuullisesti tästä teosta.

Aloitin tämän tutkimuksen lääkityksen arviointien tekemisen Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) keväällä 2006. Syksyllä 2007 tein päätöksen tutkijaksi siirtymisestä Kuopion yliopistossa toimivaan Geriatrisen hoidon kehityskeskukseen (Gerho). Tutkimukseni valmistui keväällä 2011 Itä-Suomen yliopiston Terveystieteiden tiedekunnan Farmasian laitoksella. Tutkimuksen aikana työskentelin neljä kuukautta Lääkelaitoksella, kaksi kuukautta Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksessa sekä seitsemän kuukautta KYSillä. Haluan kunnioittavimmin kiittää kaikkia tutkimustani näinä vuosina tukeneita niin yliopistolla kuin muissakin työpaikoissa.

Erytisen tärkeä henkilö väitöskirjatyössäni on ollut pääohjaajani geriatrisen lääkehoidon professori Sirpa Hartikainen. Hänen asiantuntemuksensa geriatriasta ja erityisesti iäkkäiden lääkehoidoista on mahdollistanut tutkimuksen tekemisen farmasisteille vielä vieraammasta tutkimusaiheesta. Olemme Sirpan kanssa jakaneet ilot sekä surut ja häneltä on löytynyt aina aikaa omalle tutkijalleen. Haluan kiittää myös toista ohjaajaani professori, tutkimuspäällikkö Hannes Enlundia kärsivällisestä ohjaamisestani minulle niin uudessa tutkijan tehtävässä. Hänen näkemyksensä farmasian alalta on hämmästyttävän laaja. Erytiskiitokset esitän Hannekselle kliinisen farmasian kehittämistyöstä Suomessa yhdessä edesmenneen professori, apteekkari Hannu Turakan kanssa.

Haluan kiittää myös väitöskirjatyöni esitarkastajina toimineita professori, geriatri Ismo Rähää Turun yliopistosta ja kliinisen farmasian dosenttia Raisa Laaksosta Helsingin yliopistosta. Heidän hyvien ja arvokkaiden kommenttien avulla tämä työ sai heinäkuun helteessä lopullisen muotonsa.

On ollut myös suuri kunnia työskennellä monitieteellisessä ja moniammatillisessa Geriatrisen hoidon tutkimuskeskuksessa. Tutkimuksen tekeminen on ollut vaikeillakin hetkillä helpompaa, kun on voinut turvautua omien erityisalojen asiantuntijoihin. Näin haluankin kiittää kaikkia Gerhossa työskentelyaikani olleita henkilöitä. Erityiskiitokset ansaitsevat tutkimustyöni kannalta tärkeät henkilöt tilastotieteilijä Piia Lavikainen, tutkimuspäällikkö, LT Eija Lönnroos, tutkijalääkäri Marja-Liisa Laitinen, hammaslääkäri Kaija Komulainen ja ravitsemusterapeutti, FT Irma Nykänen.

Olen tehnyt kaikki akateemiset tutkintoni sosiaalifarmasian oppiaineeseen. Sosiaalifarmasia monialaisena oppiaineena on mahdollistanut opiskelun minulle niin tärkeässä kliinisessä farmasiassa. Kiitän kaikkia sosiaalifarmasian parissa kassani työskennelleitä näistä työntäyteisistä, mutta arvokkaista vuosista. Haluan kiittää erityisesti professori Riitta Ahosta erittäin sujuvasta yhteistyöstä vuosien varrella. Erityiskiitokset haluan antaa myös tutkimussihteeri Paula Räsäselle usein niin korvaamattomasta tietotekniikka-avusta ja väitöskirjan ulkoasun viimeistelystä.

Haluan lopuksi vielä kiittää kaikkia läheisiäni ja ystäviäni kannustamisesta ja tukemisesta tutkijaurani aikana. Onnistuin varsin hyvin olemaan viemättä tutkijan töitä kotiin, mutta varmasti tieteentekemisen tuska on ajoittain välittynyt kodinkin aamukahvihetkiin ja aika usein varmasti myös iltakahveillekin. Siten haluan kiittää omaa perhettäni Anua, Juhoa ja Siinaa ymmärryksestä, tukemisesta, kannustuksesta ja etenkin rakkaudesta. Tämä väitöskirja on omistettu Teille.

Kuopiossa, heinäkuussa 2011

Jouni Ahonen

Sisältö

1 KIRJALLISUUS.....	1
1.1 Iäkkäät lääkehoidon erityisryhmänä	1
1.2 Lääkkeiden käyttö.....	5
1.3 Iäkkäillä vältettävät lääkkeet.....	7
1.3.1 Kriteeristöt.....	7
1.3.2 Esiintyvyys lääkeaineittain ja -ryhmittäin.....	12
1.3.3 Esiintyvyys henkilöittäin.....	21
1.3.4 Käyttöön yhteydessä olevia tekijöitä.....	28
1.3.5 Yhteys terveydentilaa kuvaaviin muuttujiin sekä kustannuksiin...	30
1.3.6 Lääke-sairaus yhteensopimattomuus.....	36
1.4 Lääkkeiden yhteisvaikutukset	39
1.4.1 Farmakokineettiset yhteisvaikutukset.....	41
1.4.2 Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	45
1.4.3 Esiintyvyys lääkeaineittain tai -ryhmittäin	46
1.4.4 Esiintyvyys henkilöittäin.....	51
1.4.5 Esiintyvyyteen yhteydessä olevia tekijöitä	56
1.4.6 Yhteys terveydentilaa kuvaaviin muuttujiin	57
1.5 Lääkehoitojen kehittäminen	59
1.6 Yhteenveto kirjallisuudesta.....	60
2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	64
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	65
3.1 Hyvän hoidon strategia -tutkimus.....	65
3.2 Tutkismusväestö	69
3.3 Lääkitystiedon kerääminen	70
3.4 Lääkityksen arviointi	71
3.4.1 Iäkkäillä vältettävät lääkkeet	72
3.4.2 Lääkkeiden yhteisvaikutukset	73
3.5 Tilastolliset menetelmät.....	75

4 TULOKSET	77
4.1 Tutkimusväestön perustiedot	77
4.1.1 Iäkkäillä vältettävät lääkkeet -osatutkimus	77
4.1.2 Yhteisvaikutukset -osatutkimus	79
4.2 Iäkkäillä vältettävät lääkkeet.....	79
4.2.1 Lääkkeiden käyttö	79
4.2.2 Iäkkäiden lääkityksen tietokanta.....	80
4.2.3 Esiintyvyys lääkeaineittain tai -ryhmittäin	82
4.2.4 Esiintyvyys henkilöittäin.....	86
4.2.5 Käyttöön yhteydessä olevat tekijät.....	86
4.2.6 Mahdollinen oireyhteys	89
4.2.7 Yhteys liikunta- ja toimintakykyyn	91
4.2.8 Yhteys kuolleisuuteen	95
4.2.9 Esiintyvyserot interventio- ja vertailuryhmässä.....	97
4.3 Lääkkeiden yhteisvaikutukset	99
4.3.1 Esiintyvyys lääkeaineittain tai -ryhmittäin	99
4.3.2 Esiintyvyys henkilöittäin.....	103
4.3.3 Käyttöön yhteydessä olevat tekijät.....	104
4.3.4 Mahdollinen oireyhteys	107
4.3.5 Yhteys liikunta- ja toimintakykyyn	109
4.3.6 Yhteys kuolleisuuteen	113
4.3.7 Esiintyvyserot interventio- ja vertailuryhmässä.....	114
5 POHDINTA	116
5.1 Aineisto ja menetelmät	116
5.2 Iäkkäillä vältettävät lääkkeet.....	122
5.3 Lääkkeiden yhteisvaikutukset	129
6 KESKEISET TULOKSET	137
7 JOHTOPÄÄTÖKSET JA SUOSITUKSET	138
8 JATKOTUTKIMUSAIHEITA	140
9 KIRJALLISUUS	141
LIITE	

Lyhenteet

ACE	Angiotensiinia konversoiva entsyymi
ADL	Päivittäinen toimintakyky
Al	Alumiini
ASA	Asetyylibisfitihappo
AUC	Plasman lääkeainepitoisuus-aika kuvaajan pinta-ala
Ca	Kalsium
COPD	Keuhkohtaumatauti
FASS	Ruotsin lääkeviraston lääkeinformaatiotietokanta
Fe	Rauta
GDS-15	Geriatrinen depressioseula
HHS	Hyvän hoidon strategia -tutkimus
HMG-CoA	Dyslipidemioiden hoidossa käytetyt statiinien ryhmään kuuluvat lääkkeineet
KELA	Kansaneläkelaitos
KYS	Kuopion yliopistollinen sairaala
LV	Luottamusväli
MDRD	Laskennallinen munuaistoiminnan arviointikaava
Mg	Magnesium
MNA	Ravitsemustilan arviointiseula
NSAID	Tulehduskipulääke
NYHA	Sydämen vajaatoiminnan neliluokkainen luokittelujärjestelmä
OR	Vetosuhde
PROCURO	Apteekkien ammattiohjelmisto
Q _t -aika	Sydänkammioiden sähköistä aktiviteettia kuvaava väli Q-poikkeaman alusta T-poikkeaman loppuun
RCT	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus
SAA-testi	Perifeeristä antikolinergista aktiivisuutta mittaava radioreseptorimääritys
SD	Keskihajonta
SFINX	Lääkkeiden yhteisvaikutustietokanta
SNRI	Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä
SSRI	Serotoniinin selektiivinen takaisinoton estäjä

Käytetyt termit

ATC-luokitus (Anatomic-Therapeutic-Chemical)

ATC-luokitus on Maailman terveysjärjestön ylläpitämä ja suosittama anatomis-terapeuttis-kemiallinen lääkeluokitus, jossa lääkkeet jaetaan elinjärjestelmäkohtaisiin pääryhmiin ja edelleen alaryhmiin aina yksittäisen kemiallisen aineen tai niiden yhdistelmien tasolle (WHO collaborating centre for drug statistics methodology 2010). Tässä tutkimuksessa ATC-luokitusta käytettiin lääkkeiden luokittelussa.

Bergin tasapainotesti

Testissä on 14 osiota, joista jokainen pisteytetään 0–4 koko testin vaihteluvälin ollessa 0–56 (Berg ym. 1989). Kokonaispistemäärän perusteella tulokset voidaan jakaa kolmeen luokkaan: 0–20 tasapaino on heikko (pyörätuoli) 21–40 tasapaino on kohtalainen (avustettava/apuväline) 41–56 tasapaino on hyvä (itsenäinen). Testissä mitataan ja havainnoidaan seuraavat tasapainon hallinnan osiot: 1) istumasta seisomaan nousu, 2) seisominen ilman tukea, 3) istuminen ilman tukea jalkapohjat lattialla, 4) istuutuminen, 5) istumataso siirtyminen, 6) seisominen silmät kiinni, 7) seisominen jalat yhdessä, 8) seisten kurottaminen eteen käsivarret ojennettuna, 9) esineen nostaminen lattialta seisten, 10) katsominen oikealle ja vasemmalle seisten, 11) kääntyminen 360 astetta, 12) jalan nostaminen vuorottain portaille, 13) seisominen jalat peräkkäin ilman tukea, 14) yhdellä jalalla seisominen.

BMI

Painoindeksi, joka saadaan jakamalla henkilön paino pituuden neliöllä (paino/m²). Tässä tutkimuksessa käytetyt painoindeksiluokitukset olivat ≥ 30 ylipaino, 24–29 normaali paino, 20–23 lievä alipaino ja ≤ 19 alipaino (Dey ym. 2001, Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010).

FCI (Functional Comorbidity Index)

FCI on 18-kohtainen, toiminnallinen sairausindeksi, joka kehitettiin sairauksista johtuvien sekoittavien tekijöiden hallintaan epidemiologisissa tutkimuksissa (Groll ym. 2005). Tässä tutkimuksessa käytettiin muokattua 13-kohtaista indeksiä, joka sisälsi: 1) hajapesäkkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat, 2) osteoporoosin, 3) astman ja/tai keuhkohtaumataudin, 4) sepelvaltimotaudin, 5) sydämen vajaatoiminnan, 6) sydäninfarktin, 7) MS-taudin tai Parkinsonin taudin, 8) aivohalvauksen 9) diabeteksen, 10) masennuksen, 11) näön heikentymisen, 12) kuulon heikentymisen ja 13) ylipainon (BMI > 30). Jokaisesta kohdasta sai yhden pisteen ja pisteiden summaa käytettiin kuvaamaan tutkittavan kokonaissairastavuutta (vaihteluväli 0–13).

IADL-testi (Instrumental Activities of Daily Living)

IADL-testi on päivittäisen välineellisen toimintakyvyn mittaamisen apuväline (Lawton ym. 1969). Tässä tutkimuksessa käytettiin Lawtonin ja Brodyn IADL-testiä, joka sisältää kahdeksan toimintoa: puhelimen käyttö, kaupassa käynti, ruuan valmistus, taloustyöt, pyykinpesu, liikkuminen kulkuvälinellä, lääkkeitä huolehtiminen ja raha-asioiden hoitaminen. Jokainen toiminto arvioidaan 0–1 pisteellä. Tässä tutkimuksessa 7–8 pistettä luokiteltiin hyväksi ja 0–6 pistettä alentuneeksi toimintakyvyksi

Iäkkäillä vältettävä lääke

Iäkkäiden lääkityksen tietokannan D-vakavuusluokkaan kuuluva lääkeaine (Hartikainen ja Ahonen 2011).

Iäkäs henkilö

Kirjallisuuskatsauksessa iäkkäiksi henkilöiksi luokiteltiin 65 vuotta täyttäneet henkilöt, sillä suurinosa iäkkäillä tehdyistä tutkimuksista oli tehty kyseisellä ikäryhmällä (taulukot 8 ja 13). Tässä tutkimuksessa iäkkäiksi henkilöiksi luokiteltiin 75 vuotta täyttäneet henkilöt.

Koettu terveydentila

Tutkittavan itse raportoima terveydentila luokiteltiin HHS-tutkimuksessa viiteen luokkaan (huono, melko huono, kohtalainen, melko hyvä ja hyvä). Tässä tutkimuksessa muuttujaa käytettiin kolmeluokkaisena (huono, kohtalainen ja hyvä), jossa huono ja melko huono sekä hyvä ja melko hyvä yhdistettiin.

Kotihoito

Kotihoito- sekä kotisairaanhoido

Käden puristusvoimatesti

Testissä mitattiin molempien käsien lihasvoima (kg) Jamar-mittarilla. Tässä tutkimuksessa käytettiin ainoastaan vahvemman käden tulosta.

Laitosasuminen

Asuinpaikka, jossa hoitohenkilökunta on paikalla ympäri vuorokauden kuten vanhainkodeissa, terveyskeskuksen vuodeosastoilla ja tehostetussa palveluasumisessa.

Lääke

Lääkkeellä tarkoitetaan kemiallista valmistetta tai luonnossa esiintyvää ainetta, jonka käyttötarkoituksena on lievittää, parantaa tai ehkäistä sairautta tai sairauden oireita tai muuttaa potilaan elintoimintoja. Tässä tutkimuksessa lääkkeeksi määriteltiin säännöllisesti tai tarvittaessa käytetyt lääkärin määräämät lääkkeet, vitamiinit ja hivenaineet. Lisäksi lääkkeeksi määriteltiin myös itsehoitovalmisteena hankitut säännöllisesti tai tarvittaessa käytetyt lääkkeet sekä säännöllisesti käytetyt vitamiini- ja hivenainevalmisteet.

Lääkeaineryhmä

Tässä tutkimuksessa lääkeaineryhmällä tarkoitetaan ylemmän ATC-luokituksen alle jäävistä ryhmästä tai ryhmistä koostuvien sairauksien tai oireiden lievityksessä, parannuksessa tai estossa käytettyjen lääkeaineiden ryhmiä, kuten bentsodiatsepiinin johdoksia ja tulehduskipulääkkeitä.

Yhteisvaikutus eli interaktio

Lexi-Interact-yhteisvaikutustietokannan luokittelemat välttä yhteiskäyttöä (X-vakavuusluokka) ja potentiaalisesti kliinisesti merkittävät (D-vakavuusluokka) lääkeyhdistelmät. Lisäksi ne potentiaalisesti kliinisesti merkittävät C-vakavuusluokkaan luokitellut yhteisvaikutukset, jotka olivat yhdistettävissä tutkittavalla havaittuihin oireisiin. Tässä tutkimuksessa tutkittiin ainoastaan potentiaalisesti kliinisesti merkittäviä interaktioita, joista myöhemmin käytetään nimeä yhteisvaikutus.

MMSE-testi (Mini-Mental State Examination)

MMSE on älyllistä suorituskykyä, muistia ja tiedonkäsittelyä kartoittava testi (Folstein ym. 1975). Tässä tutkimuksessa käytetyt MMSE-luokitukset olivat: 30–25 normaali, 24–18 heikentynyt ja ≤ 17 kohtalaisesti tai paljon heikentynyt älyllinen suorituskyky.

Monilääkitys

Tässä tutkimuksessa monilääkitys määriteltiin seuraavasti: 0–5 lääketta; ei monilääkitystä, 6–9 lääketta; lievä monilääkitys ja ≥ 10 lääketta; merkittävä monilääkitys.

TUG-testi (Timed Up and Go)

Testi mittaa liikuntakykyä ja dynaamista tasapainoa (Podsiadlo ja Richardson 1991). Testissä tutkittava nousee seisomaan tuolista, kävelee 3 metriä, kääntyy, kävelee takaisin ja istuu tuolille. Testisuoritus havainnoidaan ja suoritus aika mitataan.

Tuolilta ylös nousu 5 kertaa -testi

Testillä mitataan lähinnä reisilihasten lihasvoimaa ja tasapainon hallintaa. Tutkittavaa pyydetään nousemaan tuolilta ylös viisi kertaa ilman käsien apua. Suoritukseen käytetty aika mitataan.

10 metrin kävelytesti

Testillä mitataan liikuntakykyä. Tässä tutkimuksessa kävely aloitettiin noin 3 metriä ennen varsinaista lähtöviivaa ja 10 metrin kävely suoritetaan niin nopeasti kuin se turvallisesti on mahdollista. 10 metrin kävelyyn kulunut aika mitattiin ja tulos ilmoitettiin nopeutena (m/s).

1 Kirjallisuus

1.1 IÄKKÄÄT LÄÄKEHOIDON ERITYISRYHMÄNÄ

Suomen väestö on vanhentunut voimakkaasti viime vuosikymmeninä. 75 vuotta täyttäneiden osuus väestöstä on kolminkertaistunut ja 85 vuotta täyttäneiden kuusinkertaistunut viimeisen 40 vuoden aikana (Tilastokeskus 2010). Väestömme vanhenee edelleen nopeasti, sillä suuret ikäluokat saavuttavat 75 vuoden iän 2020 luvulla. Seuraavan 20 vuoden kuluessa 75 vuotta täyttäneiden määrä lähes kaksinkertaistuu nykyisestä 440 000:sta noin 850 000 henkilöön ja vuonna 2040 heitä on jo noin miljoona (Tilastokeskus 2010).

Normaaliin vanhenemiseen liittyy muutoksia, jotka vaikuttavat lääkkeiden tarpeeseen ja tarkoituksenmukaiseen käyttöön (taulukko 1). Nämä muutokset yhdessä lisääntyneiden sairauksien ja niiden lääkehoitojen kanssa altistavat iäkkäitä lääkkeiden haittavaikutuksille (Hanlon ym. 1997, Peyriere ym. 2003). Vanhenemismuutoksiin yhteydessä olevia haittoja voi olla vaikea havaita, sillä ne alkavat vähitellen ja elimistön kompensatoriset mekanismit pitävät ne pitkäänkin piilossa. Niiden havaitsemista vaikeuttaa myös suuri yksilöllisyys. Tyypillisiä iäkkäillä esiintyviä lääkkeiden haittavaikutuksia ovat verenvuodot, muistin heikkeneminen, sekavuus, huimaus, kaatumiset ja niiden aiheuttamat vammat sekä dementiaa sairastavilla käytösoireet. Lääkkeiden haittavaikutuksista on ennaltaehkäistävissä 69–88 % (Roughead 1999, Beijer ja Blaey 2002). Tärkein ennaltaehkäisykeino on lääkeannosten pienentäminen. Iäkkäiden keskimääräisen lääkeannoksen tulisi olla korkeintaan puolet työikäisten lääkeannoksesta (Pitkälä ym. 2010).

Taulukko 1. Ikääntyneet lääkehoidon erityisryhmänä (mukaiilu Pitkälä ym. 2010).

Aliravitsemuksen yleistyminen
Farmakokineettiset ja ja farmakodynaamiset ikääntymismuutokset
Fyysisen ja kognitiivisen toimintakyvyn heikkeneminen
Fyysiset ja kognitiiviset ongelmat lääkehoidon toteuttamisessa
Haittavaikutuksien yleistyminen
Lääketutkimuksia on tehty vähän iäkkäimmillä ikäryhmillä
Reservikapasiteetin pieneneminen ja haavoittuvuuden lisääntyminen
Sekaannukset lääkkeiden otossa
Sopeutuminen nopeisiin muutoksiin on vaikeaa
Useita lääkkeitä
Useita sairauksia
Vältettävien lääkkeiden käytön yleistyminen
Yhteisvaikutuksien yleistyminen
Yksilölliset erot lääkevasteessa suuria

Iästä ja sairauksista johtuvat farmakokineettiset muutokset lääkeaineiden imeytymisessä, jakaantumisessa ja eliminaatiossa vaikeuttavat lääkkeiden määräämistä ja vasteen seuranta. Ikääntymisen aiheuttamalla mahalaukun tyhjenemisen hidastumisella, heikentyneellä mahan verenkierrolla, mahan happamuuden vähentymisellä ja suoliston liikkeen hidastumisella on vain vähäisiä vaikutuksia lääkeaineiden imeytymiseen (Cusack 2004). Lääkeaineet imeytyvät iäkkäiden ruoansulatuskanavasta lähes yhtä hyvin kuin nuoremmillakin, mutta vaikutuksen alkaminen voi hidastua. B₁₂-vitamiinin, raudan ja kalsiumin imeytyminen hidastuu aktiivisten kuljetusmekanismien heikkenemisen seurauksena (Mangoni ja Jackson 2003). Sen sijaan levodopan imeytyminen lisääntyy suolen limakalvolla olevan dekarboksylaasientsyymin vähenemisen johdosta, jolloin levodopan aiheuttamat haittavaikutukset, kuten sekavuus ja unettomuus voivat lisääntyä.

Monet lääkeaineet metaboloituvat jo ohutsuolen limakalvolla tai ensimmäisen kerran maksan läpi kulkiessaan. Osalla lääkeaineista ensikierron metabolia heikentyy ikääntymisen seurauksena, jolloin etenkin beetasalpaajien, trisyklisten masennuslääkkeiden, nifedipiinin, nitraattien, midatsolaamin, sildenafilin sekä verapamiilin hyötyosuudet voivat merkittävästi lisääntyä aiheuttaen lääkehoidon tehon ja haittavaikutusten lisääntymistä (Cusack 2004, Shetty ja Woodhouse 2007).

Plasman albumiinipitoisuus alenee vanhenemisen seurauksena (Cusack 2004, Tilvis ym. 2011). Sairailta ja aliravituilla iäkkäillä albumiinipitoisuudet ovat keskimäärin 20–30 % matalampia kuin terveillä iäkkäillä, sillä maksan albumiinisynteesi laskee, hydrolyysi nopeutuu ja albumiinia poistuu verisuonten ulkopuolelle sytokiinivälitteisesti. Useat lääkeaineet sitoutuvat verenkierrossa plasman valkuaisaineisiin, joista etenkin happamia lääkeaineita,

kuten diatsepaamia, fenytoiinia, varfariinia ja natriumvalproaattia sitovan albumiinipitoisuuden laskeminen voi lisätä niiden vapaan lääkeaineen osuutta plasmassa. Siten iäkkäät voivat saada voimakkaasti albumiinin sitoutuvista lääkeaineista nuorempia voimakkaamman vasteen. Emäksisiä lääkeaineita, kuten propranololia ja lidokaiinia sitovan α -1-glykoproteiinin määrä sen sijaan lisääntyy vanhetessa (Mangoni ja Jackson 2003, Cusack 2004). Tämän seurauksena plasmassa vapaana olevan lääkeaineen määrä voi laskea ja vaikutus heiketä. Ikääntymisen aiheuttama plasman proteiinien määrämuutoksien vaikutus lääkevasteeseen on vähäinen erityisen sairaita ja aliravittuja henkilöitä lukuun ottamatta (Cusack 2004). Heillä plasman albumiinin määrä voi olla hyvinkin matala, jolloin lääkeannoksia tulisi pienentää haittavaikutuksien välttämiseksi.

Vanheneminen on toiminnallista hidastumista, rasvoittumista ja kuivumista. Kudosten suhteellinen rasvapitoisuus lisääntyy, vesipitoisuus vähenee ja lean body mass -kudoksen eli toiminnallisen kudoksen osuus vähenee (Cusack 2004). Siten rasvaliukoisten lääkeaineiden, kuten diatsepaamin, oksatsepaamin, lidokaiinin ja trisyklisten masennuslääkkeiden jakaantumistilavuus ja puoliintumisaika elimistössä suurenevat. Nämä muutokset johtavat edellä mainittujen lääkkeiden kertymiseen rasvakudokseen. (Mangoni ja Jackson 2003, Cusack 2004, Tilvis ym. 2011). Rasvakudokseen kertymisen seurauksena esimerkiksi diatsepaamin haittavaikutukset voivat ilmetä iäkkäillä yllättävän myöhään ja ne voivat kestää poikkeuksellisen kauan. Sen sijaan vesiliukoisilla lääkeaineilla, kuten digoksiinilla ja teofylliinilla elimistön jakaantumistilavuus vanhetessa pienenee aiheuttaen korkeamman plasmapitoisuuden ja mahdollisten haittavaikutusten yleistymisen.

Maksan lääkeaineenvaihdunnassa tapahtuvat muutokset ovat yksilöllisiä, mutta etenkin sytokromientsyymien (CYP) kautta eliminoituvien lääkeaineiden metabolia voi heikentyä. CYP1A2- ja CYP2C19-entsyymien määrä laskee, CYP3A4-, CYP2A- ja CYP2C9-entsyymien määrä laskee tai pysyy ennallaan ja CYP2D6-entsyymi pysyy ennallaan ikääntymisen seurauksena (Cusack 2004). Maksaentsyymien määrän vähenemisen lisäksi maksan koon pieneneminen ja verenkierron heikkeneminen heikentävät lääkeaineiden maksametaboliaa. Iäkkään raihnaisuus, stressi ja sairastuvuus ovat tärkeitä lääkemetsabolian heikentymistä ennustavia tekijöitä.

Munuaisten glomerulaarinen suodatus ja tubulaarinen erityis heikkenevät vanhetessa (Cusack 2004). Munuaistoiminnan uskottiin aiemmin heikentyvän noin 1 ml/min/1,73 m²/elinvuosi (Davies ja Shock 1950). Myöhemmin on

kuitenkin todettu, että 0,75 ml/min/1,73m²/elinvuosi on lähempänä oikeaa munuaistoiminnan alenemaa (Lindeman ym. 1985, Spruill ym. 2008). Näin ollen 80-vuotiaalla on munuaisten toimintakyvystä jäljellä vain puolet 20-vuotiaisiin verrattuna (Lubran 1995, Spruill ym. 2008). Jopa kaksi kolmasosaa iäkkäistä on saanut munuaisten kautta erittyvistä lääkkeistä liian korkeita annoksia (Hanlon ym. 2009). Sopivien annoksien määrittämistä ovat vaikeuttaneet kreatiniinipitoisuuden käyttö iäkkäiden munuaistoiminnan mittarina sekä vaikeasti löydettävissä oleva tieto iäkkäille sopivista lääkeannoksista. Yleisessä käytössä olevan seerumin tai plasman kreatiniinipitoisuuden määrittäminen on epäspesifinen munuaistoiminnan mittari, sillä lihasmassan vähentyessä se pysyy normaalina pitkään (Sпруill ym. 2008). Iäkkäiden lääkeannosten määrittelyyn suositellaan kreatiniinipitoisuuden lisäksi iän, sukupuolen ja painon/pituuden huomioivia Cockroft-Gaultin kaavojen tai MDRD-kaavojen käyttöä (Cockroft ja Gault 1976, Levey ym. 1999, Spruill ym. 2008). Lääkeaineista erityisesti vesiliukoisten antibioottien, diureettien, digoksiinin, vesiliukoisten beetasalpaajien, litiumin ja tulehduskipulääkkeiden erittyminen munuaisten kautta heikentyy vanhenemisen yhteydessä (Mangoni ja Jackson 2003).

Iän tai sairauksien aiheuttamien muutosten seurauksena samakin lääkepitoisuus voi aiheuttaa vanhemmilla henkilöillä erilaisia vaikutuksia kuin nuoremmilla. Nämä farmakodynaamiset muutokset johtuvat reseptoreiden määrän, herkyyden tai sitoutumismekanismien muutoksista ja homeostaattisen järjestelmän toiminnan heikkenemisestä (Shetty ja Woodhouse 2007). Homeostaattisen järjestelmän heikkeneminen johtaa muutoksiin ortostaattisen verenpaineen säätelyssä, pystyasennon kontrolloinnissa, lämmönsäätelyssä, kognitiossa, immunologisissa toiminnoissa ja viskeraalisten lihasten toiminnoissa.

Ikääntymismuutokset voivat heikentää β -reseptoreiden vastetta, jolloin yleisessä käytössä olevien beetasalpaajien ja beeta-agonistien vaste voi heikentyä (Bowie ja Slattum ym. 2007). Parasympaattisen hermoston toiminnan heikkenemisen seurauksena iäkkäät reagoivat myös voimakkaammin antikolinergisiin lääkkeisiin saaden niistä herkemmin haittavaikutuksia, kuten kognition laskua (Dewey ym. 1990, Flacker ja Wei 2001, Tune 2001). Iäkkäät saavat voimakkaamman lääkevasteen myös bentsodiatsepiineista, digoksiinista, diltiatseemista, dopaamiiniagonisteista, levodopasta, metoklopramidista, opioideista, perinteisistä psykoosilääkkeistä, trisyklisistä masennuslääkkeistä, varfariinista ja verapamiilista (Mangoni ja Jackson 2003, Bowie ja Slattum ym. 2007, Shetty ja Woodhouse 2007, Tilvis ym. 2011).

1.2 LÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ

Läkkäiden lääkkeiden käyttö on yleistynyt kaikkialla maailmassa viime vuosikymmeninä (Kaufman ym. 2002, Lernfelt ym. 2003, Avorn 2004). Tämä johtuu osin siitä, että monet heillä ilmenevät sairaudet, kuten Alzheimerin tauti, osteoporoosi ja eturauhasen hyvälatauinen liikakasvu ovat tulleet lääkehoidon piiriin. Viime vuosina on tapahtunut myös hoitoideologian muutos, jossa yhtä sairautta pyritään hoitamaan yhden lääkkeen sijasta kahdella tai useammalla eri mekanismilla vaikuttavilla lääkkeillä. Yhdistelmähoitoja käytetään yleisesti mm. verenpaineen, diabeteksen, kivun ja tromboembolisten sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa.

Vuonna 2009 Suomen väestöstä 8 % oli 75 vuotta täyttäneitä ja heidän osuutensa KELA:n maksamista lääkekorvauksista oli viidennes (Suomen lääketilasto 2010). Suomen lääketilaston mukaan lähes kaikki (98 %) kotona asuneet 75 vuotta täyttäneet saivat lääkekorvausta vuonna 2009. Kuopiossa tehdyssä tutkimuksessa niin ikään 98 %:lla 75 vuotta täyttäneistä oli käytössä ainakin yksi lääke (Jyrkkä ym. 2006).

Tuoreen kansainvälisen kirjallisuuskatsauksen mukaan joka toinen 65-vuotta täyttäneistä käytti vähintään viittä lääketä (Hajjar ym. 2007). Eniten lääketä käytettiin Pohjoismaissa (Barat ym. 2000, Linjakumpu ym. 2002a, Jyrkkä 2006). Vuonna 1976 vähintään viittä lääketä käytti 75 vuotta täyttäneistä suomalaisista 21 %, vuonna 1987 heitä oli 32 % ja vuonna 1996 39 % (Klaukka ja Rajaniemi 1998). Vuonna 2003 samanikäisillä kuopiolaisilla oli käytössä keskimäärin kahdeksan eri lääketä, ja vähintään kuuden lääkkeen käyttäjiä oli jo 67 % (Jyrkkä ym. 2006). Useammalla kuin joka neljännellä (28 %) 75 vuotta täyttäneellä oli käytössä vähintään 10 eri lääketä. Vuonna 2003 kotona asuvista valtaosalla (86 %) oli jokin sydän- tai verenkiertolääke, kahdella kolmesta psyykenlääke ja joka kymmenennellä (12 %) hengitystieläke.

Eriyisesti psyykenlääkkeiden käyttö on ollut runsasta muissakin suomalaisissa tutkimuksissa. Joka neljännellä kotona asuvalla 64 vuotta täyttäneellä oli käytössä vähintään yksi psyykenlääke (Linjakumpu ym. 2002b). Laitoshoidossa asuvista dementiapotilaista vähintään yksi psyykenlääke oli käytössä 87 %:lla, kaksi 66 %:lla, kolme 36 %:lla ja vähintään neljä 11 %:lla (Pitkälä ym. 2004). Tuoreessa sairaalatutkimuksessa joka kolmannella iäkkäällä potilaalla oli säännöllisessä käytössä vähintään kolme psyykenlääketä (Nurminen ym. 2009). Tarvittaessa käytössä olleet lääkkeet mukaan lukien kolmea psyykenlääketä käytti jo joka toinen potilaista.

Iäkkäät käyttävät lääkemääräyksellä toimitettavien lääkkeiden lisäksi paljon itsehoitolääkkeitä, vitamiineja ja hivenaineita. Kotona asuvista 75 vuotta täyttäneistä 90 %:lla oli käytössä vähintään yksi ja joka toisella 2–4 itsehoitolääkettä (Stoehr ym. 1997). Vitamiineja ja hivenaineita oli käytössä joka toisella ja luontaistuotteita käytti 11–14 % (Kaufman ym. 2002).

Monilääkitys on merkittävin vaaratekijä haitta- ja yhteisvaikutuksille sekä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytölle (Hanlon ym. 1997, Nguyen ym. 2006, Klarin ym. 2005, Johnell ja Klarin 2007). Lisäksi se on ollut yhteydessä lisääntyneeseen aliravitsemukseen sekä heikentyneeseen toimintakykyyn ja kognitiivisiin toimintoihin (Jyrkkä ym. 2011). Vaikka monilääkitys on yhteydessä kohonneeseen kuoleman vaaraan, kyse ei liene syy-seuraussuhteesta, vaan suuri lääkemäärä toiminee indikaattorina monien sairauksien kasaumalle (Jyrkkä ym. 2009).

Iäkkäiden lääkityksen arvioinnissa on tärkeää huomioida, että monisairaat tarvitsevat useita lääkkeitä, eikä niiden määrän vähentäminen saa olla itsetarkoitus. Iäkkäiden on havaittu saavan liian vähän monia tutkimusnäyttöön perustuvia lääkehoitoja. Irlannissa tehdyssä tutkimuksessa kahdelta kolmesta 65 vuotta täyttäneistä henkilöistä puuttui heille tärkeä lääke (Lang ym. 2010). Näyttöön perustuvia lääkehoitoja on ollut liian vähäisessä käytössä etenkin sydänperäisten sairauksien hoidossa (Ko ym. 2004, Lee ym. 2005). Lisäksi kipua on hoidettu liian vähän sekä kotona että laitoshoidossa asuvilla iäkkäillä (Pitkälä ym. 2002a). Monisairaiden iäkkäiden hoidossa pyritäänkin yhä useammin hallittuun monilääkitykseen, jonka tärkeä osa on säännöllinen hoidon seuranta ja lääkityksen arviointi (Avorn 2004). Lääkityksen arvioinnin tehtävänä on optimoida lääkehoitoa siten, että kaikki välttämättömät lääkehoidot ovat käytössä iäkkäille sopivilla annoksilla, ja käytössä ei ole tarpeettomia tai sopimattomia lääkkeitä.

1.3 IÄKKÄILLÄ VÄLTETTÄVÄT LÄÄKKEET

Tässä kappaleessa tarkastellaan lyhyesti iäkkäillä vältettävien lääkkeiden selvittelyyn kehitettyjä kriteeristöjä. Lisäksi selvitetään niiden esiintyvyyttä lääkeaineittain, lääkeaineryhmittäin ja henkilöittäin. Erityisesti tarkastellaan iäkkäillä yleisien bentsodiatsepiinien ja antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden käyttöä. Lisäksi tässä kappaleessa tarkastellaan iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön yhteydessä olevia vaaratekijöitä ja niiden käytön yhteyttä terveydentilaa kuvaaviin muuttujiin.

1.3.1 Kriteeristöt

Suomalaisten elinikä on lisääntynyt viime vuosikymmenien aikana. Iäkkäiden sairastavuus on pysynyt edelleen korkeana, jolloin lääkkeitä käytetään yhä enemmän. Lisääntynyt lääkkeiden käyttö haurailta iäkkäillä johtaa lisääntyneeseen haittavaikutusvaaraan. Tuoreessa kirjallisuuskatsauksessa jopa joka kolmannella kotona asuvalla 65 vuotta täyttäneellä on havaittu lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia (Hajjar ym. 2007). Sairaalahoitoon niistä on johtanut 12–30 % (Lazarou ym. 1998, Hajjar ym. 2007). Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö on yksi tärkeimpiä haittavaikutuksien aiheuttajia vanhemmilla väestöryhmillä (Klarin ym. 2005).

Iäkkäiden lääkitysongelmien ennaltaehkäisemiseksi ja havaitsemiseksi on kehitetty lukuisia kriteeristöjä (taulukko 2). Tunnetuimpia niistä ovat yhdysvaltalaiset Beersin kriteeristöt ja kanadalainen McLeod, ranskalainen Laroche sekä irlantilainen STOPP ja START kriteeristö (Beers ym. 1991, Beers 1997, McLeod ym. 1997, Fick ym. 2003, Gallagher ym. 2007a, Laroche ym. 2007). Ne ovat hyviä apuvälineitä lääkitysten arvioinneissa, mutta pelkkiin iäkkäillä vältettävien lääkkeiden kriteeristöihin perustuvat lääkehoitojen arvioinnit voivat antaa virheellisen kuvan lääkehoitojen todellisesta sopivuudesta (Budnitz ym. 2007, Steinman ym. 2007). Lopullinen lääkityksen soveltuvuus tulisi arvioida kliinisessä tutkimuksessa, johon kuuluu potilaan haastattelu ja tutkiminen. Useita iäkkäillä vältettäväksi luokiteltuja lääkkeitä voidaanakin käyttää ikääntyneillä kertaluonteisesti, lyhytaikaisesti, pienillä annoksilla tai vastetta tarkasti seuraten (Hartikainen ja Ahonen 2011).

Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden kriteeristöt perustuvat pääasiallisesti asiantuntijoiden mielipiteisiin, lääkkeiden aiheuttamiin haittatapahtumiin tai mahdollisiin vakaviin yhteisvaikutuksiin (Gallagher ym. 2007b). Ne on laadittu konsensuskokouksissa, joko Delphi- tai asiantuntijapaneeli- menetelmillä

(Kadam ym 2006). Vältettävien lääkeaineiden kriteeristöt poikkeavat toisistaan kansallisten lääkevalikoima-, hoitokäytäntö-, terveystalitiikka- ja lainsäädäntöerojen johdosta (Laroche ym. 2007). Siten niiden kansainvälinen hyödynnettävyys on usein puutteellista. Esimerkiksi yleisesti käytössä olevassa Beers 2003 kriteeristössä on diagnoosista riippumattomia, suun kautta otettavia lääkeaineita 78 kappaletta. Näistä 41:lla ei ollut myyntilupaa Suomessa vuonna 2007 (Leikola ym. 2011). Samoin ranskalaisen Laroche listauksen lääkeaineista lähes joka toisella ei ollut myyntilupaa Suomessa. Kansallisten lääkevalikoima- ja hoitokäytäntöerojen johdosta mm. Australiassa (Basger ym. 2008), Norjassa (Rognstad ym. 2009) ja Suomessa (Hartikainen ja Ahonen 2011) onkin laadittu kansalliseen lääkevalikoimaan perustuvia iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden indikaattoreita.

Taulukko 2. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden kriteeristöjä.

Kriteeristö	Vuosi	Maa	Ikäryhmä	Viite
Beers	1991	USA	≥ 65 v.	Beers ym. 1991
	1997	USA	≥ 65 v.	Beers 1997
	2003	USA	≥ 65 v.	Fick ym. 2003
MAI	1992	USA	Kaikki	Hanlon ym. 1992
McLeod	1997	Kanada	≥ 65 v.	McLeod ym. 1997
IPET	2000	Kanada	≥ 65 v.	Naugler ym. 2000
Zahn	2001	USA	≥ 65 v.	Zahn ym. 2001
Laatuindikaattorit	2003	Ruotsi	≥ 75 v.	Socialstyrelsen 2003
	2010	Ruotsi	≥ 75 v.	Socialstyrelsen 2010
Laroche	2007	Ranska	≥ 75 v.	Laroche ym. 2007
STOPP ja START	2007	Irlanti	≥ 65 v.	Gallagher ym. 2007a
NCQA	2007	USA	≥ 65 v.	National committee for quality assurance 2007
Australian kriteerit	2008	Australia	≥ 65 v.	Basger ym. 2009
NORSEP	2008	Norja	≥ 70 v.	Rognstad ym. 2009
Iäkkäiden lääkityksen tietokanta	2010	Suomi	≥ 75 v.	Hartikainen ja Ahonen 2011

Ensimmäinen kansainväliseen käyttöön levinnyt iäkkäillä vältettävien lääkkeiden kriteeristö tehtiin Yhdysvalloissa vuonna 1991 (Beers ym. 1991). Sen kohdeväestö oli laitoshoidossa asuvat, huonokuntoiset, 65 vuotta täyttäneet henkilöt. Beersin 1991 kriteeristö laadittiin Delphi-menetelmällä kirjallisuuden ja kliinisen kokemuksen perusteella. Kriteeristö sisältää 30 lääkeainetta.

Vaikka Beersin vuoden 1991 kriteeristö oli laadittu laitoshoidon avuksi, sen käyttö laajeni myös kotona asuviin iäkkäisiin. Niinpä se päivitettiin kattamaan

kaikki 65 vuotta täyttäneet asuinpaikasta tai terveydentilasta riippumatta (Beers 1997). Beersin 1997 kriteeristö sisältää 28 indikaatioista riippumatonta ja 35 indikaatioon liittyvää vältettävää lääkeainetta sekä mahdollisten haittavaikutusten vakavuusluokan.

Lisääntynyt tietämys iäkkäiden lääkehoidoista sekä haitta- ja yhteisvaikutuksista johtivat viimeisimpään Beersin kriteeristön päivitykseen vuonna 2003 (Fick ym. 2003). Siinä on 49 vältettävää lääkeainetta tai lääkeaineryhmää, jotka sisältävät yhteensä 78 iäkkäillä indikaatiosta riippumatonta sekä 20 indikaatioon liittyvää vältettävää lääkeainetta. Sitä on käytetty yleisesti mallina viime vuosina tehdyissä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden kriteeristöissä (Gallagher ym. 2007a, Laroche ym. 2007, NCQA 2007, Rognstad ym. Hartikainen ja Ahonen 2011). Beersin 2003 kriteeristöä on käytetty myös lukuisissa iäkkäiden lääkehoitojen arviointitutkimuksissa (Lampela ym. 2007, Brekke ym. 2008, Carey ym. 2008, Hosia-Randell ym. 2008, Buck ym. 2009, Leikola ym. 2011). Kriteeristö on tehty Pohjois-Amerikkaan, joten sen hyödynnettävyyttä eurooppalaisissa tutkimuksissa on kyseenalaistettu mm. lääkevalikoima ja hoitokäytäntöerojen johdosta (Gallagher ym. 2007b, Laroche ym. 2007).

MAI-indeksi (Medication Appropriateness Index) julkaistiin Yhdysvalloissa helpottamaan lääkehoidon kliinistä arviointia vuonna 1992 (Hanlon ym. 1992). Se sisältää 10 eri kliinisestä näkökulmasta kuvaavaa kysymystä lääkehoidon sopivuudesta: 1) onko indikaatiota, 2) onko tehoa, 3) onko sopiva annos, 4) onko ohjeistus riittävää, 5) onko kliinisesti merkittäviä lääkkeiden yhteisvaikutuksia, 6) onko kliinisesti merkittäviä indikaatioon liittyviä yhteisvaikutuksia, 7) onko lääkehoito helposti toteutettavissa, 8) onko tarjolla halvempia vastaavia vaihtoehtoja kyseiseen indikaatioon, 9) onko tarpeetonta päällekkäislääkitystä käytössä, 10) onko lääkehoidon kesto sopiva.

MAI-indeksin on todettu havaitsevan Beersin kriteereitä paremmin kliinisesti merkittäviä iäkkäiden lääkitysongelmia (Steinman ym. 2007, Lund ym. 2010). Tuoreessa tutkimuksessa yksi MAI-indeksipiste lisäsi 13 % haittavaikutusvaaraa (Lund ym. 2010). Toisessa tutkimuksessa lähes puolet (46 %) Beersin kriteeristön iäkkäillä vältettäviksi luokittelemista lääkeaineista oli sopivia MAI-indeksin avulla tehdyn kliinisen potilaskohtaisen arvioinnin jälkeen (Steinman ym. 2007). Vastaavasti ainoastaan 16 % MAI-indeksin havaitsemista iäkkäillä vältettävistä lääkemääräyksistä oli mainittu myös Beersin kriteeristössä. Tuloksesta voidaan todeta iäkkäillä vältettävien kriteeristöjen toimivan apuvälineenä lääkitysten

arvioinneissa, mutta todellinen sopimattomuus tulisi selvittää myös kliinisemmän arvioinnin, kuten MAI-indeksin avulla.

Ensimmäinen Yhdysvaltojen ulkopuolella laadittu kriteeristö tehtiin Kanadassa vuonna 1997 (McLeod ym. 1997). Sen tavoitteena oli vähentää Beersin 1997 kriteeristössä yleisien indikaatiosta riippumattomien ja lisätä vastaavasti indikaatiosta riippuvien vältettävien lääkeaineiden määrää. Luettelon lääkkeiden piti täyttää kolme ehtoa: haittavaikutusriski oli kliinisesti merkittävä, saatavissa oli vähintään yhtä tehokas vaihtoehto ja vaihtoehtoinen lääke oli turvallisempi kuin vältettävä lääke. McLeodin kriteeristön tavoitteena olikin pyrkiä löytämään kliinisessä päätöksenteossa tärkeitä iäkkäillä vältettäviä lääkeaineita. Lopulliseen kriteeristöön sisältyy 18 vältettävää lääkettä, 16 lääke-sairaus yhteensopimattomuutta ja neljä lääkeyhteisvaikutusta.

IPET-kriteeristö (Improved Prescribing in the Elderly Tool) perustuu McLeodin luetteloon (Naugler ym. 2000). Siinä on 14 kliinisessä työssä yleisesti esiintyvää ennaltaehkäistävässä olevaa lääke-sairaus yhteensopimattomuutta. Kriteeristö on validoitu 65 vuotta täyttäneillä sairaalapotilailla, mutta sitä on käytetty vain vähän Kanadan ulkopuolella (Gallagher ym. 2007b). Kriteeristön ongelmana on pidetty lääkeainemäärän suppeutta sekä liiallista keskittymistä sydänperäisten, psyykenlääkkeiden ja tulehduskipulääkkeiden käyttöön.

Zahnin kriteeristö perustuu Beersin vuoden 1997 luetteloon (Zahn ym. 2001). Zahnin kriteeristön tavoitteena oli tarjota Beersin kriteereitä helpommin tulkittavissa oleva listaus iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä. Siihen sisältyy 33 lääkeainetta, joista 11 on aina iäkkäillä vältettäviä, kahdeksan harvoin sopivia ja 14 lääkeaineella on vain muutamia käyttöindikaatioita.

Ensimmäinen eurooppalainen iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käsitellyt luettelo laadittiin Ruotsiin vuonna 2003 ja se on päivitetty vuonna 2010 (Socialstyrelsen 2003, Socialstyrelsen 2010). Siinä iäkkäät määriteltiin ensimmäistä kertaa 75 vuotta täyttäneiksi. Ruotsalaisissa laatuindikaattoreissa iäkkäillä vältettäviksi luokitellaan pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien, merkittävän antikolinergisen ominaisuuden omaavien valmisteiden ja vähintään kolmen psyykenlääkkeen käyttö sekä potentiaalisesti vakavat lääkkeiden yhteisvaikutukset. Sen mukaan myös unilääkkeiden ja tulehduskipulääkkeiden pitkäaikaista käyttöä pitäisi välttää. Lisäksi kriteeristössä ohjeistetaan lääkkeiden käyttöaikoja, annoksia ja lääkevasteen seurantaa. Ruotsalaisten listauksissa on aiemmin tehtyjä kriteeristöjä vähemmän iäkkäillä vältettäviksi luokiteltuja yksittäisiä lääkeaineita.

Myös ranskalainen iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden kriteeristö määrittelee iäkkäät 75 vuotta täyttäneiksi (Laroche ym. 2007). Sen tekemiseen päädyttiin, koska Yhdysvalloissa ja Kanadassa käytössä olleet listaukset soveltuivat huonosti eurooppalaisten käyttöön. Larochen kriteeristössä on 34 lääkettä tai lääkeaineryhmää, joista 29 on indikaatiosta riippumattomia vältettäviä lääkeaineita tai lääkeaineryhmiä ja viisi lääke-sairaus yhteensopimattomuutta. Uutta siinä oli kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen tai samaan terapiaryhmään kuuluvan psykykelääkkeen käytön määrittely iäkkäillä sopimattomaksi.

Irlantilainen STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate prescriptions) ja siihen liittyvä START (Screening Tool to Alert doctors to Right indicated Treatment) kohdentuu 65 vuotta täyttäneisiin (Gallagher ym. 2007a). START-listassa on huomioitu ensimmäistä kertaa myös tarpeellisten lääkkeiden liian vähäinen käyttö (Barry ym. 2007). Kriteeristö ei luokittele yksittäisiä lääkeaineita sopimattomaksi, vaan luokittelun yhteydessä on aina lisäperuste. Luokittelun lisäperusteina ovat indikaatio tai havaittu oire (75 %), käyttöaika (23 %), yhteisvaikutus (8 %), annos (5 %) tai päällekkäiskäyttö (2 %). Listauksessa on 65 STOPP- ja 22 START -kriteeriä. Kriteeristön konkordanssia on tutkittu kuudessa Euroopan maassa ja sen on todettu soveltuvan hyvin yleiseurooppalaiseen käyttöön (Gallagher ym. 2009). Äskettäin julkaistussa eri kriteeristöjä vertaileessa katsauksessa STOPP- ja START-kriteereiden todettiin olevan parhaiten soveltuva kriteeristö kansainväliseen käyttöön (Levy ym. 2010).

Yhdysvaltalainen NCQA-kriteeristö (National Committee for Quality Assurance) pohjautuu Beersin 2003 ja Zahnin 2001 kriteeristöihin (NCQA 2007). Siinä on iäkkäille täysin sopimattomia tai ainoastaan harvoin sopivia lääkeaineita. Ne on luokiteltu 21 terapiaryhmään ja niissä on yhteensä 57 eri lääkeainetta. Beersin ja Zahnin listauksista poiketen mm. trisykliset antidepressantit, lyhyt- ja keskipitkävaikutteiset bentsodiatsepiinit sekä tulehduskipulääkkeet eivät sisälly kriteeristöön. Kriteeristöä laatineen asiantuntijaryhmän mukaan kyseisten lääkkeiden käytön aiheuttamat ongelmat ovat iäkkäillä vältettävissä annoksen pienentämisellä ja käyttöajan lyhentämisellä.

Australian kriteeristö kohdistuu 65 vuotta täyttäneisiin (Basger ym. 2008). Aluksi selvitettiin iäkkäiden australialaisten yleisimmät lääkkeiden käyttöindikaatiot, haittavaikutukset ja sairaalahoidon syyt. Nämä tiedot yhdistettiin 50 eniten iäkkäille määrätyn lääkeaineen kanssa. Lopullisessa

listauksessa on 48 lääkehoidon laatuksiteeriä, joista 19 on hoitosuositusta, 18 lääke-sairaus yhteensopimattomuutta, neljä koskee laboratorioseurantaa, neljä yleisvaroitusta ja kolme lääke-lääke yhteisvaikutusta.

Norjalainen NORGEP-kriteeristö (Norwegian general practice) kohdistuu 70 vuotta täyttäneisiin (Rognstad ym. 2009). Se sisältää 21 vältettävää lääkeainetta, joista oksatsepaamin ja tsopiklonin sopimattomuus riippuu annoksesta. Lisäksi siinä on 15 vältettävää lääkeyhdistelmää.

Suomalaisen iäkkäiden lääkityksen tietokannan valmistelu aloitettiin Lääkehoidon kehittämiskeskuksen (Rohto) asettamassa työryhmässä vuonna 2008 ja se valmistui elokuussa 2010 (Hartikainen ja Ahonen 2011). Rohdon asettama asiantuntijaryhmä arvioi konsensusmenetelmällä tietokantaan hyväksytyt lääkkeaineet asiantuntijakokouksissaan. Iäkkäiden lääkityksen tietokannan tarkoituksena on tukea 75 vuotta täyttäneiden lääkehoitoa koskevaa kliinistä päätöksentekoa sekä parantaa ikääntyneiden lääkehoidon rationaalisuutta perusterveydenhuollossa.

Kaikki iäkkäillä ilmenevät lääkehaitat eivät aiheudu pelkästään heille vältettäviksi luokiteltujen lääkkeiden käytöstä (Hanlon ym 1997, Peyriere ym. 2003, Hanlon ym. 2009). Tästä syystä suomalaiseen tietokantaan arvioitiin ensimmäistä kertaa vältettävien lääkeaineiden lisäksi myös muut iäkkäiden yleisesti käyttämät lääkkeaineet. Tietokanta sisältää arvioinnin ja luokittelun 350:stä iäkkäiden perusterveydenhuollossa käyttämästä lääkeaineesta tai niiden yhdistelmästä. Lääkkeaineet luokiteltiin A-, B-, C- ja D-luokkiin tutkimustiedon ja kliinisen asiantuntemuksen perusteella. A-luokkaan (sopii iäkkäille) kuuluu 102, B-luokkaan (tutkimusnäyttö, käyttökokemus tai teho on vähäistä iäkkäillä) 15, C-luokkaan (soveltuu varauksin iäkkäille) 142 ja D-luokkaan (välttä käyttöä iäkkäillä) 91 lääkeainetta.

1.3.2 Esiintyvyys lääkeaineittain ja -ryhmittäin

Erot kansallisissa lääkevalikoimissa ja hoitokäytännöissä vaikeuttavat eri maissa tehtyjen lääkkeiden käyttötutkimusten vertailua. Lisäksi tutkimusväestön ikä ja asuinpaikka voivat aiheuttaa eroja tutkimusten välillä. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön esiintyvyyttä selvittäneiden tutkimuksien vertailua hankaloittaa lisäksi eri kriteeristöjen eroavaisuudet iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden luokittelussa. Yhtenäistä kriteeristöissä on kuitenkin merkittävän antikolinergisen vaikutuksen omaavien lääkeaineiden sekä pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien luokittelu iäkkäille huonosti sopiviksi (Fick ym. 2003, Socialstyrelsen 2003, Laroche ym. 2007, Hartikainen ja Ahonen 2011). Kyseisten

lääkeaineiden käyttöä onkin havaittu eniten iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöä selvittäneissä tutkimuksissa (taulukko 3).

Taulukko 3. Iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden tai lääkeaineryhmien vähintään 5 % esiintyvyys 2000-luvulla tehdyissä tutkimuksissa.

Lääkeaine tai lääkeaineryhmä	Viite ja käytön esiintyvyys (%)
Amiodaroni	Page ja Ruscin 2006 (9), Rothberg ym. 2008 (7)
Amitriptyliini	De Wilde ym. 2007 (5), Schuler ym. 2008 (6), Chrischilles ym. 2009 (5)
Doksatsosiini	Ryan ym. 2009a (6)
Ensimmäisen polven antihistamiini	Spiker ym. 2001 (14), Page ja Ruscin 2006 (7), Lapane ym. 2007 (6), Hosia-Randell ym. 2008 (7), Rothberg ym. 2008 (19), Chrischilles ym. 2009 (7)
Ergotamiini	Schuler ym. 2008 (5)
Keskikipävaikuttainen bentsodiatsepiini*	Raivio ym. 2006 (14), Lapane ym. 2007 (18), Hosia-Randell ym. 2008 (14), Rothberg ym. 2008 (5)
Antikolinergisen vaikutuksen omaava lääkeaine	van der Hooff ym. 2005 (5), Laroche ym. 2006 (16), Page ja Ruscin 2006 (8), Raivio ym. 2006 (12), Bergman ym. 2007 (20), Johnell ym. 2007 (6), Landi ym. 2007 (5), Lapane ym. 2007 (14), Brekke ym. 2008 (8), Hosia-Randell ym. 2008 (12), Berdot ym. 2009 (5), Chrischilles ym. 2009 (22), Jokinen ym. 2009 (11), Panula ym. 2009 (22), Olsson ym. 2010 (21), Kumpula ym. 2011 (55 %)
Nitrofurantoiini	Page ja Ruscin 2006 (5), Hosia-Randell ym. 2008 (6)
Pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini*	Fick ym. 2001 (10), Dhalla ym. 2002 (6), Barry ym. 2006 (12), Laroche ym. 2006 (23), Page ja Ruscin 2006 (6), Bergman ym. 2007, De Wilde ym. 2007 (9), (16), Johnell ym. 2007 (5), Landi ym. 2007 (5), Brekke ym. 2008 (5), Gallagher ym. 2008a (9), Gallagher ym. 2008b (9), Schuler ym. 2008 (20), Berdot ym. 2009 (8), Lang ym. 2010 (7), Olsson ym. 2010 (16)
Propoksifeeni tai dekstropropoksifeeni	Piecero ym. 2000 (7), Spiker ym. 2001 (16), Zhan ym. 2001 (6), Barry ym. 2006 (7), Laroche ym. 2006 (8), Page ja Ruscin 2006 (5), Hustey ym. 2007 (7), Lapane ym. 2007 (8), Gallagher ym. 2008 (6), Rothberg ym. 2008 (8), Chrischilles ym. 2009 (14)
Trisyklinen masennuslääke	Dhalla ym. 2002 (6), Page ja Ruscin 2006 (8), Laroche ym. 2006 (7)

* alpratsolaami (>2mg/vrk), loratsepaami (> 3 mg/vrk), oksatsepaami (> 60 mg/vrk), tematsepaami (>15 mg/vrk) tsolpideemi (>5 mg/vrk) tai triatsolaami (>0,25 mg/vrk)

* diatsepaami, klooridiatsepoksidi, nitratsepaami tai fluratsepaami

Antikolinergisesti vaikuttavat lääkeaineet

Antikolinergiset lääkeaineet ovat muskariinireseptoreita M_1 - M_5 salpaavia lääkkeitä. Puhtaista antikolinergeista tai antikolinergisesti vaikuttavista lääkeaineista on tehty 17 listausta, jotka perustuvat lähinnä asiantuntijoiden mielipiteisiin ja/tai elimistön ulkopuolella tehtyihin kokeisiin (Kumpula 2009). Listat on tehty usein perifeeristä antikolinergista aktiivisuutta kuvaavan radioreseptorimäärityksen (SAA-testi) tai potilaan subjektiivisten oireiden perusteella (Tune ym. 1992, Campbell ym. 2009). Ongelmana on, että SAA-testi ei huomioi veri-aivoesteen läpäisseen lääkeaineen pitoisuutta ja näin ollen se ei sovellu hyvin keskushermostovälitteisten haittavaikutusten arvioimiseen. Testin kyky on myös rajallinen arvioimaan ääreishermostovälitteisiä haittavaikutuksia.

Useissa antikolinergisten lääkeaineiden listauksissa SAA-määritysten tuloksia on yhdistelty asiantuntijaryhmien arvioihin antikolinergisten haittavaikutusten kaltaisia haittavaikutuksia aiheuttavista lääkeaineista (Han ym. 2001, Ancelin ym. 2006, Rudolph ym. 2008, Han ym. 2008). Tehdyt listaukset ovat ristiriitaisia, eikä niissä ole pystytty erottamaan antikolinergisten lääkkeiden haittoja muista syistä aiheutuneista samankaltaisista haitoista. Niissä ei ole myöskään huomioitu lääkeannoksen vaikutusta. Uutena menetelmänä on käytetty SAA-testin, sydämen sykevaihtelutestin ja potilaan kokemien subjektiivisten oireiden yhdistelmää (Penttilä ym. 2005). Tällä hetkellä ei ole vielä kuitenkaan käytössä yhtään järjestelmällisesti useilla menetelmillä varmennettua luetteloita antikolinergisen vaikutuksen omaavista lääkeaineista.

Suomessa on markkinoilla useita merkittävän antikolinergisen vaikutuksen omaavia lääkeaineita (taulukko 4). Yksittäisen lääkeaineen sijasta nykyään kiinnitetään yhä useammin huomiota antikolinergiseen kokonaiskuormitukseen (Moore ja O'Keeffe 1999, Rudolph ym. 2008). Kokonaiskuormitukseen on huomioitava myös silmätippoina, inhalaationa tai laastarin avulla annosteltavat lääkeaineet.

Yhdysvalloissa joka toisen 65 vuotta täyttäneen on arvioitu käyttävän vähintään yhtä antikolinergisen vaikutuksen omaavaa lääkeainetta (Campbell ym. 2009). Suomessa vastaava osuus väestöpohjaisessa tutkimuksessa oli 22 % (Panula ym. 2009). Äskettäin julkaistussa rekisteritutkimuksessa viidellä prosentilla kotona asuvista 65 vuotta täyttäneistä oli käytössä lääkkeitä, joilla oli merkittävä antikolinerginen vaikutus (Leikola ym. 2011). Kotihoidon piirissä olevilla 75 vuotta täyttäneillä merkittävän antikolinergisen vaikutuksen omaavia lääkkeitä on ollut käytössä 11 %:lla (Jokinen ym. 2009).

Sen sijaan laitoshoidossa olevat ovat käyttäneet enemmän antikolinergisen vaikutuksen omaavia lääkkeitä. Äskettäin julkaistussa tutkimuksessa niitä havaittiin 55 %:lla laitoksissa asuvista, ja heistä joka viidennellä antikolinerginen kuormitus luokiteltiin merkittäväksi (Kumpula ym. 2011). Myös Ruotsissa merkittävän antikolinergisen vaikutuksen omaavia lääkkeitä on ollut käytössä joka viidennellä laitoshoidossa asuvalla (Socialstyrelsen 2004, Socialstyrelsen 2006, Bergman ym. 2007, Olsson ym. 2010). Yleisimmin käytettyjä ovat olleet virtsankarkailuläkkeet, trisykliset masennuslääkkeet ja hydroksitsiini (Johnell ym. 2007, Hosia-Randell ym. 2008, Jokinen ym. 2009, Leikola ym. 2011).

Taulukko 4. Merkittävän antikolinergisen vaikutuksen omaavia lääkkeitä ja niiden tyypillisiä käyttöaiheita iäkkäillä (mukailtu Socialstyrelsen 2003, Fialová ym. 2005, Penttilä ym. 2005, Laroche ym. 2007).

Lääkeaine	Käyttöaihe
Amitriptyliini	Neuropaattinen kipu, masennus
Atropiini	Silmien diagnostiikka
Biperidiini	Parkinsonin tauti, neuroleptien aiheuttamat ekstrapyramidaalioireet
Darifenasiini	Tiheä ja voimakas virtsaamistarve tai virtsankarkailu
Difenhydramiini	Allergia, yskä
Disopyramidi	Sydämen rytmihäiriöt
Doksepiini	Masennus
Flufenatsiini	Psykoosilääke
Glykopyrrolaatti	Suoliston supistukset
Hydroksitsiini	Allergia, kutina
Hyoskiini	Suoliston, sappiteiden, haiman, virtsateiden supistukset
Klotsapiini	Psykoosilääke
Meklotsiini	Matkapahoinvointi
Skopolamiini	Ahdaskulmaglaukooma, matkapahoinvointi
Imipramiini	Masennus
Ipratropium	Keuhkoahatumatauti
Klidiini	Suoliston supistukset
Klomipramiini	Masennus
Klooripromatsiini	Psykoosilääke
Levomepromatsiini	Psykoosilääke
Nortriptyliini	Neuropaattinen kipu, masennus
Oksibutyriini	Tiheä ja voimakas virtsaamistarve tai virtsankarkailu
Oksitropiini	Keuhkoahatumatauti
Olantsapiini	Psykoosilääke
Orfenadriini	Lihaskalvosaatio
Perfenatsiini	Psykoosilääke
Solifenasiini	Tiheä ja voimakas virtsaamistarve tai virtsankarkailu
Syklopentolaatti	Silmien diagnostiikka
Tiotropium	Keuhkoahatumatauti
Tolterodiini	Tiheä ja voimakas virtsaamistarve tai virtsankarkailu
Trimipramiini	Masennus
Tropikamidi	Silmien diagnostiikka
Tropium	Tiheä ja voimakas virtsaamistarve tai virtsankarkailu

Keskushermoston haurauden, lisääntyneiden sairauksien, lisääntyneiden lääkkeiden käytön ja elimistön vanhenemismuutosten seurauksena antikolinergiset haittavaikutukset ovat iäkkäille kliinisesti merkittävämpiä kuin nuoremmille (Tune 2001, Tsao ja Heilman 2003, Alagiakrishnan ja Wiens 2004).

Ikääntyminen ja sairauksista erityisesti aivoinfarkti, dementia, diabetes, Parkinsonin tauti ja traumat, heikentävät veri-aivoesteen toimintaa (Farral ja Wardlaw 2009). Myös aivojen kolinergisten neuroneiden tai muskariinireseptoreiden (etenkin M₁ ja M₂) määrän vähentyminen ja akuutisti sairastuneiden iäkkäiden kyky tuottaa endogeenisiä antikolinergisia aineita voivat osaltaan lisätä keskushermostovälitteisiä haittavaikutuksia (Dewey ym. 1990, Flacker ja Wei 2001, Tune 2001).

Keskushermostoperäisiä antikolinergisia haittavaikutuksia ovat kognition heikkeneminen ja sekavuus (taulukko 5). Tuoreen kirjallisuuskatsauksen mukaan yhdeksässä tutkimuksessa kymmenestä havaittiin yhteys antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden ja MMSE-testillä määritetyn, heikentyneen kognition välillä (Campbell ym. 2009). Lisäksi 11 tutkimuksessa 13:sta antikolinergisen ominaisuuden omaavien lääkkeiden käyttö oli yhteydessä deliriumiin. Samankaltaisiin tuloksiin päädyttiin myös toisessa 80 tutkimusta käsittäneessä kirjallisuuskatsauksessa (Dyer ym. 1995). Jo lievän antikolinergisen vaikutuksen omaavat lääkkeet voivat altistaa sekavuudelle ja deliriumille (Han 2001, Alagiakrishnan ja Wiens 2004, Cambell ym. 2009).

Taulukko 5. Antikolinergisen vaikutuksen omaavien lääkeaineiden haittavaikutuksia (mukailtu Tune 2001, Roe ym. 2002, Chew ym. 2005, Ancelin ym. 2006, Landi ym. 2007).

Perifeerisiä haittavaikutuksia	Sentraalisia haittavaikutuksia
Hikoilun vähentyminen	Ahdistus
Syljenerityksen vähentyminen	Delirium
Lähinäön heikkeneminen	Käytöshäiriöt
Virtsaamisvaikeus	Muistin ja ajatustoiminnan heikkeneminen
Sydämen tiheälyöntisyys	Sekavuus
Ummetus	Väsymys
Ihon, limakalvojen ja silmien kuivuminen	

Ääreishermostoperäisiä antikolinergisia haittavaikutuksia ovat ihon, suun ja silmien kuivuminen (taulukko 5). Syljenerityksen väheneminen voi altistaa suun ja hampaiden terveydentilan heikkenemiselle, aiheuttaa makuhäiriöitä ja vaikeuttaa nielemistä (Tune 2001). Muutokset vaikeuttavat ruokailua ja voivat aiheuttaa aliravitsemustilan. Suoliston supistelun hidastuminen johtaa ummetukseen, jota muut lääkkeet, liikunnan puute ja vähäinen juominen pahentavat. Virtsaamisvaikeus voi altistaa infektioille.

Antikolinergisen vaikutuksen omaavat lääkkeet voivat lisätä myös kaatumisriskiä (Tune 2001, Herrman ja Lanctôt 2006, Hartikainen ym. 2007, Berdot ym. 2009, Panula ym. 2009). Niiden käytön on havaittu heikentävän elämänlaatua ja päivittäistä toimintakykyä, lisäävän hoivan ja hoidon tarvetta sekä terveydenhuollon kustannuksia (Feinberg 1993, Hilmer ym. 2007). Tietoa antikolinergisten lääkeaineiden yhteydestä iäkkäiden kuolleisuuteen on vähän ja tulokset ovat ristiriitaisia (Panula ym. 2009, Kumpula ym. 2011).

Bentsodiatsepiinit

Bentsodiatsepiinit luokitellaan vaikutuksen keston perusteella lyhyt-, keskipitkä- ja pitkävaikutteisiin yhdisteisiin (taulukko 6). Niistä ongelmallisimpia ovat pitkävaikutteiset valmisteet, kuten nitratsepaami, diatsepaami ja klooridiatsepoksidi, joiden aktiiviset metaboliitit saattavat kertyä iäkkään elimistöön hyvinkin pitkiksi ajoiksi. Lyhyt ja pitkävaikutteiset bentsodiatsepiinit on luokiteltu annoksesta riippumatta iäkkäillä vältettäviksi valmisteiksi niiden aiheuttaman haittavaikutusvaaran takia (Fick ym. 2003, Socialstyrelsen 2003, Gallagher ym. 2007a, Laroche ym. 2007, Hartikainen ja Ahonen 2011). Myös epilepsialääkkeinä käytetyillä klobatsaamilla ja klonatsepaamilla on pitkä puoliintumisaika, eikä niiden käyttöä iäkkäillä suositella (Conn ja Madan 2006, Laroche ym. 2007, Hartikainen ja Ahonen 2011).

Keskipitkävaikutteiset bentsodiatsepiinivalmisteet on luokiteltu iäkkäillä vältettäviksi ainoastaan liian suurilla annoksilla (Fick ym. 2003, Laroche ym. 2007). Beersin 2003 ja Larochen kriteereissä tematsepaamia ei suositella käytettäväksi iäkkäillä yli 15 mg vuorokausiannoksella. Oksatsepaamilla vastaava suositus on 60 mg vuorokaudessa. Lisäksi alpratsolaamin puoliintumisaika lisääntyy iäkkäillä jopa 27 tuntiin, joten lääkkeen kumulaatoriski on huomioitava (Lääkätietokeskus 2010).

Taulukko 6. Suomessa markkinoilla olevien bentsodiatsepiinin johdosten ryhmittely puoliintumisajan perusteella (Syvälahti ja Hietala 2007, Lääketietokeskus 2010).

Vaikutusaika	Lääkeaine	Puoliintumisaika (h)
Pitkävaikutteiset	Diatsepaami	30–200
	Klobatsepaami	20–50
	Klonatsepaami	30–40
	Klooridiatsepoksidi	32–200
	Nitratsepaami	25–30
Keskipitkävaikutteiset	Alpratsolaami	10–12
	Loratsepaami	10–20
	Oksatsepaami	5–25
	Tematsepaami	5–20
Lyhytvaikutteiset	Midatsolaami	1–3
	Triatsolaami	2–5

Kirjallisuuskatsauksen mukaan Yhdysvalloissa pitkävaikutteisia bentsodiatsepiinejä käytti 1–6 % 65 vuotta täyttäneistä henkilöistä (Aparasu ja Mort 2000). Euroopassa niitä käytti 1–9 % (Fialovà ym. 2005, De Wilde ym. 2007, Gallagher ym. 2007b). Erityisen runsasta käyttö on ollut Ranskassa, jossa pitkävaikutteisia bentsodiatsepiinejä käytti lähes joka neljäs 70 vuotta täyttänyt sairaalahoitoon tuleva henkilö (Laroche ym. 2006).

Pohjoismaissa pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinin käyttäjiä on ollut kotona asuvista keskimäärin 3–5 % (Pitkälä ym. 2002b, Hartikainen ym. 2003, Johnell ym. 2007, Brekke ym. 2008, Jokinen ym. 2009, Konu ym. 2010). Laitoshoidossa käyttö on vaihdellut 12–22 % (Socialstyrelsen 2004, Bergman ym. 2007, Hosia-Randell ym. 2008, Olsson ym. 2010). Tuoreen ruotsalaisen tutkimuksen mukaan pitkävaikutteisia bentsodiatsepiinejä oli määrätty 12 %:lle dementiayksikössä ja 16 %:lle tavallisissa hoivakodeissa asuvista henkilöistä (Olsson ym. 2010). Laitoshoidossa käytetään enemmän rauhoittavia lääkkeitä, sillä potilaat ovat tavallisesti kotona asuvia sairaampia ja vaikeahoitaisempia. Heillä esiintyy myös enemmän kognitiota heikentäviä sairauksia, kuten dementiaa.

Farmakokineettiset ja -dynaamiset vanhenemismuutokset herkistävät iäkkäitä bentsodiatsepiinien vasteelle (Durnas ym. 1990, Bowie ja Slattum 2007). Muutoksista merkittävin on jakaantumistilavuuden suurentuminen rasvakudoksen osuuden lisääntymisen vuoksi. Rasvaliukoisina bentsodiatsepiinit kertyvät rasvakudokseen ja eliminaation puoliintumisaika kasvaa lineaarisesti iän lisääntymisen myötä (Klotz ym. 1975). Puoliintumisaika oli noin kolme kertaa suurempi 70-vuotiailla verrattuna 20-vuotiaisiin. Lääkkeen systeemissä puhdistumassa ei havaittu ikäryhmien välillä merkittäviä eroja. Myös farmakodynaamiset muutokset, kuten homeostattisen järjestelmän

heikkeneminen, herkistävät iäkkäitä bentsodiatsepiinien haitoille, kuten kaatumisvaaralle (Bowie ja Slattum 2007).

Merkittävimpiä bentsodiatsepiinien haittavaikutuksista ovat kaatumiselle altistavat tasapainohäiriöt, lihasheikkous, suojarefleksin heikkeneminen, sekavuus ja väsymys (taulukko 7). Bentsodiatsepiinien käyttö on yksi yleisimmistä syistä iäkkäiden kaatumisille ja murtumille (Hartikainen ym. 2007). Yhteys kaatumisiin oli vahva kaikilla bentsodiatsepiinin johdannaisilla puoliintumisajasta riippumatta. Bentsodiatsepiinien päällekkäiskäyttö kaksinkertaistaa lonkkamurtumariskin (Pierfitte ym. 2001). Bentsodiatsepiinien päällekkäiskäyttöä suositellaan vältettäväksi iäkkäiden hoidossa.

Taulukko 7. Bentsodiatsepiinin johdoksien haittavaikutuksia (mukailtu Glass ym. 2005, Conn ja Madan 2006).

Fyysisen toimintakyvyn heikkeneminen	Suojarefleksin hidastuminen
Kaatuminen	Riippuvuus
Kognition heikkeneminen	Sekavuus
Lihashheikkous	Tasapainohäiriöt
Masennus	Toleranssi
Muistin heikentyminen	Virtsankarkailu
Paradoksaalinen reaktio	Väsymys

Kaikkien bentsodiatsepiinin johdosten on havaittu heikentävän iäkkäiden kognitiivisia toimintoja (Hanlon ym. 1998, Petrovic ym. 2003, Stewart 2005). Bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa myös paradoksaalisen reaktion (Weinbroum ym. 2001, Mancuso ym. 2004). Sen tyypillisiä oireita ovat sekavuus, kiihtyneisyys ja tunnepurkaukset. Paradoksaalinen reaktio on sangen harvinainen haittavaikutus työikäisillä. Iäkkäillä sitä havaitaan yleisimmin.

1.3.3 Esiintyvyys henkilöittäin

Valtaosa iäkkäillä vältettävien lääkkeiden tutkimuksista perustuu pohjoisamerikkalaisiin kriteereihin (taulukko 8). Vasta viime vuosina on julkaistu eurooppalaisiin listauksiin perustuvia tutkimuksia (Johnell ym. 2007, Gallagher ym. 2008, Ryan ym. 2009a, Cahir ym. 2010, Olsson ym. 2010). Taulukossa 8 on mainittu 36 tutkimusta. Näistä 30 (81 %) tutkimuksessa on käytetty pohjoisamerikkalaista, viidessä ruotsalaista, viidessä irlantilaista ja yhdessä ranskalaista kriteeristöä.

Kotona asuvista iäkkäistä 10–49 %:lla on ollut käytössä vältettäviä lääkkeitä (Ryan ym. 2009b, Lund ym. 2010). Syinä suureen vaihteluväliin ovat olleet mm. erot tutkimusväestössä, käytetyssä kriteeristöissä ja lääkitystiedon

keruumenetelmässä. Esiintyvyydessä ei ole ollut merkittäviä eroja Yhdysvaltojen ja Euroopan välillä (Gallagher ym. 2007b). Pohjoismaissa tehdyissä tutkimuksissa kotona asuvista henkilöistä 13–20 %:lla on ollut käytössä iäkkäillä vältettävä lääke (Pitkälä ym. 2002b, Fialova ym. 2005, Klarin ym. 2005, Leikola ym. 2011). Vuonna 2009 iäkkäiden lääkityksen tietokannan D-luokkaan (vältä käyttöä iäkkäillä) kuuluvista lääkevalmisteista lääkekorvausta sai lähes joka neljäs (n = 105 126) 75 vuotta täyttäneistä suomalaisista (Hartikainen ja Ahonen 2011).

Yhdysvalloissa laitoshoidossa asuvista 24–40 % käytti vältettäviä lääkkeitä (Aparasu ja Mort 2000, Liu ja Christensen 2002). Tuoreen kirjallisuuskatsauksen mukaan Pohjois-Amerikassa laitoshoidossa asuvista lähes joka toisella oli käytössään iäkkäillä vältettävä lääke (Ruggiero ym. 2009). Ruotsissa yli 70 % laitoshoidon asukkaista käytti vähintään yhtä iäkkäille huonosti sopivaa lääkettä tai lääkkeiden yhdistelmää (Bergman ym. 2007). Suomessa laitoshoidossa olevista iäkkäistä 35 % käytti vältettäviä lääkkeitä (Raivio ym. 2006, Hosi-Randell ym. 2008).

Yhdysvalloissa 384 sairaalaa ja lähes puoli miljoonaa potilasta käsittäneessä tutkimuksessa joka toisella 65 vuotta täyttäneellä oli käytössä vähintään yksi iäkkäillä vältettävä lääke (Rothberg ym. 2008). Heistä joka viidennellä oli samanaikaisesti käytössä vähintään kolme vältettävää lääkevalmistetta. Eurooppalaisissa sairaalatutkimuksissa vältettävien lääkkeiden käyttäjien määrä on vaihdellut 22–77 %. (Barry ym. 2006, Lang ym. 2010). Syynä suureen vaihteluväliin voivat olla erot käytetyissä kriteeristöissä ja tutkimusväestössä. Barryllä kumppaneineen (22 %) oli käytössä Kanadaa kehitetty 14 lääke-sairaus yhteensopimattomuutta sisältävää IPET-kriteeristö, kun taas Langin ryhmällä (77 %) oli eurooppalaiseen lääkevalikoimaan kehitetty laaja-alaisesti lääkitysongelmia havaitseva STOPP-kriteeristö. Langin ja kumppaneiden tutkimuksessa tutkimusväestönä olivat kognitiiviselta kyvyiltään heikentyneet potilaat, kun taas Barry kumppaneineen tutki kotona asuneita akuutisti sairaalahoitoon tulevia iäkkäitä.

Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö on yleistä edelleenkin, vaikka niiden havaitsemiseksi on kehitetty erilaisia kriteeristöjä jo 20 vuotta sitten. Lääkäreille tulisi kehittää lääkkeiden määräämis- ja arviointivaiheeseen sähköisiä päätöksenteon tukivälineitä, jotka ohjaisivat rationaalisempaan iäkkäiden lääkkeiden käyttöön (Spinewine ym. 2007, Kaur ym. 2009, Page ym. 2010). Myös apteekeissa tarvitaan vastaavia sähköisiä apuvälineitä niin reseptilääkkeiden toimituksen kuin itsehoitovalmisteiden myynnin yhteydessä. Lisäksi

moniammatillista ja monitieteistä yhteistyötä lääkehoitoon osallistuvien ammattikuntien välillä tulisi kehittää (Spinewine ym. 2007, Castelino ym. 2010, Page ym. 2010).

Taulukko 8. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden esiintyvyys 65 vuotta täyttäneillä Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa 2000-luvulla tehdyissä tutkimuksissa.

Tutkimus	Väestö	Lääkitystiedon keruu	Ikä	Kriteerit	Esiintyvyys
Pohjois-Amerikka					
Lund ym. 2010	Kotona asuvat n=236 (miehiä 98 %)	Haastattelu ja kliininen tutkimus	≥ 65 v. \bar{x} = 75 v.	Beers 2003 MAI	49 % 99 %
Buck ym. 2009	Kotona asuvat n=61251 (naisia 60 %)	Sairauskerttomus 1.4.2006	≥ 65 v. \bar{x} = 76 v.	Beers 2003 Zhan 2001	Beers:23 % Zhan: 17 %
Chrischilles ym. 2009	Väestö n=626 (naisia 63 %)	Postikysely ja lääke- rekisteri v. 1998–2001	≥ 68 v. 74 % ≥ 75 v.	Beers 1997	51 % 21 % ≥ 3 kpl
Rothberg ym. 2008	Sairaalapotiilaat n=493971 (naisia 57 %)	Sairauskerttomus 9/2002–6/2005	≥ 65 v. \bar{x} = 78 v.	Beers 2003	49 % 6 % ≥ 3 kpl
Hustey ym. 2007	Sairaalapotiilaat n=352 (naisia 55 %)	Sairauskerttomus 6/2004	≥ 65 v. \bar{x} = 75 v.	Beers 2003	32 %
Lapane ym. 2007	Laitohoitoasukkaat n=130250 (v. 1997) n=164889 (v. 2000)	SAGE-tietokanta* v. 1997 ja 2000	≥ 75 v.	Beers 1997	V. 1997 43 % V. 2000 40 %
Page ja Ruscini 2006	Sairaalapotiilaat; n=389 (naisia 69 %)	Haastattelu ja sairauskerttomus 3–8/2001	≥ 75 v. \bar{x} = 79 v.	Beers 2003	28 %
Curtis ym. 2004	Väestö n=765423 (naisia 58 %)	Lääkerekisteri v. 1999	≥ 65 v. \bar{x} = 74 v.	Beers 1997	21 %
Goulding 2004	Poliklinikapotilaat n=22031 (v. 2000) (naisia 59 %)	Haastattelu ja kliininen tutkimus v. 2000	≥ 65 v. 75 % ≥ 70 v.	Beers 1997 Zhan 2001	Beers: 8 % Zhan: 4 %

*Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology

Taulukko 8. jatkuu

Tutkimus	Väestö	Lääkitystiedon keruu	Ikä	Kriteerit	Esiintyvyys
Eurooppa (poisluokien Pohjoismaat)					
Lang ym. 2010 (Sveitsi)	Sairaala n=150 (naisia 69 %)	Sairauskertomus v. 2008	\bar{x} = 80 v.	STOPP ja START	77 % (STOPP) 65 % (START)
Cahir ym. 2010 (Irlanti)	Väestö n=338801 (naisia 57 %)	Lääkekorvausrekisteri 7/2001–12/2008	≥ 70 v.	STOPP	36 %
Berdot ym. 2009 (Ranska)	Kotona asuvat n=6343 (naisia 59 %)	Haastattelu v. 1999–2004	≥ 65 v. \bar{x} = 74 v.	Beers 1997 ja 2003 sekä Laroche 2007	32 % (v. 1999) 29 % (v. 2000– 2004)
Ruggiero ym. 2009 (Italia)	Laitshoito n=496 (naisia 75 %)	RAI-tietokanta* 7–8/2006	≥ 65 v. \bar{x} = 82 v.	Beers 2003	17 %
Ryan ym. 2009a (Irlanti)	Kotona asuvat n=1329 (naisia 61 %)	Sairauskertomus 1/2007–7/2008	≥ 65 v. \bar{x} = 75 v.	Beers 2003 STOPP ja START	Beers: 18 % STOPP: 21 % START: 23 %
Ryan ym. 2009b (Irlanti)	Kotona asuvat n=500 (naisia 58 %)	Sairauskertomus 5–10/2006	≥ 65 v. \bar{x} = 75 v.	Beers 2003 IPETT	Beers: 12 % IPETT: 10 %
Carey ym. 2008 (Iso-Britannia)	Kotona asuvat n=218567 (v. 2005) (naisia 57 %)	Sairauskertomus 1996–2005	≥ 65 v. 72 % ≥ 70 v.	Beers 2003	28 % (v. 2005)
Gallagher ja Mahony 2008 (Irlanti)	Sairaala n=715 (naisia 54 %)	Sairauskertomus v. 2007	≥ 65 v. 63 % ≥ 75 v.	STOPP Beers 2003	STOPP: 35 % Beers: 25 %
Gallagher ym. 2008 (Irlanti)	Sairaala n=597 (naisia 56 %)	Sairauskertomus v. 2007	≥ 65 v. \bar{x} = 77 v.	Beers 2003	32 %
Schuler ym. 2008 (Itävalta)	Sairaala n=543 (naisia 60 %)	Sairauskertomus 2–5/2007	≥ 75 v. \bar{x} = 83 v.	Beers 2003	30 %

Taulukko 8 jatkuu

Tutkimus	Väestö	Lääkitystiedon keruu	Ikä	Kriteerit	Esiintyvyys
De Wilde ym. 2007 (Iso-Britannia)	Kotona asuvat n=171690	Sairauskerttomus v. 2003	≥ 65 v.	Beers 2003	32 %
Landi ym. 2007 (Italia)	Kotona asuvat n=364 (naisia 67 %)	Haastattelu ja kliininen tutkimus 12/2003-9/2004	≥ 80 v. \bar{x} = 86 v.	Beers 2003	26 %
Barry ym. 2006 (Irlanti)	Sairaala n= 350 (naisia 61 %)	Sairauskerttomus 1/2003-4/2003	≥ 65 v. \bar{x} = 80v.	Beers 2003 IPET 2000	Beers: 34 % IPET: 22 %
Laroche ym. 2006 (Ranska)	Sairaala n=2018 (naisia 69 %)	Sairauskerttomus 1/1994-4/1996 ja 5/1997-1/1999	≥ 70 v. \bar{x} = 85 v.	Beers 1997	66 %
Maio ym. 2006 (Italia)	Kotona asuvat n=849425 (naisia 59 %)	Lääkemääräysrekisteri v. 2001	>65 v. \bar{x} = 76 v.	Beers 2003	18 % ≥ 1 kpl 2 % ≥ 2 kpl 0,3 % ≥3 kpl
Fialová ym. 2005 (8 maata)	Kotihoito n=2707 (naisia 74 %)	RAI-tietokanta* 9/2001-1/2002	≥ 65 v. \bar{x} = 82 v.	Beers 1997 ja 2003 McLeod 1997	20 % Suomi 21 %
van der Hoofft ym. 2005 (Hollanti)	Väestö n=25258 (naisia 59 %)	Sairauskerttomus v.1997-2001	≥ 65 v. \bar{x} = 75 v.	Beers 1997 ja 2003	19 % (Beers 1997) 20 % (Beers 2003)

Resident Assessment Instrument

Taulukko 8. jatkuu

Tutkimus	Väestö	Lääkitystiedon keruu	Ikä	Kriteerit	Esiintyvyys
Pohjoismaat					
Leikola ym. 2011 (Suomi)	Kotona asuvat n=841509	Lääkekorvausrekisteri v. 2007	≥ 65 v.	Beers 2003	15 %
Olsson ym. 2010 (Ruotsi)	Hoiva- (HK) ja dementiakodit (DK) n=3705 (naisia 72 %)	Annosjakelurekisteri	≥ 65 v. \bar{x} 85 v.	Ruotsin laatu- indikaattorit 2003	AK-lääke: HK 21 % ja DK19 PV-bentso HK 16 % ja DK 12 %
Jokinen ym. 2009 (Suomi)	Kotihoito n=389 (naisia 81 %)	Sairauskertomus 11/2006-2/2007	≥ 75 v.	Ruotsin laatu- indikaattorit 2003	AK-lääke 11 % PV-bentso: 4 %
Brekke ym. 2008 (Norja)	Väestö n=85836 (naisia 66 %)	Lääkemääräysrekisteri	≥ 70v.	Beers 2003	18 %
Hosia-Randell ym. 2008 (Suomi)	Laitshoito n=1987 (naisia 81 %)	Sairauskertomus 2/2003	≥ 65 v. \bar{x} 84 v.	Beers 2003	35 %
Bergman ym. 2007 (Ruotsi)	Laitshoito n=7904 (naisia 70 %)	Lääkemääräysrekisteri 6/2003	≥ 65 v. \bar{x} 85 v.	Ruotsin laatu- indikaattorit 2003	AK-lääke 20 % PV-bentso: 16 %
Johnell ym. 2007 (Ruotsi)	Väestö n=732228 (naisia 62 %)	Lääkemääräysrekisteri 10-12/2005	≥ 75 v. \bar{x} 82 v.	Ruotsin laatu- indikaattorit 2003	AK-lääke 6 % PV-bentso: 5 %
Raivio ym. 2006 (Suomi)	Laitshoito n=425 (naisia 82 %)	Sairauskertomus ja haastattelu 11/1999-9/2000	≥ 70 v. \bar{x} 86 v.	Beers 1997	36 %
Klarin ym. 2005 (Ruotsi)	Väestö n=785	Haastattelu ja kliininen tutkimus v. 1995-1998	≥ 75 v.	Beers IPETT	19 %
Socialstyrelsen 2004 (Ruotsi)	Hoivakodit n=3705	Annosjakelurekisteri v. 2004	≥ 65 v	Ruotsin laatu- indikaattorit 2003	AK-lääke 20 % PV-bentso: 15 %
Pitkälä ym. 2002b (Suomi)	Kotona asuvat n=2511 (naisia 71 %)	Postikysely 11/1998-4/1999	≥ 75 v.	Beers 1997	13 %

AK-lääke: merkittävästi antikoaginisesti vaikuttava lääke; PV-bentso: pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini

1.3.4 Käyttöön yhteydessä olevia tekijöitä

Ikääntyminen johtaa sairastavuuden kasvuun ja siten lääkkeiden käytön lisääntymiseen. Lääkemäärän lisääntyminen onkin ollut merkittävimmässä yhteydessä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön (taulukko 9). Kyseinen yhteys on todettu sekä kotona (Pitkälä ym. 2002, Fialova ym. 2005, Buck ym. 2009) että laitoshoidossa asuvilla (Bergman ym. 2007, Hosia-Randell ym. 2008). Tuoreen irlantilaisen tutkimuksen mukaan lääkemäärä oli lineaarisessa yhteydessä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden esiintyvyyteen (Cahir ym. 2010). Ruotsalaisessa väestötutkimuksessa 5–9 lääkettä käyttäneillä oli nelinkertainen, 10–14 lääkettä käyttäneillä 12-kertainen ja vähintään 15 lääkettä käyttäneillä 34-kertainen todennäköisyys vältettävien lääkkeiden esiintyvyydelle korkeintaan neljää lääkettä käyttäneisiin verrattuna (Johnell ym. 2007). Lääkemäärän on todettu olevan sairausvakiointin ohessa myös tärkeä vakiointitekijä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön yhteydessä olevia tekijöitä tutkittaessa (Hanlon ym. 2004, Howard ym. 2004, Fialová ym. 2005, Cahir ym. 2010).

Parisuhteessa asuvilla on havaittu jopa kolmanneksen suurempi todennäköisyys iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytölle (Fialova ym. 2005, Rothberg ym. 2008). Syynä siihen voi olla, että yksinasuvien on havaittu käyvän lääkärissä vähemmän kuin parisuhteessa asuvien, joten heidän lääkitystään ei arvioida välttämättä riittävän usein (Zhan ym. 2001). Myös useat hoitavat lääkärit tai useat lääkärissä käynnit lisäsivät iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöä (Dhalla ym. 2000, Bergman ym. 2007, Buck ym. 2009). Monisairaajat käyttävät enemmän lääkkeitä ja he käyttävät myös enemmän lääkäreiden palveluita. Heitä hoidetaan myös useamman lääkärin toimesta, jolloin potilaan kokonaislääkitys ei ole aina välttämättä täysin selvillä. Erikoislääkäreiden on havaittu niin ikään määräävän iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä yleislääkäreitä vähemmän (Dhalla ym. 2000). Kardiologit määräsivät niitä enemmän ja geriatriit vähemmän kuin sisätautilääkärit (Rothberg ym. 2008).

Sukupuolen yhteys iäkkäillä vältettävien lääkkeiden esiintyvyyteen on edelleen epäselvä. Syyksi ristiriitaisuuksiin on esitetty naisten käyttämää suurempaa lääkemäärää. Osassa tutkimuksia naissukupuolella ja vältettävien lääkkeiden käytöllä on ollut yhteys (Howard ym. 2004, Johnell ym. 2007, Rothberg ym. 2008, Buck ym. 2009, Johnell ym. 2009), ja osassa tutkimuksia yhteyttä sukupuoleen ei ole havaittu (Pitkälä ym. 2002b, Hanlon ym. 2004, Fialová ym. 2005, Gallagher ym. 2008, Hosia-Randell ym. 2008). Tuoreen irlantilaisen väestötutkimuksen mukaan (n = 338 801) naisilla oli käytössä

lääkemäärävakioinnin jälkeen jopa miehiä vähemmän iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä (Cahir ym. 2010). Sukupuolen yhteyttä vahvan antikolinergisen ominaisuuden omaavien lääkkeiden ja pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien käyttöön on selvitetty laajassa (n=645 429) 75 vuotta täyttäneillä ruotsalaisilla tehdyssä tutkimuksessa (Johnell ym. 2009). Ikä-, koulutustaso- ja lääkemäärävakiointien jälkeen naisilla oli edelleen tilastollisesti merkitsevä yhteys iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytölle. Tutkijat suosittelivat laajoja väestötason lisätutkimuksia sukupuoliyhteyden syiden selvittämiseksi.

Iän yhteys vältettävien lääkkeiden käytössä on niin ikään epäselvä. Osassa tutkimuksia iäkkäämmillä on havaittu enemmän vältettävien lääkkeiden käyttöä (Pitkälä ym. 2002b, Johnell ym. 2007), osassa tutkimuksia iällä ei ole ollut merkitystä niiden esiintyvyydelle (Hanlon ym. 2004, Howard ym. 2004, Gallagher 2008, Hosa-Randell ym. 2008) ja osassa tutkimuksia iäkkäämmillä on ollut jopa vähemmän niiden käyttöä (Goulding 2004, Fialova ym. 2005, Bergman ym. 2007, Rothberg ym. 2008, Cahir ym. 2010). Tulosten ristiriitaisuutta ovat aiheuttaneet mm. lääkemäärä- ja sairausvakioinnin puute (Pitkälä ym. 2002b, Johnell ym. 2007). Lääkemäärällä vakioinnin jälkeen iäkkäämmillä ikäryhmillä ei havaittu merkitsevää yhteyttä heille huonosti sopivien lääkkeiden käytölle (Cahir ym. 2010) ja yhteys niiden käyttöön jopa väheni 85 vuotta täyttäneiden ryhmässä (Fialová ym. 2005). Fialován ja kumppaneiden mukaan iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön väheneminen kaikista vanhimmassa ikäryhmässä voi johtua myös lääkäreiden huolellisemmassa lääkehoitojen seurannasta tai korkeammasta ikäryhmän kuolleisuudesta.

Tutkimustulokset laitoshoidon vaikutuksesta iäkkäillä vältettävien lääkkeiden esiintyvyydelle ovat myös ristiriitaiset. Useissa tutkimuksissa on havaittu, että laitoshoidossa olevat käyttävät kotona asuvia enemmän iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä (Piccoro ym. 2000, Ruggiero ym. 2009). Tämän hetkisten tulosten mukaan laitoshoidolla ei ole selvää yhteyttä iäkkäille huonosti sopivien lääkkeiden käytön lisääntymiseen, sillä laitoshoidon saavat ovat usein kotona asuvia iäkkäämpiä, sairaampia ja käyttävät enemmän lääkkeitä. Kanadassa vertailtiin yli miljoonan kotona asuvan ja lähes 60 000 laitoshoidossa asuvan, 66 vuotta täyttäneen henkilön vältettävien lääkkeiden käyttöä (Lane ym. 2004). Ikä-, sukupuoli- ja sairastuvuusvakioinnin (Charlsonin indeksi) jälkeen todennäköisyys niiden esiintyvyydelle laitoshoidon saavilla oli lähes puolet pienempi kuin kotona asuvilla.

Taulukko 9. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden esiintyvyyteen yhteydessä olleita tekijöitä.

Yhteydessä oleva tekijä	Tutkimus
Aivoinfarkti, dementia tai sydämen vajaatoiminta	Rothberg ym. 2008
Avioliitto	Fialová ym. 2005, Rothberg ym. 2008
Hoivalaitoksen koko	Rothberg ym. 2008, Ruggiero 2009
Huono terveydentila	Zhan ym. 2001, Pitkälä ym. 2002b
Ikääntyminen	Pitkälä ym. 2002b, Johnell ym. 2007
Iäkkään huono taloudellinen tilanne	Fialová ym. 2005
Kaatuminen (3 kk aikana)	Lang ym. 2010
Kotona asuminen	Dhalla ym. 2002, Lane ym. 2004
Laitoshoito	Piecoro ym. 2000, Ruggiero ym. 2009, Lang ym. 2010
Masennus	Pitkälä ym. 2002b, Fialová ym. 2005, Rothberg ym. 2008
Matala koulutustaso	Haider ym. 2009
Monilääkitys	Aparasu ja Mort 2000, Liu ja Christensen 2002, Pitkälä ym. 2002b, Goulding 2004, Hanlon ym. 2004, Johnell ym. 2007, Gallagher ym. 2008, Hosia-Randel ym. 2008, Buck ym. 2009, Cahir ym. 2010, Lang ym. 2010, Ruggiero ym. 2010
Monisaira	Ruggiero ym. 2010
Naissukupuoli	Howard ym. 2004, Johnell ym. 2007, Rothberg ym. 2008, Buck ym. 2009, Johnell ym. 2009
Miessukupuoli	Cahir ym. 2010
Pieni hoitajamäärä laitoksissa	Ruggiero ym. 2009
Rauhoittavat lääkkeet	Fialová ym. 2005
Useat hoitavat lääkärit	Dhalla ym. 2000, Bergman ym. 2007, Buck ym. 2009
Yleislääkäri	Dhalla ym. 2000, Rothberg ym. 2008

1.3.5 Yhteys terveydentilaa kuvaaviin muuttujiin sekä kustannuksiin

Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön yhteyttä terveydentilaan tai kustannuksiin on alettu tutkia vasta viime vuosina. Niiden käyttö on ollut yhteydessä lisääntyneisiin lääkkeiden haittavaikutuksiin ja terveydenhuollon kustannuksiin (taulukko 10, Jano ja Aparasu 2007). Sen sijaan niiden käytöllä ei ole havaittu olevan yhteyttä kuolleisuuteen, sairaalahoidon kestoon tai elämänlaatuun. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaan tutkimustulokset iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön yhteydestä terveydentilaan tai kustannuksiin olivat liian ristiriitaisia luotettavien johtopäätösten tekemiseen (Spinewine ym. 2007).

Useissa tutkimuksissa on havaittu, että iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytöllä on yhteys niiden aiheuttamiin haittavaikutuksiin (Gallagher ym. 2008, Berdot ym. 2009, Chrischilles ym. 2009, Lund 2010, Stockl ym. 2010). Yhteys

haittavaikutuksiin on havaittu sekä kotona että laitoshoidossa asuvilla (Jano ja Aparasu 2007). Chrischillesin ja työtoverien (2009) mukaan myös iäkkäillä vältettävien lääkkeiden mahdollisesti aiheuttamilla oireilla ja iäkkään itse havaitsemilla oireilla oli niin ikään tilastollisesti merkitsevä yhteys. Irlannissa sairaalaan kirjautumishetkellä Beersin 2003 kriteeristön vältettävien lääkkeiden aiheuttamia mahdollisia haittavaikutuksia havaittiin joka toisella 65 vuotta täyttäneellä (Gallagher ym. 2008). Sairaalahoidoista 16 % oli yhteydessä niiden aiheuttamiin haittavaikutuksiin. Toisessa irlantilaisessa tutkimuksessa STOPP-kriteeristön mukaisten vältettävien lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia oli joka kolmannella sairaalaan kirjautuneesta ja sairaalahoidon syynä ne olivat 12 %:ssa tapauksista (Gallagher ja Mahony 2008).

Iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden yhteydestä haittavaikutuksiin on myös ristiriitaisia tutkimustuloksia (Rask ym. 2005, Laroche ym. 2006, Page ja Ruscin 2006). Sairaalahoidossa olevista kahdella kolmesta oli käytössä ainakin yksi iäkkäillä vältettävä lääke ja haittavaikutuksia niistä aiheutti kuusi prosenttia (Laroche ym. 2006). Kyseisessä tutkimuksessa vältettäviä lääkkeitä käyttäneiden ja ei-käyttäneiden välillä ei ollut haittavaikutusten esiintyvyydessä tilastollisesti merkitsevää eroa vakiointien jälkeen. Iäkkäillä vältettävät lääkkeet eivät aiheuta kaikille haittavaikutuksia. Iäkkäät ovat kuitenkin herkistyneet niiden vaikutuksille, joten hoidon tarkka seuranta tai lääkkeen vaihto heille paremmin sopiviin valmisteisiin on suositeltavaa.

Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön on havaittu lisäävän terveydenhuollon kustannuksia (Fick ym. 2001, Fu ym. 2007, Ryan ym. 2009a, Cahir ym. 2010, Stockl ym. 2010). Yhteys on havaittu sekä kotona että laitoshoidossa asuvilla (Jano ja Aparasu 2007). Yhdysvalloissa iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden käytön arvioitiin aiheuttaneen 7,2 miljardin dollarin (95 % LV 3,4–15,7 miljardia) kulut terveydenhuollolle vuonna 2001 (Fu ym. 2007). Tuoreessa suomalaisessa rekisteritutkimuksessa Beersin 2003 listauksen lääkeaineiden myynti oli ainoastaan yksi prosentti 65 vuotta täyttäneiden kokonaislääkekorvauksiin oikeuttavista vuosiosoista (Leikola ym. 2011).

Tutkimustulokset iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön yhteydestä sairaalahoitoihin ovat niin ikään ristiriitaisia. Vältettävien lääkkeiden käyttö on ollut yhteydessä lisääntyneisiin sairaalahoitoihin (Klarin ym. 2005, Gallagher ym. 2008, Gallagher ja Mahony 2008, Albert ym. 2010, Ruggiero ym. 2010), mutta osassa tutkimuksia yhteyttä ei kuitenkaan ole havaittu (Aparasu ja Mort 2004, Raivio ym. 2006, Pozzi ym. 2010). Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa yhteys havaittiin kotona asuvien kohdalla, mutta ei enää laitoshoidossa asuvien

kohdalla (Jano ja Aparasu 2007). Syynä tähän pidettiin iäkkään tarkempaa seurantaa laitoshoidossa. Yhdysvalloissa tehdyssä laajassa väestötutkimuksessa iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö lisäsi kolmanneksella todennäköisyyttä joutua hoivalaitokseen (Zuckerman ym. 2006).

Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden yhteyttä fyysiseen tai psyykkiseen toimintakykyyn on tutkittu vähän. Tutkimusten mukaan näyttäisi siltä, että niiden käytöllä voisi olla yhteys iäkkäiden heikentyneeseen toimintakykyyn. Italiassa tehdyssä tutkimuksessa fyysinen toimintakyky heikkeni iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön yhteydessä (Landi ym. 2007). Iäkkäiden toimintakykyä mitattiin neljän metrin kävelynopeustestin, tasapainotestin ja tuoilta ylösnousutestin sisältävällä SPPB-testillä (short physical performance battery). Yhteys heikentyneeseen fyysiseen toimintakykyyn säilyi ikä-, sukupuoli-, lääkemäärä- ja sairausvakiointien jälkeen. Sen sijaan välineellisessä päivittäisessä toimintakyvyssä (IADL) tai päivittäisessä toimintakyvyssä (ADL) ei vakiointien jälkeen havaittu vastaavaa yhteyttä. Toisessa toimintakykyyn yhteyttä selvittäneessä tutkimuksessa löydettiin heikko yhteys perustoimintakyvyn (syöminen, pukeutuminen, WC:ssä asiointi, kotiaskareet) heikentymiseen (Hanlon ym. 2002).

Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytöllä ei ole havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä kuolleisuuteen (Hanlon ym. 2002, Klarin ym. 2005, Landi ym. 2005, Raivio ym. 2006, Pozzi ym. 2010). Lau ja kumppanit (2005) raportoivat kuitenkin heikon yhteyden kuolleisuuteen. Viime aikoina on alettu tutkia yksittäisten iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden yhteyttä potilaiden kuolleisuuteen. Suomessa antikolinergisen vaikutuksen omaavien lääkeaineiden käyttö lisäsi lonkkaleikkauspotilaiden kuolleisuutta (Panula ym. 2009).

Taulukko 10. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden yhteys terveydentilaa tai kustannuksia kuvaaviin muutajiin.

Tutkimus	Tutkimusväestö	Kriteerit	Tutkittava tekijä	Yhteys tutkittavaan tekijään	Ei yhteyttä tutkittavaan tekijään
Albert ym. 2010 (USA)	Väestötutkimus ≥ 65 v. (miehiä 83 %) n=7459	Beers 2003 NCQA	Sairaalaahoito	Sairaalaahoito	
Lund ym. 2010 (USA)	Kotona asuvat ≥ 65 v. (miehiä 98 %) n=236	Beers 2003 MAI	Haittavaikutus	Haittavaikutus	
Pozzi ym. 2010 (Italia)	Kotona asuvat ≥ 65 v. (naisia 57 %) n=1022	Beers 1991	Sairaalaahoito Kuolleisuus	Sairaalaahoito Kuolleisuus	
Stockl ym. 2010 (USA)	Väestötutkimus ≥ 65 v.	Beers 2003	Haittavaikutus Kustannukset	Sedatiivit: kaatuminen tai murtuma Kustannukset	Antikolinergit: delirium tai hallusinaatio
Berdot ym. 2009 (Ranska)	Kotona asuvat ≥ 65 v. (naisia 59 %) n=6343	Beers 2003 Laroche 2007	Kaatuminen	Pitkävaikuttiset bentsodiatsepiinit Antikolinergit	Lyhyt- tai keskipitkävaikuttiset bentsodiatsepiinit
Chrischilles ym. 2009 (USA)	Väestötutkimus ≥ 65 v. (naisia 63 %) n=626	Beers 1997	Itsehavaittu mahdollinen oire tai haittavaikutus	Itsehavaittu mahdollinen oire tai haittavaikutus	
Ryan ym. 2009a (Irlanti)	Kotona asuvat ≥ 65 v. (naisia 58 %) n=500	Beers 2003 IPET	Kustannukset	Kustannukset	

Taulukko 10. jatkuu

Tutkimus	Tutkimusväestö	Kriteerit	Tutkittava tekijä	Yhteys tutkittavaan tekijään	Ei yhteyttä tutkittavaan tekijään
Gallagher ym. 2008 (Irlanti)	Sairaalapotilaat: ensiapu ≥ 65 v. (naisia 56 %) n=597	Beers 2003	Sairaalahoido Haittavaikutus	Sairaalahoido Haittavaikutus	
Gallagher ja Mahony 2008 (Irlanti)	Sairaalapotilaat: ensiapu ≥ 65 v. (naisia 54 %) n=715	STOPP ja Beers 2003	Sairaalahoido Haittavaikutus	Sairaalahoido Haittavaikutukset	
Schuler ym. 2008 (Itävalta)	Sairaalapotilaat ≥ 75 v. (naisia 60 %) n=543	Beers 2003	Haittavaikutus	Haittavaikutus	
Fu ym. 2007 (USA)	Kotona asuvat ≥ 65 v. (naisia 63 %) n=720	Beers 2003	Kustannukset	Kustannukset	
Landi ym. 2007 (Italia)	Kotona asuvat ≥ 80 v. (naisia 67 %) n=364	Beers 2003	Fyysinen suorituskyky Lihaskoivu Toimintakyky	Fyysinen suorituskyky Lihaskoivu Toimintakyky	

Taulukko 10. jatkuu

Tutkimus	Tutkimusväestö	Kriteerit	Tutkittava tekijä	Yhteys tutkittavaan tekijään	Ei yhteyttä tutkittavaan tekijään
Laroche ym. 2006 (Ranska)	Sairaalapotilaat: geriatrinen osasto ≥ 70 v. (naisia 70 %) n=2018	Beers 1997	Haittavaikutus		Haittavaikutus
Page ym. 2006 (USA)	Sairaalapotilaat ≥ 75 v. (naisia 69 %) n =389	Beers 2003	Haittavaikutus Sairaalahoidon kesto Kuolleisuus	Haittavaikutus	Sairaalahoidon kesto Kuolleisuus
Raivio ym. 2006 (Suomi)	Laitoksessa asuvat ja sairaalapotilaat ≥ 70 v. (naisia 82 %) n=425	Beers 1997	Sairaalahoito Sairaalahoidon kesto Kuolleisuus		Sairaalahoito Sairaalahoidon kesto Kuolleisuus
Zuckerman ym. 2006 (USA)	Kotona asuvat ≥ 65 v. (naisia 56 %) n=487383	Beers 2003	Laitohoito	Laitohoito	
Klarin ym. 2005 (Ruotsi)	Väestö ≥ 75 v. (naisia 58 %) n=785	Beers 1997	Sairaalahoito Kuolleisuus	Sairaalahoito	Kuolleisuus
Landi ym. 2005 (Italia)	Sairaalapotilaat ≥ 65 v. (naisia 52 %) n=5152	Beers 2003	Haittavaikutus Sairaalahoidon kesto Kuolleisuus		Haittavaikutus Sairaalahoidon kesto Kuolleisuus
Lau ym. 2005 (USA)	Laitoksessa asuvat ≥ 65 v. n=3372	Beers 1997	Sairaalahoito Kuolleisuus	Sairaalahoito Kuolleisuus	

1.3.6 Lääke-sairaus yhteensopimattomuus

Osa iäkkäillä vältettävistä lääkeaineista on vältettäviä ainoastaan tiettyjen sairauksien, oireiden tai haittavaikutusten hoidossa (taulukko 11). Etenkin irlantilaisessa STOPP-kriteeristössä kaksi kolmesta iäkkäillä vältettäväksi luokitelluista lääkeaineista on yhteydessä sairauteen, haittavaikutukseen tai oireeseen (Gallagher ym. 2007a). Lääke-sairaus yhteensopimattomuuksissa on viime vuosina alettu kiinnittää enemmän huomiota myös tarpeettoman pitkään käyttöaikaan tai suureen lääkeannokseen.

Taulukko 11. Iäkkäille sairauksien, oireiden tai haittavaikutusten mukaan luokitellut huonosti sopivat lääkeaineet tai lääkeaineryhmät (mukailtu McLeod ym. 1997, Fick ym. 2003, Gallagher ym. 2007a).

Lääkeaine tai lääkeaineryhmä	Vältettävä käyttöä mikäli	McLeod 1997	Beers 2003	STOPP 2007
α -salpaaja	Virtsatiekatetri > 2 kk Ponnistusinkontinenssi Virtsainkontinenssi miehillä		✓	✓ ✓
Antihistamiini; (1.polvi)	Käyttöaika > 1 viikko Kaatuilu tai huimaus			✓ ✓
Antikolinergisesti vaikuttava lääke	Dementia Ekstrapyramidaalioire Eturauhasen liikakasvu Kognition heikkeneminen Glaukooma Ummetus Virtsaretentio Ponnistusinkontinenssi	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
ASA	Ei aivo-, sepelvaltimo- tai perifeeristä verisuonisairautta Annos > 150 mg/vrk Annos > 325 mg/vrk		✓	✓ ✓
Barbituraatti	Kognition heikentyminen		✓	
Beetasalpaaja	Astma COPD Sydämen vajaatoiminta Toistuvia hypoglykemioita	✓ ✓ ✓		✓
Beetasalpaaja (epäselektiivinen)	COPD		✓	✓
Bentsodiatsepiini	Dementia Kaatuminen Masennus		✓ ✓	✓
Bentsodiatsepiini; pitkävaikutteinen	Pitkäaikainen käyttö Käyttöaika > 1 kk COPD Ponnistusinkontinenssi	✓	✓ ✓	✓
Bupropioni	Kouristukset		✓	

Taulukko 11. jatkuu

Taulukko 11. jatkuu

Lääkeaine tai lääkeaineryhmä	Vältettävä käyttöä mikäli	McLeod 1997	Beers 2003	STOPP 2007
Difenoksyalaatti	Ripuli	✓		
Digoksiini; yli 0,125 mg/vrk	GFR < 50 ml/min			✓
Diltiatseemi	Sydämen vajaatoiminta (NYHA III tai IV)			✓
Dipyridamoli	Aivoinfarktin ehkäisy	✓		
Disopyramidi	Eteisvärinä Sydämen vajaatoiminta	✓		
Diureetti	Nilkkaturvotukset (ei sydämen vajaatoimintaa) Virtsaretentio Unettomuus		✓ ✓ ✓	✓
Estrogeeni	Rintasyöpä Laskimotukos			✓ ✓
Estrogeeni; kohtua ei poistettu	Käyttö ilman progesteronia			✓
Fentiatsiini	Epilepsia Ortostaattinen reaktio	✓	✓	✓
Fenyylimbutatsoni	Nivelrikko	✓		
Fluoksetiini	Anoreksia tai aliravitsemus		✓	
Indometasiini	Kihtikipu	✓		
Ipratropium	Glaukooma			✓
Kalsiumkanavan salpaaja	Ummetus Sydämen vajaatoiminta	✓	✓	✓
Keskushermosto-stimulantti	Anoreksia tai aliravitsemus Kognition heikentyminen Unettomuus Verenpaine koholla		✓ ✓ ✓ ✓	
Ketorolaakki	Kipu	✓		
Klooripromatsiini	ortostaattinen reaktio	✓		
Kortikosteroidi suun kautta	Niveltulehduksessa monoterapiana > 3 kk COPD:n pitkäaikainen hoito	✓		✓ ✓
MAO-estäjä	Unettomuus		✓	
Mefenaamihappo	Kipu	✓		
Meperidiini	Kipu	✓		
Metokarbamoli	Lihasspasmit	✓		

Taulukko 11. jatkuu

Taulukko 11. jatkuu

Lääkeaine tai lääkeaineryhmä	Vältettävä käyttöä mikäli	McLeod 1997	Beers 2003	STOPP 2007
Metoklopramidi	Parkinsonin tauti		✓	✓
Metyylifenidaatti	Masennus	✓		
Natrium	Sydämen vajaatoiminta		✓	
Neurolepti	Parkinsonin taudissa > 1kk Unilääkkeinä > 1kk Kaautilu tai huimaus			✓ ✓ ✓
Neurolepti (perinteinen)	Parkinsonin tauti		✓	✓
Niasiini	Dementia	✓		
Nylidriini,	Dementia	✓		
Olantsapiini	Ylipaino		✓	
Opioidi	Ummetus; > 2 viikkoa ilman ummetuslääkettä Kaautilu tai huimaus			✓ ✓
Opioidi (vahva)	Lievä tai keskivaikea kipu			✓
Pentatsosiini	Kipu	✓		
Pentoksifylliini	Dementia	✓		
Piroksikaami	Kipu	✓		
Protonipumpun estäjä	Käyttöaika maksimi-annoksella > 8 viikkoa			✓
Reserpiini	Verenpainetauti	✓		
Ripulilääke; suolen motiliteettia vähentävä	Epäselvä syy tai kuumetta			✓
SSRI-lääke	Hyponatremia		✓	✓
Syklobentspriini	Lihasspasmit	✓		
Teofylliini	Unettomuus COPD (monoterapia)		✓	✓
Tiatsididiureetti	Kihti	✓		✓
Triatsolaami	Pitkäaikainen käyttö	✓		
Trisyklinen masennuslääke	Kaatuminen Dementia Glaukooma Sydämen johtumishäiriö Ummetus Eturauhasen liikakasvu Virtsaretentio Ortostaattinen reaktio	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓	✓ ✓ ✓ ✓ ✓

Taulukko 11. jatkuu

Taulukko 11. jatkuu

Lääkeaine tai lääkeaineryhmä	Vältettävä käyttöä mikäli	McLeod 1997	Beers 2003	STOPP 2007
Tulehduskipulääke	Maha- tai pohjukaissuolihaava Munuaisten vajaatoiminta Sydämen vajaatoiminta Käyttöaika > 3 kk niveltulehduksen hoidossa Kihdissä ilman allopurinolia Verenvuotoriski	✓ ✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
Varfariini	Ei > 6 kk ensimmäisessä komplisoitumattomassa laskimotromboosin hoidossa Ei > 12 kk ensimmäisessä komplisoitumattoman keuhkoembolian hoidossa			✓ ✓
Verapamiili	Sydämen vajaatoiminta (NYHA III tai IV)			✓
Verisuonia laajentava lääke	Kaatuilu tai huimaus			✓

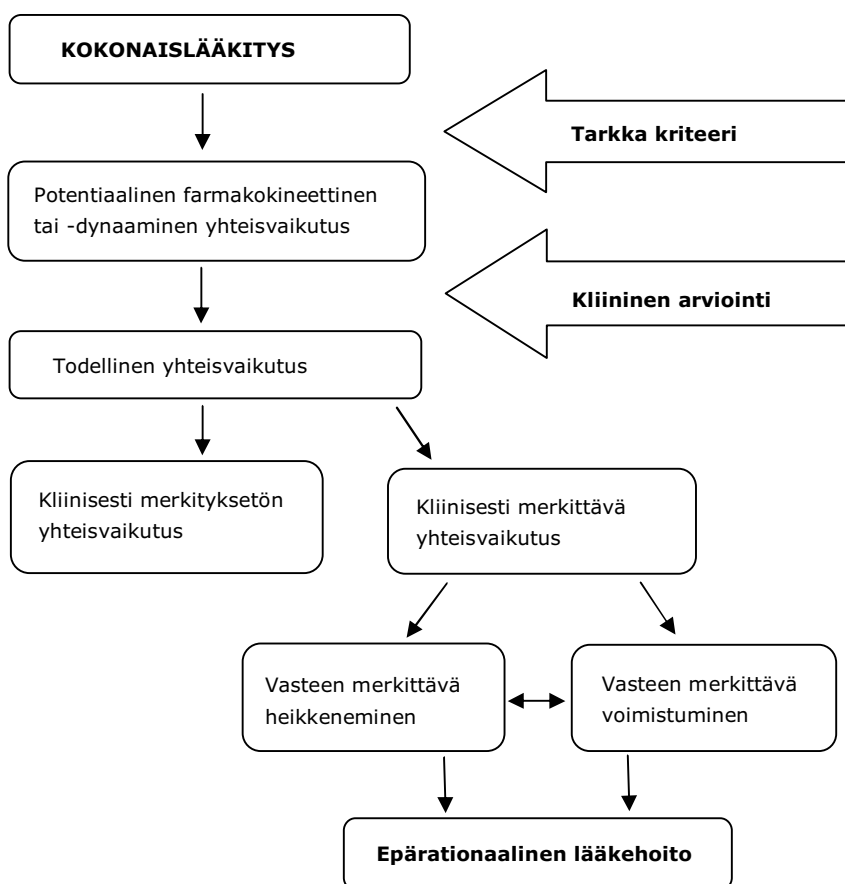
1.4 LÄÄKKEIDEN YHTEISVAIKUTUKSET

Haitallisten yhteisvaikutusten on havaittu olevan merkittävä kliininen ja taloudellinen ongelma. Ne ovat lisänneet tehotonta lääkettä, haittavaikutuksia, sairastavuutta ja kuolleisuutta (Beijer ja Blaeys 2002, Juurlink ym. 2003, Tirkkonen ja Laine 2004, Becker ym. 2007). Hyödyllisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia on toisaalta käytetty tehostamaan joidenkin sairauksien hoitoja. Näitä kiinteitä, hyödyllisiä lääkeyhdistelmiä on käytössä verenpaineen, infektioiden, Parkinsonin taudin ja mahan liikkahapaisuuden hoidossa. Vaikka tietämys lääkkeiden yhteisvaikutuksista on lisääntynyt merkittävästi viimeisen kymmenen vuoden aikana, niin valtaosa tämänhetkisestä tiedosta perustuu terveillä, työikäisillä tai tarkasti valituilla henkilöillä suoritettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin. Kontrolloituja interaktiotutkimuksia iäkkäillä on tehty vähän (Mallet ym. 2007, Nobili ym. 2009).

Viime vuosina etenkin farmakokineettisten yhteisvaikutusten tarkistaminen sekä niiden kliinisen merkityksen arviointi on helpottunut kehittyneiden tietokantojen ansiosta. Tietokantojen ongelmana on iäkkäillä yleisten farmakodynaamisten yhteisvaikutusten puutteellinen löytyminen, sillä niitä on tutkittu vähän (Seymour ja Routledge 1998, DeVane ja Nemeroff 2000, Delafuente 2003). Lisäksi yhdessä farmakodynaamisessa interaktiossa voi olla mukana useita eri lääkeaineita. Tietokannat tarkastelevat yhteisvaikutuksia

usein lääkepareina, jolloin farmakodynaamisiin interaktioihin kuuluvien lääkeaineiden yhdisteleminen joudutaan edelleenkin tekemään osittain manuaalisesti.

Yhteisvaikutustietokannat sisältävät tarkkoja kriteereitä potentiaalisten interaktioiden määrittelyyn. Potilaskohtaisen kliinisen haastattelun ja arvioinnin tehtävänä on selvittää todelliset yhteisvaikutukset ja niiden kliininen merkitys (kuvio 1). Kaikki potentiaaliset tai todelliset yhteisvaikutuksetkaan eivät ole kliinisesti merkittäviä. Väestötasolla potentiaalisia interaktioita esiintyy runsaasti, mutta kliinisesti merkittävät, vakavat yhteisvaikutukset ovat harvinaisia (Glntborg ym. 2005, Åstrand ym. 2006).



Kuvio 1. Lääkkeiden yhteisvaikutusten luokittelu (mukailtu Hosia-Randell ym. 2008).

Ikääntymismuutokset voimistavat interaktioiden vastetta, ja siksi jo lievemmän vakavuusluokan yhdistelmät voivat aiheuttaa iäkkäillä vakavia haittavaikutuksia (Mallet ym. 2007). Yhteisvaikutusten aiheuttamat haittavaikutukset ovat yksilöllisiä. Osa niille altistuneista ei saa mitään oireita, kun taas osalle interaktio voi aiheuttaa jopa kuoleman. Yhteisvaikutusten kannalta merkittäviä ikääntymismuutoksia ovat munuais- ja maksatoiminnan heikentyminen, lisääntynyt elimistön rasvan määrä, vähentynyt elimistön vesimäärä, reservikapasiteetin pieneneminen ja reseptorivasteen muuntuminen (Delafuente 2003, Mallet ym. 2007). Monet muutkin tekijät, kuten homeostaattisen järjestelmän heikkeneminen, geneettinen poikkeavuus, sydämen rytmihäiriöalttius, hypokalemia, alhainen kouristuskyky, aliravitsemus sekä huonontunut muisti lisäävät yhteisvaikutusten aiheuttamaa haittavaikutusvaaraa iäkkäillä.

1.4.1 Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisessä yhteisvaikutuksessa lääke häiritsee toisen lääkkeen imeytymis-, metabolia-, jakaantumis- tai erittymisvaihetta. Sen seurauksena tapahtuva lääkeainepitoisuuden muutos on mitattavissa elimistöstä, jolloin toivottu lääkevaikutus voimistuu tai heikkenee.

Imeytymisvaihe

Lääkkeiden liukeneminen tai imeytyminen voi häiriintyä mahan pH-muutoksen seurauksena. Vanheneminen johtaa mahan suolahapon erityksen vähenemiseen, jota protonipumpun estäjien, H₂-salpaajien tai antasidien käyttö tehostaa. Esimerkiksi ranitidiini on lisännyt triatsolaamin AUC-arvoa 10 % alle 60-vuotiailla ja 31 % yli 60-vuotiaiden ryhmässä (O'Connor-Semmes ym. 2001). Sen seurauksena lyhytvaikutteisen bentsodiatsepiinin vaikutus voimistuu ja vaikutusaika lisääntyy, jolloin myös haittavaikutukset kuten väsymys, sekavuus ja muistamattomuus lisääntyvät.

Mahan pH:n kohoaminen vähentää kalsiumin imeytymistä ja voi siten altistaa luuston murtumille (Pohl ym. 2008). Postmenopausaalisilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa omepratsoli vähensi kalsiumin imeytymistä 61 % (O'Connell ym. 2005). Protonipumpun estäjien käyttöön onkin yhdistetty kohonnut lonkkamurtuman riski (Yang ym. 2006, Targownik ym. 2008). Murtumariskin lisääntymisen syyksi on oletettu mahan happamuuden vähenemisestä johtuvaa kalsiumin imeytymisen heikkenemistä. Mahan happamuus edistää myös raudan ja B₁₂-vitamiinin imeytymistä (Pohl ym. 2008).

Pitkäaikaisen mahan haponerityksen eston yhteydessä kalsiumin, raudan ja B₁₂ -vitamiinin imeytyminen voi heikentyä.

Lääkeaineiden imeytyminen voi merkittävästi vähentyä lääkkeitä adsorboivien hiilivalmisteiden, kolestyramiinin tai kolestipolin yhteiskäytössä (Stockley 2003). Hiilivalmisteet vähentävät lähes kaikkien lääkeaineiden plasmapitoisuutta ja tämän takia niiden käyttöä samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa suositellaan ainoastaan yliannostustapauksissa. Kolestyramiinin tai kolestipolin käytön seurauksena useiden lääkkeiden, kuten digoksiinin, varfariinin, levotyroksiinin ja siklosporiinin plasmapitoisuudet laskevat merkittävästi. Kolestyramiini ja kolestipolin ottamisen jälkeen tulisi pitää vähintään neljän tunnin tauko muihin lääkkeisiin.

Lääkeaineiden imeytyminen voi vähentyä myös imeytymättömän kelaatin muodostumisen vuoksi (Lee ja Stockley 2007). Siinä kahden tai kolmen arvoinen metallikationi, kuten rauta, kalsium, alumiini, magnesium tai sinkki sitoutuu suun kautta samanaikaisesti otettuun lääkeaineeseen muodostaen imeytymättömän kelaatin. Kyseiset yhteisvaikutukset ovat vältettävissä pitämällä metallikationeiden ja niiden kanssa yhteisvaikuttavien lääkkeiden välillä vähintään kahden tunnin tauko. Suomessa havaittiin jo 40 vuotta sitten raudan ja tetrasykliinin samanaikaisen käytön heikentävän merkittävästi molempien lääkkeiden imeytymistä (Neuvonen ym. 1970). Silti metallikationeiden ja mikrobilääkkeiden väliset yhteisvaikutukset ovat edelleen yleisiä sairaaloissa (Laine 2005). Ne ovat yleisiä myös kotihoidossa, sillä apteekeista itsehoitovalmisteina hankitut rautaa-, kalsiumia-, magnesiumia- ja alumiinia sisältävät valmisteet aiheuttavat kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia mm. bisfosfonaattien, levotyroksiinin, fluorokinolonien ja tetrasykliinien kanssa. Helsingin kotisairaanhoidon asiakkaiden lääkkeiden yhteisvaikutuksista 15 % oli metallikationeiden aiheuttamia (Jokinen ym. 2008).

Lääkeaineiden aktiivisten kuljetusproteiinien toiminnan muutokset voivat imeytymisvaiheessa aiheuttaa kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia (Lee ja Stockley 2007). Kuljetusproteiinit ovat solukalvon proteiineja, jotka siirtävät aktiivisesti lääkkeitä suolistosta verenkiertoon. Ne toimivat tiettyjen lääkeaineiden kohdalla turvajärjestelmänä estäen muun muassa liiallisen lääkeainemäärän imeytymistä ohutsuolessa. Kuljetusproteiineista tutkituin on p-glykoproteiini (MDR1, multiple drug resistance protein 1). Muita yhteisvaikutuksille alttiita tärkeitä kuljetusproteiineja ovat MRP2 (multidrug resistance protein 2), BCRP (breast cancer resistance protein) ja OATP1A2 (organic anion transporting polypeptide).

P-glykoproteiinin toimintaa voidaan estää tietyillä lääkeaineilla (CYP3A4 - estäjät), jolloin useiden lääkeaineiden imeytyminen maha-suolikanavasta voi lisääntyä. Esimerkiksi verapamiilin ja digoksiinin samanaikaisessa käytössä verapamiili estää digoksiinin imeytymistä säätelevän p-glykoproteiinin toimintaa, jolloin digoksiinin imeytyminen voi lisääntyä (DuBuske 2005). Kuljetusproteiinin toiminnan kiihdyttäminen (CYP3A4 -kiihdyttäjät) vastaavasti vähentää p-glykoproteiinin kohdelääkkeen siirtymistä kalvorakenteiden läpi, jolloin lääkeainepitoisuudet elimistössä laskevat. Mäkikuisman on havaittu vähentävän digoksiinin hyötyosuutta noin 30 % (Johne ym. 1999) ja hyljeksinnäestoreaktioissa käytetyn siklosporiinin tehon on havaittu laskevan yhteiskäytössä mäkikuisman kanssa 33–62 % (Breidenbach ym. 2001).

Jakaantumisvaihe

Lääkeaineen sitoutumismuutoksia plasman kantajaproteiineihin on pidetty pitkään keskeisenä yhteisvaikutusmekanismina, mutta nykytietämyksen mukaan niillä ei ole suurta kliinistä merkitystä (Delafuente 2003). Lääkkeen sitoutumisasteen kantajaproteiineihin tulisi olla yli 90 % ja jakaantumistilavuuden elimistössä tulisi olla pieni, jotta yhteisvaikutuksella olisi kliinistä merkitystä. Kyseiset vaatimukset täyttäviä lääkeaineita ovat mm. varfariini, sulfonyyliureat, lidokaiini, fenytoiini ja tietyt tulehduskipulääkkeet. Yhteisvaikutuksen seurauksena vapaa lääkeaineen pitoisuus plasmassa lisääntyy johtaen lääkeainemetabolian nopeutumiseen. Tämän seurauksena lääkepitoisuus plasmassa voi vaihdella.

Kuljetusproteiinit, kuten p-glykoproteiinit, toimivat suojajärjestelminä myös lääkkeiden jakaantumisvaiheessa muun muassa aivoissa ja munuaisissa. Niiden tehtävänä on estää liiallisen lääkemäärän kulkeutumista kohde-eliimiin. Esimerkiksi verapamiili voi estää veri-aivoesteessä olevien kuljetusproteiinien toimintaa, jolloin samanaikaisesti käytetyn digoksiinin pitoisuudet voivat kohota keskushermostossa (Verschraagen ym. 1999). Sen seurauksena voi ilmetä digoksiinimyrkytyksen oireita, vaikka digoksiinin plasmapitoisuus ei olisi kohonnut viitealueelta.

Metaboliavaihe

Lääkkeiden metabolia on heikentynyt iäkkäillä maksaentsyymien määrän vähenemisen, maksan koon pienenemisen ja maksan verenvirtauksen vähenemisen seurauksena (Cusack 2004). Suurin osa lääkkeiden farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista tapahtuu lääkemetaaboliavaiheessa, joten iäkkäät saavat metaboliavaiheen yhteisvaikutuksista nuorempia

herkemmin haittavaikutuksia (Lee ja Stockley 2007). Lääkemetabolian tehtävänä on muuttaa rasvaliukoiset lääkeaineet vesiliukoisempaan eli paremmin munuaisten tai sapen kautta eritettävään muotoon. Sen seurauksena syntyvä aineenvaihduntatuote voi olla aktiivinen tai inaktiivinen. Tietyt lääkeaineet voivat estää tai kiihdyttää maksassa tapahtuvaa metaboliavaihetta, jolloin lääkeaineiden pitoisuudet elimistössä muuttuvat. Useimmat tällä hetkellä tunnetuista kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista tapahtuvat sytokromi P450-entsyymiperheen välityksellä. Cusackin kirjallisuuskatsauksessa (2004) ikääntymisen havaittiin aiheuttavan etenkin sytokromientsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden eliminaation heikentymistä. Useimmissa entsyymiperheissä on geneettistä polymorfiaa, joka voi aiheuttaa merkittäviä yksilöllisiä eroja interaktioiden kliinisessä merkityksessä. Entsyymitoiminnan esto (inhibiitio) aiheuttaa useimmat henkeä uhkaavat yhteisvaikutukset, jotka johtuvat lääkeaineen liian suuresta plasmapitoisuudesta. Esimerkiksi varfariinin plasmapitoisuus ja vaikutus lisääntyvät nopeasti metronidatsolin tai mikonatsolin käytön aloittamisen jälkeen. Entsyymitoiminnan kiihdyttäminen (induktio) vastaavasti aiheuttaa lääkevasteen yllättävän tehon heikentymisen. Esimerkiksi vahvojen opioidien, kuten oksikodonin tai fentanylin vaikutusta voidaan merkittävästi vähentää aloittamalla potilaalle opioidien metaboliaa kiihdyttävä karbamatsepiinilääkitys.

Eritymisvaihe

Lääkeaineet tai niiden aineenvaihdunnan tuotteet eritetään pääsääntöisesti virtsaan tai sappeen. Lääkeaineet, jotka muuttavat virtsan pH:ta, kuljetusproteiinin toimintaa tai munuaisten verenvirtausta, voivat muuttaa munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden pitoisuuksia elimistössä.

Lääkkeiden eliminaatio munuaisten kautta vähenee ikääntymisen seurauksena (Lubran ym. 1995, Cusack ym. 2004, Spruill ym. 2008). Elimistö kompensoi munuaisten toiminnan heikentymistä munuaisten verisuonia laajentavien prostaglandiinien ja reniinin määrän lisääntymisellä. Tulehduskipulääkkeet vähentävät munuaistenverenkiertoa estämällä prostaglandiinisynteesiä. Munuaisiin verta tuovat verisuonet eivät siten pääse laajenemaan ja joidenkin lääkeaineiden munuaispuhdistuma heikkenee. Kyseistä yhteisvaikutusta pahentaa myös reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden (ACE-estäjät, AT₂-reseptorin antagonistit, aliskireeni) samanaikainen käyttö (Lopez ja Shenfield 2005). Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet estävät verta munuaisista poisvievien valtimoiden supistumista, jolloin munuaisten perfuusiopaine voi

laskea. Kyseistä ongelmaa pahentaa vielä diureettien samanaikainen käyttö. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia saattaa esiintyä erittymisvaiheessa, varsinkin digoksiinia, litiumia tai metotreksaattia käyttävillä henkilöillä (Laine 2005). Kuljetusproteiinit osallistuvat lääkeaineiden aktiiviseen kuljetukseen myös erittymisvaiheessa. Verapamiilin tai siklosporiinin on havaittu vähentävän esimerkiksi digoksiinin erittymistä virtsaan ja sappeen lisäten digitaalismsyrkytysvaaraa (Yildiz ym. 1999).

1.4.2 Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Farmakodynaaminen interaktio tapahtuu lääkkeen vaikutus- tai haittavaikutuskohdassa. Sen seurauksena vähintään yhden siihen osallisena olevan lääkeaineen vaikutus muuttuu ilman lääkeaineen pitoisuuden muuttumista elimistössä. Yhteisvaikuttavien lääkkeiden vaikutukset kohde-elimessä voivat olla samansuuntaisia eli synergistisiä, jolloin niiden vaste tehostuu ja haittavaikutukset voivat lisääntyä (Delafuente 2003). Iäkkäällä tulehduskipulääkkeiden käyttö lisäsi ruoansulatuskanavan haavaumariskiä nelinkertaiseksi ja kortikosteroidien käyttö kaksinkertaiseksi (Piper ym. 1991). Molempien lääkeaineiden samanaikaisilla käyttäjillä havaittiin 15-kertaisesti lisääntynyt vaara maha-ohutsuolikanavan haavaumille verrattuna edellä mainittuja lääkkeitä käyttämättömiin. Verenvuotovaaran lisääntyminen yläruoansulatuskanavassa on havaittu myös tulehduskipulääkkeiden ja masennuksen hoidossa yleisesti käytettävien serotoniiniselektiivisten lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä (deAbajo ym. 1999).

Farmakodynaaminen yhteisvaikutus voi olla myös vastakkaisuuntainen eli antagonistinen, jolloin lääkevaste heikkenee. Niistä tyypillinen esimerkki on tulehduskipulääkkeiden ja verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö (Seymour ja Routledge 1998). Yhteisvaikutuksen seurauksena verenpainelääkkeen vaikutus heikkenee. Muita iäkkäillä raportoituja vastakkaisuuntaisia yhteisvaikutuksia ovat esimerkiksi kolinergisten dementiaalääkkeiden ja antikolinergisten lääkkeiden (Han 2001, Tune 2001, Delafuente 2003) sekä levodopan samanaikainen käyttö psykoosilääkkeiden tai metoklopramidin kanssa (Avorn ym. 1995). Kyseisissä interaktioissa dementiaalääkkeiden ja Parkinsonin taudin lääkkeiden teho heikkenee johtuen mahdollisiin oireisiin.

Ikääntyneet herkistyvät farmakodynaamisille yhteisvaikutuksille (Seymour and Routledge 1998). Tämä voi johtua fysiologisten tai homeostaattisten mekanismien heikentymisestä tai kudosten lääkeherkkyyden muutoksista. Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ovat iäkkäillä todennäköisesti yleisempiä

kuin farmakokineettiset (Delafuente 2003, Schuler ym. 2008). Tulner tutkimustovereineen (2008) havaitsi lääkkeiden yhteisvaikutusten luonteen muuttuneen viimeisen kymmenen vuoden aikana niin ikään enemmän farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista farmakodynaamisiin. Myös Yhdysvalloissa tehdyssä kirjallisuuskatsauksessa farmakodynaamisten yhteisvaikutusten merkityksen havaittiin iäkkäillä korostuneen (Aspinall ym. 2007). Farmakodynaamisten interaktioiden havaitseminen ja kliinisen merkityksen määrittäminen tietokantojen avulla on kuitenkin vielä kehitysvaiheessa (DeVane ja Nemeroff 2000, Delafuente 2003).

Iäkkäillä on raportoitu eniten verenhytytymisjärjestelmään kohdistuneita farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia (deAbajo ym. 1999, Piper ym. 1991, Aparasu ym 2007, Johnell ja Klarin 2007). Muita tyypillisiä iäkkäillä raportoituja farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on havaittu keskushermostoon (Hanlon ja Schmader 2005, Aspinall ym. 2007, Tulner ym. 2007), antikolinergiseen järjestelmään (Seymour ja Routledge 1998, Delafuente 2003, Hanlon ja Schmader 2005, Aspinall ym. 2007), verenpaineeseen (Seymour ja Routledge 1998, Delafuente 2003), lihasten kouristuksiin (Delafuente 2003), veren sokeriin (Delafuente 2003), sydämen rytmiin (van Noord 2009), serotoniinisyndroomaan (Ables ja Nagubilli 2010) ja väsymykseen (Taipale ym. 2009) vaikuttavien lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä. Diureetit voivat aiheuttaa myös hypokalemiaa lisäten digitaalismsyrkytyksen ja sydämen rytmihäiriöiden vaaraa (Wang ym. 2010).

1.4.3 Esiintyvyys lääkeaineittain tai -ryhmittäin

Yleisimpiä yhteisvaikutusten kohdelääkkeitä ovat kroonisten sairauksien hoitoon käytetyt lääkeaineet, kuten sydän-, kipu-, diabetes-, antitromboosi- ja epilepsialääkkeet (taulukko 12). Tutkimuksissa korostuvat yksittäisistä lääkeaineista kapean terapeuttisen leveyden omaavat lääkeaineet, kuten digoksiini, fenytotiini, karbamatsepiini, litium, metotreksaatti, teofylliini ja varfariini. Näiden kohdalla jo pieni lääkeaineen plasmapitoisuuden muutos voi aiheuttaa potilaalla tehotonta hoitoa tai myrkytystilan.

Valtaosa potentiaalisesti kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista on kohdistunut väestötasolla ainoastaan muutamaa lääkeaineeseen (Aparasu ym. 2007, Gagne ym. 2008). Tärkein yhteisvaikutuksen kohdelääke on ollut varfariini. Aparasu ja kumppanit (2007) tutkivat Yhdysvalloissa 25 kliinisesti merkittävän yhteisvaikutuksen yhteyttä lääkärissä käynteihin. He havaitsivat neljän interaktion aiheuttavan 97 % kaikista interaktioiden vuoksi tapahtuneista lääkärissä käynneistä. Neljä tärkeintä yhteisvaikutusta olivat

varfariini/kilpirauhashormoni (44 %), varfariini/NSAID (40 %), varfariini/fibraatit (8 %) ja metotreksaatti/trimetopriimi (5 %). Italiassa tehdyssä laajassa väestötutkimuksessa niin ikään 98 % yhteisvaikutuksista aiheutui neljästä lääkeparista. Kyseiset interaktiot olivat varfariini/NSAID (77 %), teofylliini/siprofloksasiini tai fluvoksamiini (11 %), varfariini/barbituraatit (6 %) ja varfariini/fibraatit (4 %) (Gagne ym. 2008).

Yhdysvalloissa kaksi järjestöä, American Medical Directors Association ja American Society of Consultant Pharmacists selvittivät yhteisvaikutusten esiintyvyyttä pitkäaikaishoidossa asuvilla iäkkäillä henkilöillä (American Society of Consultant Pharmacists 2002). Selvityksessä kysyttiin yli 500 geriatrilta heidän näkemystään yleisimmistä, haitallisista yhteisvaikutuksista käytännön hoitotilanteissa. Kymmenestä merkittävimmästä yhteisvaikutusparista viidessä oli mukana varfariini. Potentiaalisesti kliinisesti merkittävin interaktio oli varfariinin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö. Myös Suomessa varfariini on kuvattu merkittävimmäksi yhteisvaikutusten kohdelääkkeeksi (Raunio 2005).

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat yhteisvaikutukset ovat yleisiä iäkkäillä, ja etenkin yhteiskäyttö varfariinin kanssa on potentiaalisesti kliinisesti merkittävä ongelma (Hanlon ja Schmader 2005, Aspinall ym. 2007, Gagne ym. 2008, Hosia-Randell ym. 2008, Jokinen ym. 2009). Tulehduskipulääkkeillä on havaittu yhteisvaikutusvaara myös reniini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden kanssa (Buck 2007, Haider ym. 2007, Tulner ym. 2008). Lisäksi tulehduskipulääkkeet aiheuttavat merkittäviä yhteisvaikutuksia mm. metotreksaatin ja litiumin kanssa (Seymour ja Routledge 1998, Hanlon ja Schmader 2005 ja Aspinall ym. 2007).

Taulukko 12. Yleisimmin todetut lääkkeiden yhteisvaikutukset 65 vuotta täyttäneillä tehdyissä tutkimuksissa v. 1995–2010.

Lääkeaine 1	Lääkeaine 2	Viite
ACE-estäjä	Furosemiidi	Buck 2007, Haider ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Becker 2008 ja Tulner ym. 2008
	Kalium	Hohl ym. 2001, American society of consultant pharmacists 2002, Delafuente 2003, Hanlon ja Schmader 2005, Aspinall ym. 2007, Buck 2007, Becker ym. 2008 ja Nobili ym. 2009
	Kaliumia säästävä diureetti	Rosholm ym. 1998, Seymour ja Routledge 1998, American society of consultant pharmacists 2002, Björkman ym. 2002, Juurlink ym. 2003, Hanlon ja Schmader 2005, Aspinall ym. 2007, Becker ym. 2008, Liao ym. 2008, Tulner ym. 2008 ja Nobili ym. 2009
	NSAID	Rosholm ym. 1998, Seymour ja Routledge 1998, Björkman ym. 2002, Delafuente 2003, Buck 2007 ja Becker ym. 2008
Beetasalpaaja	Verapamiili tai diltiatseemi	Rosholm ym. 1998, Björkman ym. 2002, Hanlon ja Schmader 2005, Haider ym. 2007, Hsia-Randell ym. 2008 ja Becker ym. 2008, Jokinen ym. 2009
Bisfosfonaatit	Al, Ca, Fe, Mg	Delafuente 2003, Becker ym. 2008, Jokinen ym. 2009
Digoksiini	Amiodaroni	Seymour ja Routledge 1998, Delafuente 2003, Hanlon ja Schmader 2005, Aspinall ym. 2007 ja Becker ym. 2008
	Furosemiidi	Bergendal ym. 1995, Seymour ja Routledge 1998, Hohl ym. 2001, Björkman ym. 2002, Haider ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Liao ym. 2008 ja Nobili ym. 2009
	Kaliumia säästävä diureetti	Bergendal ym. 1995, Björkman ym. 2002, Buck 2007, Haider ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Becker ym. 2008, Liao ym. 2008 ja Nobili ym. 2009
	Kinidiini	Rosholm ym. 1998 ja Hanlon ja Schmader 2005
	Tyroksiini	Bergendal ym. 1995 ja Haider ym. 2007
	Verapamiili	Bergendal ym. 1995, Rosholm ym. 1998, Seymour ja Routledge 1998, American society of consultant pharmacists 2002, Björkman ym. 2002, Hanlon ja Schmader 2005, Aspinall ym. 2007, Haider ym. 2007 ja Becker ym. 2008
Diureetti	Nsaid	Bergendal ym. 1995, Björkman ym. 2002, Delafuente 2003, Hanlon ja Schmader 2005, Haider ym. 2007, Becker ym. 2008 ja Tulner ym. 2008

Taulukko 12. jatkuu

Taulukko 12. jatkuu

Lääkeaine 1	Lääkeaine 2	Viite
Kalium	Kaliumia säästävä diureetti	Bergendal ym. 1995, Seymour ja Routledge 1998, Björkman ym. 2002, Delafuente 2003, Haider ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Becker ym. 2008 ja Hosia-Randell ym. 2008, Jokinen ym. 2009
Karbamatse-piini	Makrolidi	Rosholm ym. 1998, Seymour ja Routledge 1998, Hanlon ja Scmader 2005
Kodeiini	CYP2D6 -inhibiittori	Björkman ym. 2002 ja Hosia-Randell ym. 2008
Litium	ACE-Estäjä	Hanlon ja Schmader 2005 ja Aspinall ym. 2007
	Diureetti	Rosholm ym. 1998, Seymour ja Routledge 1998, Hanlon ja Scmader 2005 ja Aspinall ym. 2007
	NSAID	Rosholm ym. 1998, Seymour ja Routledge 1998, Hanlon ja Schmader 2005 ja Aspinall ym. 2007,
MAO-Estäjä	SSRI-lääke	Rosholm ym. 1998 ja Zhan ym. 2005
Metotreksaatti	NSAID	Rosholm ym. 1998, Björkman ym. 2002, Becker ym. 2008 ja Gagne ym. 2008
NSAID	ASA	Seymour ja Routledge 1998, Aspinall ym. 2007, Haider ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007 ja Nobili ym. 2009
	Kortikosteroidit	Seymour ja Routledge 1998, Hanlon ja Schmader 2005 ja Becker ym. 2008
Diabetes-lääkkeet	Beetasalpaajat	Bergendal ym. 1995, Rosholm ym. 1998, Buck 2007, Becker ym. 2008 ja Tulner ym. 2008
Simvastatiini	Verapamiili tai diltiatseemi	Becker ym. 2008 ja Nobili ym. 2009
Teofylliini	Kinolonit	Seymour ja Routledge 1998, American society of consultant pharmacists 2002, Aspinall ym. 2007 ja Gagne ym. 2008
Tramadoli	SSRI	Aspinall ym. 2007, Becker ym. 2008, Hosia-Randell ym. 2008 ja Schuler ym. 2008
Tyroksiini	Al, Ca, Fe, Mg	Becker ym. 2008 ja Jokinen ym. 2009

Taulukko 12. jatkuu

Taulukko 12. jatkuu

Lääkeaine 1	Lääkeaine 2	Viite
Varfariini	Amiodaroni	Seymour ja Routledge 1998, Hanlon ja Schmader 2005 ja Aspinall ym. 2007
ASA	ASA	Bergendal ym. 1995, Rosholm ym. 1998, Seymour ja Routledge 1998, Björkman ym. 2002, Hanlon ja Schmader 2005, Zhan ym. 2005, Haider ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Hosia-Randell ym. 2008 ja Jokinen ym. 2009
Fenytoiini	Fenytoiini	Seymour ja Routledge 1998, American society of consultant pharmacists 2002, Hanlon ja Schmader 2005, Aspinall ym. 2007
Levotyrokksiini	Levotyrokksiini	Rosholm ym. 1998, Seymour ja Routledge 1998 ja Buck 2007
Kinolonit	Kinolonit	Seymour ja Routledge 1998, American society of consultant pharmacists 2002, Hanlon ja Schmader 2005 ja Aspinall ym. 2007
NSAID	NSAID	Seymour ja Routledge 1998, American society of consultant pharmacists 2002, Björkman ym. 2002, Hanlon ja Schmader 2005, Zhan ym. 2005, Aspinall ym. 2007, Haider ym. 2007, Jokinen ym. 2007, Gagne ym. 2008 ja Hosia-Randell ym. 2008
Makrolidit	Makrolidit	Seymour ja Routledge 1998, Hanlon ja Schmader 2005, American society of consultant pharmacists 2002 ja Aspinall ym. 2007
Parasetamoli	Parasetamoli	Hohl ym. 2001, Haider ym. 2007 ja Johnell ja Klarin 2007
Sulfonamidit	Sulfonamidit	Rosholm ym. 1998, Seymour ja Routledge 1998, American society of consultant pharmacists 2002, Hanlon ja Schmader 2005 ja Aspinall ym. 2007

1.4.4 Esiintyvyys henkilöittäin

Potentiaalisesti kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten esiintyvyys on vaihdellut 65 vuotta täyttäneillä 11–75 % (taulukko 13). Vakavia tai vältettäviä niistä on ollut 2–16 %. Yhteisvaikutustutkimusten keskinäistä vertailua vaikeuttavat erot kliinisesti merkittävien interaktioiden luokittelussa, käytetyssä tietokannassa, kohderyhmässä ja tutkimusasetelmassa.

Vasta viime vuosituhannen vaihteessa alettiin julkaisemaan rekistereihin perustuvia väestöpohjaisia yhteisvaikutustutkimuksia 70 vuotta täyttäneillä (Rosholm ym. 1998, Bjerrum ym. 2003, Johnell ja Klarin 2007, Becker ym. 2008, Nobili ym. 2009). Hollannissa vertailtiin lääkeinteraktioiden esiintyvyyseroja vuosien 1992 ja 2005 välillä (Becker ym. 2008). Potentiaalisesti kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset lisääntyivät 70 vuotta täyttäneillä 11 %:sta 19 %:iin. Vaarallisten lääkeyhdistelmien käyttö lisääntyi vastaavasti kahdesta prosentista kolmeen prosenttiin. Ruotsissa tutkittiin vuosina 1992 ja 2002 interaktioiden esiintyvyyden eroja 77 vuotta täyttäneillä (Haider ym. 2007). Lääkkeiden yhteisvaikutukset lisääntyivät siellä kymmenen vuoden aikana 17 %:sta 25 %:iin. Mahdollisia syitä lisääntyneisiin interaktioihin edellä mainituissa tutkimuksissa olivat yhteisvaikutustietämyksen kasvu ja iäkkäiden lääkkeiden käytön lisääntyminen. Johnell ja Klarin havaitsivat tutkimuksessaan (2007) 75 vuotta täyttäneillä ruotsalaisilla (n = 630 743) potentiaalisesti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia 31 %:lla ja vakavia yhteisvaikutuksia 5 %:lla.

Yhdysvalloissa kotisairaanhoidoa saavilla havaittiin 10 %:lla potentiaalisesti kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus (Cannon ym. 2006). Vähintään yhdeksän lääkettä käyttäneillä yhteisvaikutuksia oli jo joka viidennellä. Helsingissä 75 vuotta täyttäneistä kotihoidon asiakkaista 75 %:lla oli potentiaalisesti kliinisesti merkittävä yhteisvaikutuksia yhteensä 291 kappaletta (Jokinen ym. 2009). Niistä vakavia oli 10 kappaletta (3 %).

Sairaalan ensiapuun saapuneista 65 vuotta täyttäneistä (n = 283) 10 %:lla oli lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia ja 31 %:lta löydettiin vähintään yksi yhteisvaikutus (Hohl ym. 2001). Potilailla, joilla oli haittavaikutuksia, yhteisvaikutus havaittiin joka toiselta. Lääkärin vastaanotoilla tehdyssä tutkimuksessa 70 vuotta täyttäneistä (n = 57 562) 28 %:lla oli potentiaalisesti kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus (Buck 2007). Niistä 78 % oli luokiteltu vakavuudeltaan kohtalaisein, 22 % vakaviin ja 0,2 % oli hengenvaarallisia. Päiväsairaalan keski-ikältään 82 vuotta täyttäneillä (n = 674) 45 %:lla oli potentiaalisesti kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus (Tulner ym. 2008).

Yhteisvaikutusten esiintyvyyttä laitoshoidossa on tutkittu vähän. Göteborgissa tutkittiin 65 vuotta täyttäneiden hoivakodeissa asuvien (n = 7 904) lääkehoidon laatua ruotsalaisten iäkkäiden lääkehoidon laatuindikaattoreiden avulla (Bergman ym. 2007). Hoivakodeissa asuvista 12 %:lla havaittiin vakava ja 45 %:lla potentiaalisti kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus. Taiwanissa joka viidennellä hoitokodissa asuvalla havaittiin kohtalainen tai vakava interaktio (Liao ym. 2008). Suomessa vakavia yhteisvaikutuksia oli viidellä prosentilla hoivakotien asukkaista (Hosia-Randell ym. 2008).

Taulukko 13. Yhteisvaikutusten esiintyvyys 65 vuotta täyttäneillä tai keski-ikältään ≥ 75 -vuotiailla tehdyissä tutkimuksissa vuosina 2000–2010.

Tutkimus	Väestö	Lääkitystiedon keruu	Ikä	Tietokanta	Tulokset
Jokinen ym. 2009 (Suomi)	Kotihoito n=389 (naisia 81 %)	Sairauskertomus v.2007	≥ 75 v.	Procurow (SFINX)	Kliinisesti merkittävä interaktio 75 % Vakava interaktio 3 %
Nobili ym. 2009 (Italia)	Väestötutkimus n=58 800 (naisia 60 %)	Lääkerekisteri 1–12/2003	≥ 65 v. $\bar{x} = 75$ v.	Italian interaktio-tietokanta	Vakava interaktio 16 %
Becker ym. 2008 (Hollanti)	Väestötutkimus n=3728	Haastattelu ja lääkerekisteri 1/1992 ja 7/2005	≥ 70 v.	RDAP-tietokanta*	Kliinisesti merkittävä interaktio 11 % (1992) ja 19 % (2005) sekä vakava interaktio 2 % (1992) ja 3 % (2005)
Hosia-Randell ym. 2008 (Suomi)	Hoivakodit n=1987 (naisia 81 %)	Sairauskertomus 2/2003	≥ 65 v. $\bar{x} = 84$ v.	SFINX	Vakava interaktio 5 %
Schuler ym. 2008 (Itävalta)	Sairaalahoido n=543 (naisia 60 %)	Sairauskertomus 2–5/2007	≥ 75 v.	Medis	Kliinisesti merkittävä interaktio 66 %:lla
Tulner ym. 2008 (Hollanti)	Päiväsairaala n=807 (naisia 67 %)	Geriatrinen arviointi 1/2004–1/2005	$\bar{x} = 82$ v. (SD+/- 7 v.)	MAI-listaus ja Hollannin Top 10 interaktiot	Kliinisesti merkittävä interaktio 45 %
Aparasu ym. 2007 (USA)	Kotona asuvat n=117051	Sairauskertomus v. 2000–2002	> 74 v. eritelty tuloksissa	25 kliinisesti merkittävää interaktiota	USA:2,26 milj. lääkäriskäyntiä vuodessa interaktioiden seurauksena: 45–64 v. 6 käyntiä /1000 henkilöä, 65–74 v. 39/1000 henkilöä ja > 74 v. 70/1000 henkilöä

* The Royal of Dutch Association for the advancement of pharmacy

Taulukko 13. jatkuu

Taulukko 13. jatkuu

Tutkimus	Väestö	Lääkitystiedon keruu	Ikä	Tietokanta	Tulokset
Buck 2007 (USA)	Väestötutkimus n=76 743 (naisia 58 %)	Lääkerekisteri 2/2005–2/2007	≥ 65 v. n=57562 (≥ 70 v)	CPOE - lääkevaroitus- järjestelmä*	Kliinisesti merkittävä interaktio 27 % (≥ 65 v.) ja 28 %:lla (≥ 70 v.)
Haider ym. 2007 (Ruotsi)	Väestötutkimus n=512 (v. 1992) (naisia 61 %) n=561 (v. 2002) (naisia 59 %)	Haastattelu	≥ 77 v.	FASS	Kliinisesti merkittävät interaktiot 17 % (v. 1992) ja 25 % (v. 2002)
Johnell ja Klarin 2007 (Ruotsi)	Väestötutkimus n=630743 (naisia 62 %)	Lääkerekisteri 10–12/2005	≥ 75 v. \bar{x} = 82 v.	FASS	Kliinisesti merkittävä interaktio 31 % Vakava interaktio 5 %
Bergman ym. 2007 (Ruotsi)	Hoivakodit n=7904 (naisia 70 %)	Lääkerekisteri 6/2003	\bar{x} = 85 v. n=6244 (≥80 v.)	FASS	Kliinisesti merkittävä interaktio 57 % (≥ 80 v.) Vakava interaktio 12 % (≥ 80 v.)
Cannon ym. 2006 (USA)	Kotisairaanhoido n= 786 (naisia 65%)	Sairauskerttomus v. 2002	\bar{x} = 78 v. (SD+/- 7 v.)	10 kliinisesti merkittävää interaktiota	Kliinisesti merkittävä interaktio 10 % ≥ 9 lääketta käyttäneillä 20 %
Zhan ym. 2005 (USA)	Lääkärin vastaanotto n=30684 (naisia 60 %)	Sairauskerttomus v. 1995–2000	≥ 65 v. n=22593 (≥ 70 v.)	6 merkittävää interaktiota	Kliinisesti merkittävä interaktio 1 % Varfariinia käyttäneistä (n=1835) 7 %
Bjerrum ym. 2003 (Tanska)	Väestötutkimus n=161612	Lääkerekisteri v. 1999	n= 18509 (≥80.v.)	Hansten and Horn 's	Interaktioita ≥80 v. ryhmässä 36 %; vakavia 5 % ja kohtalaisia 28 % Kohtalaisista 77 % ja vakavista 82 % > 60 v. (42 %) ryhmässä

*Computerized physician order entry

Taulukko 13. jatkuu

Taulukko 13. jatkuu

Tutkimus	Väestö	Lääkitystiedon keruu	Ikä	Tietokanta	Tulokset
Juurlink ym. 2003 (Kanada)	Tapaus-verrokki Lääkemyrkytys: n=2483 (naisia 59 %) Verrokki: n=121469 (naisia 59 %)	Lääke- ja Ontarion terveystieto- rekisteri v. 1994–2001	≥ 66 v. \bar{x} = 79 v.	3 Kliinisesti merkittävää interaktiota	Sulfametoksatsoli + glibenklamidi → hypoglykemiariski 7-kertainen Klaritromysiini + digoksiini → digoksiiniemyrkytysriski 12-kertainen Kaliumia säästävä diureetti + ACE-estäjä → hyperkalemiariski 20-kertainen
Björkman ym. 2002 (Eurooppa)	Kotona asuvat n=1601 (naisia 58 %)	Haastattelu 6 Euroopan maassa	≥ 65 v. \bar{x} = 75 v.	FASS	Kliinisesti merkittävä interaktio 46 % Vakava interaktio 10 %
Hohl ym. 2001 (Kanada)	Sairaala hoito n=283 (naisia 51 %)	Sairauskertomukset 1–12/1998	≥ 65 v. \bar{x} = 79 v.	Pharm-Vigilance tietokanta	Kliinisesti merkittävä interaktio 31 %

1.4.5 Esiintyvyyteen yhteydessä olevia tekijöitä

Ikääntyminen johtaa sairastavuuden kasvuun ja siten lääkkeiden käytön lisääntymiseen. Lääkemäärän lisääntymisen onkin havaittu olevan tärkein yhteisvaikutusten esiintyvyyteen yhteydessä oleva tekijä (Björkman ym. 2002, Bjerrum ym. 2003, Zhan ym. 2005, Nguyen ym. 2006, Åstrand ym. 2006, Aparasu ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Gagne ym. 2008). Kahta lääkettä käyttäneillä potentiaalisia interaktioita oli 13 %:lla ja vähintään seitsemää lääkettä käyttäneillä jo 82 %:lla (Goldberg ym. 1996). Lääkkeiden yhteisvaikutusten esiintyvyyden on havaittu olevan myös lineaarisessa yhteydessä lääkemäärään (Johnell ja Klarin 2007, Schuler ym. 2008, Nobili ym. 2009). Ruotsissa tehdyssä tutkimuksessa ikä- ja sukupuolivakioinnin jälkeen 8–10 lääkettä käyttäneillä oli lähes kahdeksan kertaa ja 11–13 lääkettä käyttäneillä lähes 13 kertaa suurempi todennäköisyys yhteisvaikutusten esiintyvyydelle verrattuna 2–4 lääkettä käyttäneisiin (Johnell ja Klarin 2007).

Sairauksien määrä on ollut myös yhteydessä yhteisvaikutusten esiintyvyyteen (Gagne ym. 2008). Henkilöillä, joilla oli kahdesta kolmeen CCDG-sairauspistettä (Chronic condition drug group), yhteys potentiaalsiin yhteisvaikutuksiin oli kaksi kertaa suurempi ja yhteys vähintään neljällä sairauspisteellä oli puolitoista kertaa suurempi kuin korkeintaan yhden sairauspisteen saaneilla.

Ikääntymisen on havaittu lisäävän yhteisvaikutusten esiintyvyyttä (Bjerrum ym. 2003, Åstrand ym. 2006, Aparasu ym. 2007, Doubova ym. 2007, Gagne ym. 2008, Nobili ym. 2009). 74 vuotta täyttäneillä oli lähes kuusi kertaa suurempi riski potentiaalisesti kliinisesti vakaville yhteisvaikutuksille ikä-, sukupuoli- ja lääkemäärävakioinnin jälkeen verrattuna alle 25-vuotiaisiin (Aparasu ym. 2007). Tanskalaisen laajan väestötutkimuksen (n = 161 612) mukaan potentiaalisesti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia esiintyi vähiten alle 20-vuotiailla (1 %) ja eniten 80 vuotta täyttäneillä (36 %) (Bjerrum ym. 2003). Todennäköisyys yhteisvaikutusten esiintyvyyteen lisääntyi myös iäkkäimmissä väestöryhmissä (Nobili ym. 2009). Sukupuoli- ja lääkemäärävakioinnin jälkeen 70–74-vuotiailla oli 7 % suurempi, 75–79-vuotiailla 17 % suurempi, 80–84-vuotiailla 26 % suurempi ja 85 vuotta täyttäneillä 52 % suurempi todennäköisyys niiden esiintyvyydelle 65–69-vuotiaisiin verrattuna. Syynä tähän voi olla yhteisvaikutusten riskilääkkeiden, kuten antitromboottisten lääkkeiden, kipulääkkeiden ja psykenlääkkeiden käytön lisääntyminen ikääntymisen seurauksena.

Kirjallisuudesta löytyy myös vastakkaisia tutkimustuloksia iän yhteydestä yhteisvaikutuksiin (Bergendahl ym. 1995, Åstrand ym. 2006, Johnell ja Klarin 2007). Ruotsissa tehdyssä tutkimuksessa kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten esiintyvyys pysyi ennallaan ja vakavat yhteisvaikutukset jopa vähenivät vanhemmissa ikäryhmissä (Johnell ja Klarin 2007). 80–84 vuotta täyttäneillä oli 10 %, 85–89 vuotta täyttäneillä 20 % ja 90 vuotta täyttäneillä 25 % pienempi todennäköisyys vakavien yhteisvaikutusten esiintyvyydelle verrattuna 75–79 vuotta täyttäneisiin. Yhteisvaikutusten vähenemistä ei selitä lääkkeiden käytön väheneminen, sillä käytössä olleet lääkemäärät lisääntyivät tasaisesti iän kasvaessa 75–79 vuotta täyttäneiden 5,6 lääkkeestä 90 vuotta täyttäneiden 7,1 lääkkeeseen. (Johnell ja Klarin 2007). Syynä yhteisvaikutusten vähenemiseen voi olla lääkäreiden ja farmaseuttisen henkilöstön tarkempi lääkitysten arviointi vanhimmissa ikäryhmissä.

Tutkimustieto sukupuolen yhteydestä lääkeyhteisvaikutusten esiintyvyyteen on ristiriitaista. Sukupuolella ei näyttäisi tämän hetkisen tutkimustiedon mukaan olevan yhteyttä interaktioiden esiintyvyydelle. Naisten on havaittu käyttävän miehiä enemmän lääkkeitä, joten osassa tutkimuksia naisilla on havaittu yhteisvaikutuksia miehiä enemmän (Chen ym. 2001, Jorgensen ym. 2001, Malone ym. 2005, Åstrand ym. 2006, Haider ym. 2007). Osassa sukupuolella ei ole havaittu olevan merkitystä (Bergendahl ym 1995, Aparasu ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Nobili ym. 2009). Äskettäin julkaistuissa laajoissa tutkimuksissa naisilla on havaittu olevan vakiointien jälkeen jopa miehiä vähemmän interaktioita (Gagne ym. 2008, Johnell ym. 2009).

1.4.6 Yhteys terveydentilaa kuvaaviin muuttujiin

Haittavaikutuksia aiheuttavat yhteisvaikutukset ovat olleet potentiaalisesti merkittäviä interaktioita harvinaisempia (Glintborg ym. 2005, Schuler ym. 2008, Tulner ym. 2008). Itävaltalaisessa sairaalassa tehdyssä tutkimuksessa 6 % kaikista potentiaalisista yhteisvaikutuksista johti kliinisesti merkittävään haittatapahtumaan (Schuler ym. 2008). Sairaalaan kotiutuneista mediaani-ikänsä 75-vuotiaista (n = 200) 25:llä oli potentiaalisesti vakava interaktio, mutta yhdellekään heistä ei aiheutunut niistä haittavaikutuksia (Glintborg ym. 2005). Vakavasti sairaiden potilaiden kohdalla myös potentiaalisesti vakavia yhteisvaikutuksia joudutaan joskus käyttämään hoidossa apuna. Silloin lääkeannoksia joudutaan muuttamaan ja hoitoa seurataan tehostetusti sekä verikokeiden että kliinisen tutkimuksen avulla. Hollantilaisessa geriatrisessa päiväsairaalassa tehdyssä tutkimuksessa vähintään kahta lääkettä käyttäneistä

(n = 674) 300:lla (45 %) havaittiin potentiaalisesti kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus (Tulner ym. 2008). Joka toiselle yhteisvaikutukselle altistuneista aiheutui mahdollinen haittavaikutus.

Yhdysvalloissa tutkittiin 25 kliinisesti merkittävän yhteisvaikutuksen yhteyttä kotona asuvien (n = 62 436) lääkäriissä käynneihin (Aparas ym. 2007). Kaikista lääkäriissä käynneistä 0,63 % aiheutui lääkkeiden yhteisvaikutuksista. Alle 25-vuotiailla lääkäriissä käynneistä 0,04 %, 45–64-vuotiailla 0,6 %, 65–74-vuotiailla 3,8 % ja yli 74-vuotiailla 7 % aiheutui lääketeraktioista. Syynä lisääntyneisiin yhteisvaikutuksiin iäkkäimmillä väestöryhmillä on sairastavuuden lisääntymisestä johtuva lääkkeiden käytön kasvaminen. Myös toisessa tutkimuksessa lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat lisänneet kotona asuvien iäkkäiden lääkäriissä käyntejä (Fillenbaum ym. 2004).

Koko väestön tasolla noin 1 % sairaalahoidoista on ollut yhteydessä lääkkeiden yhteisvaikutuksiin (Pirmohamed ym. 2004, Becker ym. 2007, Schuler ym. 2008). Iän lisääntyessä yhteisvaikutusten yhteys sairaalahoitoihin kasvaa (Doucet ym. 1996, Becker ym. 2007). 65 vuotta täyttäneiden sairaalahoidoista viisi prosenttia (Becker ym. 2007) ja 70 vuotta täyttäneiden sairaalahoidoista kuusi prosenttia oli yhteydessä lääkkeiden yhteisvaikutuksiin (Doucet ym. 1996). Toisaalta tuoreessa kotona asuvilla 65 vuotta täyttäneillä tehdyssä tutkimuksessa vakavilla yhteisvaikutuksilla ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä sairaalahoitoihin (Pozzi ym. 2010).

Yhteisvaikutusten yhteyttä iäkkäiden päivittäiseen toimintakykyyn on tutkittu niukasti. Ainoassa tutkimuksessa iäkkäiden perustoimintakyky (WC:ssä käynnit, pukeutuminen, syöminen ja liikkuminen omassa asunnossa) heikkenivät kaksi kertaa todennäköisemmin yhteisvaikutuksille altistuneiden ryhmässä (Hanlon ym. 2002). Sen sijaan yhteyttä vaativampaa toimintakykyä edellyttävissä tehtävissä, kuten peseytymisessä, kävelyssä, kotitaloustöiden tekemisessä, ruoan valmistuksessa, ostoksilla käynnissä, lääkkeiden itsenäisessä ottamisessa ja rahan käsittelyssä ei havaittu. Yhteisvaikutukset eivät myöskään heikentäneet Rosow-Breslaun-testillä määriteltyä fyysistä toimintakykyä.

Yhteisvaikutuksilla ei ole havaittu yhteyttä iäkkäiden kuolleisuuden lisääntymiseen (Hanlon ym. 2002, Espino ym. 2006, Pozzi ym. 2010).

1.5 LÄÄKEHOITOJEN KEHITTÄMINEN

Iäkkäiden lääkehoitojen kehittämisestä on tullut suuri ja merkittävä maailmanlaajuinen, kansanterveydellinen haaste (Spinewine ym. 2007). Vältettävien lääkkeiden ja haitallisten yhteisvaikutusten välttäminen ovat tärkeitä tekijöitä rationaalisessa lääkkeiden määräämisessä iäkkäille (Espino ym. 2006, Pozzi ym. 2010).

Kirjallisuudessa on kuvattu useita eri toimintatapoja epärationaalisen lääkkeiden määräämisen vähentämiseksi. Kirjallisten ohjeiden, suositusten, laboratorioarvojen ja tietokantojen avulla voidaan tarkastaa iäkkäiden lääkityksen sisältämiä mahdollisia ongelmakohtia (Spinewine ym. 2007). Pelkästään niiden avulla ei voida tulkita, onko lääkitys sopimatonta tai mahdollisen lääkitysongelman aiheuttaja. Potilaan haastattelun, tarkkojen terveystietojen perusteella tehdyn lääkityksen arvioinnin ja kliinisen tutkimuksen avulla pystytään tarkemmin määrittämään lääkityksen sopivuus yksittäiselle henkilölle.

Terveydenhuollon ammattihenkilöiden täydennyskoulutuksella on pystytty kehittämään iäkkäiden lääkehoitoja (Spinewine ym. 2007, Kaur ym. 2009). Säännöllisten interaktiivisten ja moniammatillisten koulutusten tehokkuus on todettu paremmaksi kuin yksittäisen koulutuksen ja painetun materiaalin. Moniammatillisissa ja monitieteellisissä koulutuksissa lääkehuollon ongelmatilanteita tutkitaan useasta eri näkökulmasta, jolloin koulutuksen hyödynnettävyys jokapäiväisessä työssä paranee.

Sähköisten tietokantojen käyttö on vähentänyt iäkkäillä vältettävien lääkkeiden määräämistä ja niiden toimittamista apteekkeista (Spinewine ym. 2007, Kaur ym. 2009, Page ym. 2010). Sähköiset tietokannat ovat helppokäyttöisyytensä vuoksi tehokkaita myös haittavaikutusten ennaltaehkäisyssä. Lääketietämys lisääntyy tällä hetkellä erittäin nopeasti ja ajan tasalla pysyminen voi olla vaikeaa. Lisääntyneen tietotulvan on havaittu aiheuttavan terveydenhuollon ammattihenkilöiden turhautumista, joka voi johtaa välinpitämättömyyden lisääntymiseen. Tutkimusten mukaan apteekkien sähköinen lääkevaroitussysteemi tarjoaa tehokkaan välineen yhteistyössä lääkärin kanssa tapahtuvalle iäkkään lääkityksen selvitykselle (Monane ym. 1998, Raebel ym. 2007). Lääkkeiden määräyshetkellä tulisi olla käytössä tietokanta, joka sisältää potilaan lääkityshistorian, iäkkäiden lääketietokannan ja potilaskohtaisen kliinisen tietokannan (Spinewine ym. 2007).

Geriatrisilla lääkityksen arvioinneilla on pystytty niin ikään kehittämään iäkkäiden lääkehoitojen laatua (Pugh ym. 2008, Kaur ym. 2009, Page ym. 2010). Arviointiryhmään voi kuulua useiden erikoisalojen lääkäreitä ja hoitajia, apteekkilaisia, sosiaalityöntekijöitä ja fysioterapeutteja. Tärkeää on myös se, että potilas itse osallistuu arviointiprosessiin. Myös kliinisen farmasian palveluiden on todettu olevan hyvä apuväline iäkkäillä vältettävien lääkkeiden ja lääkeyhdistelmien vähentämisessä (Spinewine ym. 2007, Kaur ym. 2009, Castelino ym. 2010). Kliinisen farmasian palveluista erityisesti osastofarmasia eli farmaseuttisen henkilöstön työskentely terveydenhuollon eri toimipisteissä, kuten sairaalan osastoilla on osoittautunut hyödylliseksi. Esimerkiksi Kuopion yliopistollisessa sairaalan osastoilla työskenteli noin 30 farmaseuttia keväällä 2011. Kliinisen farmasian palveluista myös lääkeinformaatio toiminta ja lääkityksen arvioinnit ovat osoittautuneet hyödyllisiksi palveluiksi. Suomessa aloitettiin vuonna 2005 farmaseuttisen henkilöstön erityispätevyyskoulutus lääkehoitojen kokonaisarviointeihin. Tällä hetkellä erityispätevyuden on saanut noin 200 farmaseuttia tai proviisorina.

1.6 YHTEENVETO KIRJALLISUUDESTA

Iäkkäillä vältettävät lääkkeet

Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden selvittelyyn on kehitetty useita kriteeristöjä (taulukko 2). Ne poikkeavat toisistaan muun muassa kansallisten lääkevalikoima-, hoitokäytäntö- terveystalitiikka- ja lainsäädäntöerojen vuoksi (Laroche ym. 2007). Esimerkiksi Suomessakin yleisesti käytetyn Beersin 2003 kriteeristön lääkeaineista joka toinen ei ole myynnissä Suomessa (Leikola ym. 2011). Lisäksi meillä käytetään iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä, joita ei ole myynnissä Yhdysvalloissa, ja siten ne puuttuvat heidän kriteeristöstään. Tämä hankaloittaa iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä tehtyjen tulosten tulkintaa ja tutkimuksien vertailua. Tämän takia viime vuosina onkin tehty useita kansallisia iäkkäillä vältettävien lääkkeiden kriteeristöjä (Basger ym. 2008, Rognstad ym. 2009, Hartikainen ja Ahonen 2011). Kansalliset kriteeristöt ovat löytäneet iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä useammin kuin yleisessä käytössä olevat Pohjois-Amerikkaan tehdyt kriteeristöt. Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea julkaisi elokuussa 2011 suomalaisen iäkkäiden lääkityksen tietokannan (Hartikainen ja Ahonen 2011). Kyseisessä tietokannassa on arvioitu suomalaisten perusterveydenhuollossa käyttämien lääkeaineiden

soveltuvuus 75 vuotta täyttäneillä. Iäkkäiden lääkityksen tietokannan toimivuutta ei ole vielä tutkittu (taulukko 14).

Iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä on esiintynyt 10–49 %:lla kotona asuvista ja 22–77 %:lla laitoshoidossa asuvista (taulukko 8, Barry ym. 2006, Ryan ym. 2009b, Lang ym. 2010, Lund ym. 2010). Suomessa tehdyissä tutkimuksissa kotona asuvista 15 %:lla ja laitoshoidossa asuvista 35 %:lla on esiintynyt kyseisten lääkkeiden käyttöä (Pitkälä ym. 2002b, Roivio ym. 2006, Hosia-Randell ym. 2008, Leikola ym. 2011). Yleisimmät suomalaisissa tutkimuksissa esiintyneet lääkeaineet ovat olleet antikolinergisen ominaisuuden omaavat valmisteet, bentsodiatsepiinit, dipyridamoli, nitrofurantoiini ja meprobamaatti.

Monilääkitys on osoittautunut merkittävimäksi iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön yhteydessä olevaksi tekijäksi (taulukko 9). Tulokset sukupuolen, iän ja asuinpaikan yhteydestä vältettäviin lääkkeisiin ovat ristiriitaiset. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden yhteyttä terveydentilaan tai kustannuksiin on alettu tutkia vasta viime vuosina. Vältettävien lääkkeiden käyttö on ollut yhteydessä lisääntyneisiin lääkkeiden haittavaikutuksiin ja terveydenhuollon kustannuksiin (Jano ja Aparasu 2007). Yhteys lisääntyneisiin sairaalahoitoihin on ollut ristiriitainen, ja merkittävää yhteyttä elämänlaatuun, sairaalahoitojen kestoon ja kuolleisuuteen ei ole havaittu. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden yhteyttä fyysiseen ja psyykkiseen toimintakykyyn on tutkittu vähän ja siitä tarvitaan lisätutkimusta (taulukko 14).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Lääkkeiden yhteisvaikutustietämys on lisääntynyt merkittävästi viimeisen kymmenen vuoden aikana. Valtaosa tämänhetkisestä yhteisvaikutustiedosta perustuu terveillä, työikäisillä tai tarkasti valikoiduilla henkilöillä tehtyihin kontrolloituihin tutkimuksiin. Kontrolloituja tutkimuksia iäkkäillä on tehty vähän (Mallet ym. 2007, Nobili ym. 2009).

Yhteisvaikutusten selvittämistä ovat helpottaneet sähköiset interaktiotietokannat. Suomessa on yleistynyt viime vuosina etenkin SFINX-lääkeinteraktiotietokannan käyttö. Tietokantojen ongelmana on kuitenkin iäkkäillä yleisten farmakodynaamisten yhteisvaikutuksien puutteellinen löytyminen. Lisäksi yhteen farmakodynaamiseen yhteisvaikutukseen voi olla osallisena useita eri lääkeaineita, jolloin niiden selvittäminen joudutaan usein yhä edelleen tekemään manuaalisesti. Tämän vuoksi etenkin iäkkäille tärkeitä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on tutkittu vähän (taulukko 14).

Potentiaalisesti kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten esiintyvyys on vaihdellut 65 vuotta täyttäneillä 10–75 % (taulukko 13). Vakavia tai vältettäviä niistä on ollut 2–16 %. Rekisteritutkimuksissa potentiaalisesti kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten esiintyvyys on vaihdellut 19–31 % (Johnell ja Klarin 2007, Becker ym. 2008). Laitoshoidossa niiden esiintyvyys on vaihdellut 31–66 % (Hohl ym. 2001, Schuler ym. 2008). Suomessa iäkkäiden interaktioiden esiintyvyyttä on tutkittu vähän ja siitä tarvitaan lisätutkimusta (taulukko 14). Yleisimmät tutkimuksissa havaitut yhteisvaikutukset ovat kohdistuneet kroonisten sairauksien hoitoon käytettyihin lääkkeisiin, kuten sydän-, kipu-, diabetes- ja epilepsialäkkeisiin sekä verenhiyytymiseen vaikuttaviin lääkkeisiin (taulukko 12). Yksittäisistä lääkeaineista tyypillisimpiä ovat olleet kapean terapeuttisen leveyden omaavat lääkeaineet, kuten digoksiini, fenytoiini, karbamatsipiini, litium ja varfariini. Iäkkäillä tehdyissä tutkimuksissa erityisesti varfariinin ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö on ollut yleistä (Aparasu ym. 2007, Gagne ym. 2008, Hosia-Randell ym. 2008).

Monilääkitys on ollut merkittävin interaktioihin yhteydessä ollut tekijä (Åstrand ym. 2006, Aparasu ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Gagne ym. 2008). Myös iän lisääntyminen on ollut yhteydessä niiden esiintyvyyteen (Gagne ym. 2008, Nobili ym. 2009). Vanhimmissa ikäryhmissä yhteisvaikutusten on tosin havaittu myös vähentyneen (Johnell ja Klarin 2007). Tutkimustieto sukupuolen yhteydestä lääkeinteraktioiden esiintyvyyteen on edelleen ristiriitaista (Åstrand ym. 2006, Aparasu ym. 2007, Gagne ym. 2008). Lääkkeiden yhteisvaikutusten yhteyttä terveydentilaan ja toimintakykyyn on tutkittu vähän (taulukko 14).

Haittavaikutuksiin johtavat interaktiot ovat olleet merkittävästi harvinaisempia kuin potentiaaliset yhteisvaikutukset (Schuler ym. 2008, Tulner ym. 2008). Interaktiot ovat aiheuttaneet mahdollisia haittavaikutuksia 6–57 %:lle niille altistuneista. Suuri vaihteluväli voi johtua eroista tutkimusmenetelmissä. Schuler ja kumppanit keräsivät lääkitystiedot ja mahdolliset haittavaikutukset sairauskertomuksesta ja heidän tutkimuksessaan interaktiot aiheuttivat haittoja 6 %:lla. Tulner kumppaneineen sai vastaavat tiedot kliinisistä geriatrisesta arvioinneista, jolloin interaktioille altistuneista joka toisella havaittiin sen aiheuttamia haittoja. Interaktioiden yhteyttä iäkkäiden toimintakykyyn on tutkittu vähän ja siitä tarvitaan lisätutkimusta (taulukko 14). Hanlonin ja kumppaneiden tutkimuksessa yhteisvaikutusten on havaittu heikentävän iäkkäiden päivittäistä toimintakykyä (Hanlon ym. 2002). Interaktiot eivät kuitenkaan heikentäneet iäkkäiden fyysisistä toimintakykyä.

Taulukko 14. Lisätutkimustarve iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä ja lääkkeiden yhteisvaikutuksista.

Mitä tiedämme kirjallisuuden perusteella?	Mistä tarvitaan lisätutkimusta?
Iäkkäillä vältettävät lääkkeet	
Käytössä on useita validoituja kansainvälisiä kriteeristöjä.	Kansainväliset kriteeristöjen lääkaineet poikkeavat kansallisesti käytetyistä lääkkeistä. Lisätutkimusta tarvitaan kansallisesti käytetyistä iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä.
	Suomalaisen iäkkäiden lääkityksen tietokannan toimivuutta ei ole selvitetty ja sitä ei ole käytetty aiemmin julkaistuissa tutkimuksissa.
Yhteys lääkemäärän lisääntymiseen on todettu.	Yhteys ikään, sukupuoleen, asuinpaikkaan ja sairastavuuteen on epäselvä.
Yhteys lisääntyneisiin haittavaikutuksiin ja kustannuksiin on todettu.	Yhteyttä liikunta- ja toimintakykyyn on tutkittu vähän.
Lääkkeiden yhteisvaikutukset iäkkäillä	
Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on tutkittu myös iäkkäillä.	Farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on tutkittu vähän.
Viime vuosina yhteisvaikutusten esiintyvyyttä on selvitetty laajoissa kansainvälisissä väestöpohjaisissa rekisteritutkimuksissa.	Suomessa iäkkäiden yhteisvaikutuksia on tutkittu vähän.
Yhteys lääkemäärään on todettu.	Yhteys ikään, sukupuoleen, asuinpaikkaan ja sairastavuuteen on epäselvä.
Yhteyttä terveydentilaa kuvaaviin muuttujiin on tutkittu vähän.	Yhteys mahdollisiin haittavaikutuksiin/oireisiin ja liikunta- ja toimintakykyyn on epäselvä.

2 *Tutkimuksen tavoitteet*

Tässä tutkimuksessa tutkittiin iäkkäillä käytössä olevia vältettäviä lääkkeitä ja potentiaalisesti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Tutkimuksen aineistona oli väestöpohjainen, satunnaistettu ja kontrolloitu interventiotutkimus, Hyvän hoidon strategia -tutkimus. Tämä tutkimus jakautui kahteen osatutkimukseen.

Ensimmäisen osatutkimuksen tavoitteina oli testata suomalaisen iäkkäiden lääkityksen tietokannan toimivuutta sekä tutkia iäkkäillä vältettävien lääkkeiden:

1. käytön yleisyyttä ja niihin yhteydessä olevia tekijöitä
2. iäkkäillä vältettävien lääkkeiden yhteyttä oireisiin, liikunta- ja toimintakykyyn sekä kuolleisuuteen

Toisen osatutkimuksen tavoitteina oli tutkia iäkkäillä kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten:

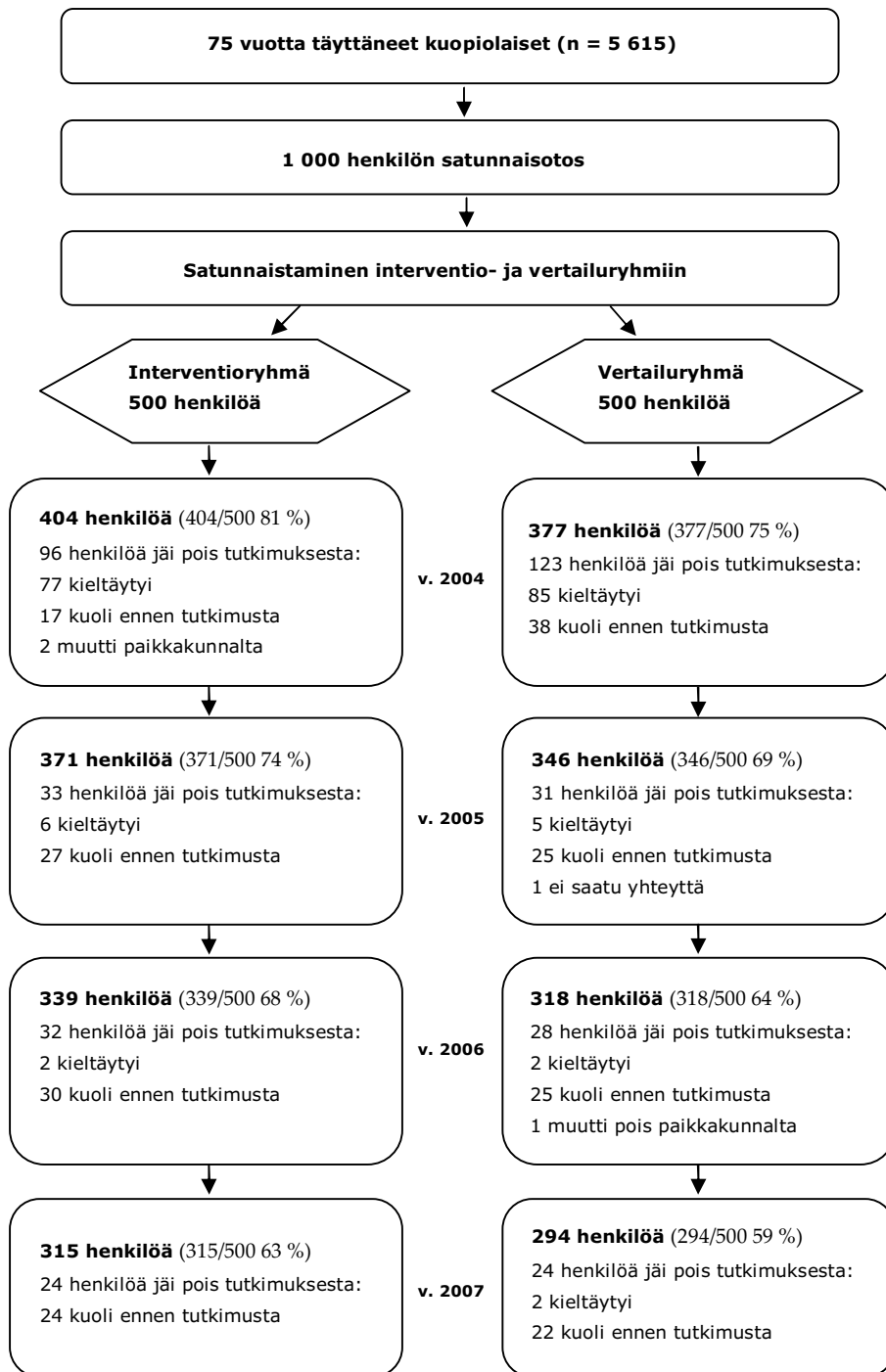
1. yleisyyttä ja niihin yhteydessä olevia tekijöitä
2. yhteyttä oireisiin, liikunta- ja toimintakykyyn sekä kuolleisuuteen

3 *Aineisto ja menetelmät*

3.1 **HYVÄN HOIDON STRATEGIA -TUTKIMUS**

Hyvän hoidon strategia (HHS) -tutkimus oli Kuopion yliopiston kansanterveystieteen ja yleislääketieteen laitoksen vuosina 2004–2007 toteuttama väestöpohjainen interventiotutkimus (kuvio 2). Sen päätavoitteena oli tutkia ja edistää 75 vuotta täyttäneiden hyvinvointia sekä kotona selviytymistä. Lisäksi tutkimuksen tavoitteena oli selvittää moniammatillisen geriatrisen arvioinnin vaikutuksia iäkkäiden hoidossa sekä kerätä tietoa 75 vuotta täyttäneiden kuopiolaisten terveydentilasta ja toimintakyvystä.

HHS-tutkimukseen otettiin väestökisterin perusteella kaikista 75 vuotta täyttäneistä kuopiolaisista (n = 5 615) satunnaisotannalla 1000 henkilöä, jotka edelleen satunnaistettiin iän, sukupuolen ja laitosasumisen suhteen interventio- (n = 500) ja vertailuryhmiin (n = 500). Tutkimusotoksesta ensimmäiselle tutkimuskerralle ei osallistunut 219 henkilöä (22 %): 162 kieltäytyi, 55 oli kuollut ennen tutkimuksen alkamista ja 2 oli muuttanut pois Kuopiosta. Ensimmäisenä tutkimusvuonna (v. 2004) HHS-tutkimukseen osallistui siten 781 henkilöä, joista interventioryhmään kuului 404 (52 %) ja vertailuryhmään 377 (48 %). Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta on antanut HHS-tutkimukselle puoltavan lausunnon (lupanumero 160/2002).



Kuvio 2. HHS-tutkimuksen otos ja sen kulku.

Tutkimukseen perehdytetyt tutkimushoitajat ja fysioterapeutit haastattelivat sekä tutkivat interventio- ja vertailuryhmän vuosina 2004, 2005, 2006 sekä 2007. Tutkimukset tehtiin pääsääntöisesti Neulamäen terveysaseman tutkimusyksikössä tai mikäli tutkittava ei päässyt tulemaan sinne, tutkimukset tehtiin kotona tai hoivalaitoksessa. Haastattelu tehtiin puhelimitse, jos tutkittavaa ei muuten päästy tapaamaan. Mikäli tutkittava ei kyennyt vastaamaan hoitajan esittämiin kysymyksiin luotettavasti, asiat kysyttiin omaiselta tai tutkittavan hoitajalta. Tutkimuslomake sisälsi strukturoituja ja avoimia kysymyksiä. Niissä käsiteltiin useita aihealueita, kuten sosiodemografisia taustatekijöitä, harrastuksia ja vapaa-aikaa, sosiaalisia suhteita, liikunta-aktiivisuutta, terveydentilaa, terveyskäyttäytymistä, apuvälineiden ja terveystalveluiden käyttöä, lääkitystä, ravitsemusta, psyykkistä ja fyysistä toimintakykyä sekä elämänlaatua. Lisäksi tutkimusväestön terveydentilaa ja toimintakykyä seurattiin useilla eri testeillä, mittareilla ja laboratorioseurannalla (taulukko 15).

Vuosina 2004, 2005 ja 2006 interventioyhmään kuuluneille tehtiin laaja-alainen, moniammatillinen, geriatrinen arviointi tutkimuslääkäreiden, tutkimushoitajien ja fysioterapeuttien yhteistyönä (taulukko 15). Mikäli ravitsemustilan arviointiseula (MNA) oli korkeintaan 23,5 arviointeihin osallistui myös ravitsemusterapeutti. Tutkimushammaslääkärit tekivät lisäksi jokaiselle interventioyhmään kuuluneille suun terveydentilan kliinisen tutkimuksen vähintään 2–3 kertaa HHS-tutkimuksen aikana. Vuonna 2006 geriatrisissa arvioinneissa oli mukana myös silmälääkäri ja lääkehoidon kokonaisarviointeihin erityispätevyyden saanut proviisori. Geriatriseen arviointiin kuului geriatriaan erikoistuvan lääkärin suorittama haastattelu ja kliininen tutkimus, suun terveyden kliininen tarkastus, sosiaali- ja terveystalveluiden järjestäminen, terveys-, ravitsemus- ja liikuntaneuvonta sekä kuntosaliharjoittelu. Vuonna 2006 siihen kuului lisäksi silmien mikroskooppinen tutkimus ja tarvittavat oftalmologiset toimenpiteet sekä proviisorin tekemä lääkityksen arviointi. Geriatria arviointia seuranneisiin toimenpiteisiin sisältyi mm. terveysneuvonta, liikuntaneuvonta, ravitsemusneuvonta, lääkitysmuutos, suun terveydenhoito, asumisympäristön muutostyö, terveystalveluiden järjestely, aistitoimintojen vajeiden hoito, hoidon optimointi ja uuden sairauden hoitoon liittyviä interventioita.

Taulukko 15. Terveydentilan ja toimintakyvyn arviointivälineet sekä geriatriseen arviointiin perustuvat toimenpiteet HHS-tutkimuksessa vuosina 2004–2007.

Arviointivälineet v. 2004–2007 interventio- ja vertailuryhmällä	Geriatrinen arviointi v. 2004–2006 interventio-ryhmälle
<p>Tutkimushoitajan suorittama haastattelu- ja tutkimus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADL-testi* (Barthel) • IADL-testi (Lawton-Brody) • MMSE-testi • Lääkehoidon kysely (HHS-tutkimus) • GDS-15* • MNA-testi* • 15D-mittari* • Laboratoriotulokset • Näkö- ja kuulotestit • Ortostaattinen koe <p>Fysioterapeuttien suorittama haastattelu- ja tutkimus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liikuntakyky (10 m maksimaalinen kävelynopeus ja TUG) • Lihasvoima (tuoilta ylösnousu 5 kertaa ja käsien puristusvoima, polvien ojennus ja koukistustesti) • Tasapaino (Bergin testi, Good Balance tasapainolauta) <p>Proviisori (vuosi 2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lääkityksen arviointi 	<p>Tutkijalääkärit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lääkehoidon optimointi • Uudet diagnoosit • Jatkotutkimuslähetteet <p>Tutkimushoitajat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terveysneuvonta • Sosiaali- sekä terveystalveluiden järjestäminen <p>Fysioterapeutit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liikuntaneuvonta • Kuntosaliharjoittelu <p>Ravitsemusterapeutti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ravitsemusneuvonta (mikäli MNA ≤ 23,5) <p>Hammaslääkärit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suun terveyden kliininen tutkimus (2–3 kertaa) <p>Silmälääkäri (vuosi 2006):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silmien kliininen ja mikroskooppinen tutkimus • Jatkotutkimuslähetteet <p>Proviisori (vuosi 2006):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lääkityksen arviointi

* ADL-testi: Activities of Daily Living (Mahoney ja Barthel 1965)

* GDS-15: Geriatric Depression Scale (Yesavage ym. 1983)

* MNA-testi: Mini-Nutritional Assessment (Guigoz ym.1994)

* 15-D mittari: (Sintonen ja Pekurinen 1989)

Vertailuryhmän terveydentila ja toimintakyky kartoitettiin samoin menetelmin kuin interventio-ryhmänkin, mutta HHS-tutkimuksen lääkäri ei tutkinut heitä, eikä heihin kohdistunut HHS-tutkimuksen geriatriseen arviointiin perustuvia toimenpiteitä. Mikäli tutkimushoitaja havaitsi vertailuryhmään kuuluneella tutkittavalla välitöntä hoitoa mahdollisesti vaativia ongelmia, hänet ohjattiin asianmukaiseen jatkohoitoon.

HHS-tutkimus päättyi vuoden 2007 lopussa, mutta tutkimusväestön lääkkeiden käyttöä (Kelan reseptirekisteri), sairaalahoitoa (hoitoilmoitusrekisteri) ja kuolleisuutta (tilastokeskuksen kuolleisuusrekisteri) seurataan vuoden 2012 loppuun saakka.

3.2 TUTKIMUSVÄESTÖ

Iäkkäillä vältettävät lääkkeet -osatutkimukseen (kappale 4.2) otettiin kaikki tutkimushoitajan haastatteluun vuonna 2006 osallistuneet henkilöt, joilla oli käytössä vähintään yksi lääke. Tutkimuksen ulkopuolelle jäi siten kaksi henkilöä, joilla ei ollut käytössä yhtään lääkettä. Osatutkimus käsitti 655 henkilöä, joista interventioryhmään kuului 339 (52 %) ja vertailuryhmään 316 (48 %). Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön yhteyttä liikunta- ja toimintakykyyn tutkittiin ainoastaan kotona asuvilla (n = 587). Laitoshoidossa asuvista kolmella neljästä toimintakyky oli heikentynyt niin merkittävästi, että liikunta- ja toimintakykytestejä ei heillä pystytty tekemään. Näin ollen laitoksissa asuvat jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset -osatutkimukseen (kappale 4.3) otettiin kaikki tutkimushoitajan haastatteluun vuonna 2006 osallistuneet henkilöt, joilla oli käytössä vähintään kaksi lääkettä. Tutkimuksen ulkopuolelle jäi siten kaksi henkilöä, joilla ei ollut käytössä lääkkeitä ja 16 henkilöä, joilla oli käytössä ainoastaan yksi lääke. Osatutkimus käsitti 639 henkilöä, joista interventioryhmään kuului 329 (52 %) ja vertailuryhmään 310 (48 %). Yhteisvaikutusten vaikutusta toiminta- ja liikuntakykyyn tutkittiin iäkkäillä vältettävät lääkkeet -osatutkimuksen tapaan ainoastaan kotona asuvilla (n = 572).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset tutkimuksen ulkopuolelle jäi 18 henkilöä (3 %), joista 10 (56 %) kuului interventio- ja 8 (44 %) vertailuryhmään. Naisia heistä oli 12 (67 %). Ulkopuolelle jääneiden keski-ikä oli 81,7 vuotta. Yksi tutkimuksen ulkopuolelle jääneistä asui laitoshoidossa. Tutkimuksen ulkopuolelle jääneistä 9:llä ei ollut yhtään, 7:llä oli yksi ja 2:lla kaksi FCI-pistettä. Oman terveydentilansa hyväksi koki 13 (72 %), kohtalaiseksi 3 (17 %) ja huonoksi 1 (6 %).

Fysioterapeutin tutkimuksia (taulukko 15) ei tehty 42:lle kotona asuvalle vuonna 2006. Heistä 39:lla oli fysioterapeutin tai tutkittavan itsensä mielestä liian heikko fyysinen tai psyykinen toimintakyky testien suorittamiseen. Kaksi henkilöä kuoli hoitajien ja fysioterapeutin tutkimusten välillä ja yksi unohdettiin kutsua fysioterapeutin tutkimukseen. Kaikki edellä mainitut tutkimukseen osallistumattomat henkilöt, lukuun ottamatta kahta tutkimusten välillä kuollutta sekä yhtä testeihin kutsumatonta henkilöä, luokiteltiin fysioterapeutin testeissä huonoimmin suoriutuneiden luokkaan.

3.3 LÄÄKITYSTIEDON KERÄÄMINEN

Tutkimushoitajat selvittivät tutkimusväestön lääkitystiedot haastatteluiden, lääkemääräysten, käytössä olleiden lääkepakkausten sekä terveyskeskusten, hoivakotien, sairaaloiden ja yksityisten lääkäreiden antamien lääkitystietojen avulla. Tiedot kerättiin sekä säännöllisesti että tarvittaessa käytetyistä lääkärin määräämistä lääkkeistä ja apteekista ostetuista itsehoitovalmisteista. Haastattelussa selvitettiin myös säännöllisessä käytössä olevien vitamiini- ja hivenainevalmisteiden sekä luontaistuotteiden käyttö. Tässä tutkimuksessa ei huomioitu luontaistuotteiden käyttöä. Säännölliseksi käytöksi määriteltiin päivittäin, useita kertoja viikossa tai muuten säännöllisin välein tapahtuva lääkkeiden ottaminen. Tarvittaviin lääkkeisiin sisältyy viimeisen kahden viikon aikana epäsäännöllisesti käytetyt valmisteet. Tutkimuslomakkeeseen merkittiin valmisteista nimi, vahvuus, annos, ottoaika ja tutkittavan ilmoittama käyttötarkoitus.

Lääkkeiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ja haitallisia oireita selvitettiin tutkimushoitajien tekemissä haastatteluissa. Mahdollisia lääkitysongelmia kartoitettiin haastattelulomakkeessa olleiden seitsemän kysymyksen avulla: 1) onko tutkittavalla omasta mielestä liian paljon lääkkeitä, 2) onko hän yrittänyt vähentää lääkitystä, 3) ovatko lääkkeet hankalia ottaa, 4) lääkemuodon sopimattomuus; jauhaminen, liettäminen tai piilottaminen ruokiin, 5) onko hänellä ollut haittavaikutuksia, 6) onko lääkkeitä jouduttu vaihtamaan tai lopettamaan haittavaikutuksien vuoksi, 7) onko lääkkeiden ostaminen ollut vaikeaa korkean hinnan vuoksi. Lisäksi tiedusteltiin lyhytvaikutteisten nitraattien käyttötiheyttä.

Lääkkeiden mahdollisesti aiheuttamat oireet selvitettiin normaalissa potilaan ja hoitajan välisessä hoitotilanteessa. Oireet ovat tutkittavan itsensä kokemia, omaisen havaintoja tai hoitajan raportoimia. Lisätietoa lääkityksen mahdollisista aiheuttamista oireista saatiin myös toimintakykyä käsitelleistä haastattelulomakkeen kysymyksistä, ortostaattisesta kokeesta ja tutkimushoitajan kuvauksesta potilaan yleisvoinnista tutkimushetkellä. Lääkärin havaitsemia haittavaikutuksia ei pystytty huomioimaan tutkimuksessa, sillä lääkärin tekemä kliininen tutkimus tehtiin HHS-tutkimuksessa ainoastaan interventioryhmälle. Verenvuotovaaraa lisäävien lääkeyhdistelmien käytön yhteydessä tärkeää tietoa saatiin myös laboratoriotuloksista. KYS-laboratoriokeskuksen veren hemoglobiinin viitearvot olivat vuonna 2006 naisilla 117–155 g/l ja miehillä 134–167 g/l (KYS-laboratoriokeskus 2005).

3.4 LÄÄKITYKSEN ARVIOINTI

Tämän väitöskirjan osatutkimukset käsittelevät lääkitysten arviointien tuloksia poikkileikkausasetelmassa vuonna 2006. Ainoastaan iäkkäillä vältettävien lääkkeiden ja yhteisvaikutusten yhteyttä kuolleisuuteen seurattiin pitkittäisasetelmassa vuoden 2008 loppuun. Tein kaikille HHS-tutkimukseen vuonna 2006 osallistuneille lääkityksen arvioinnit. Kaiken kaikkiaan lääkityksenarviointeja oli 657 kappaletta, joista 339 (52 %) kuului interventioryhmään ja 318 (48 %) vertailuryhmään. Yhteen arviointiin kului aikaa keskimäärin puoli tuntia ja niistä lähetettiin yhteenvetoraportit tutkijalääkärille. Lääkärit tekivät muutoksia noin 15 %:lle interventioryhmään kuuluneista provisorin tekemän lääkityksen arvioinnin seurauksena.

Arvioin interventioryhmäläisten lääkityksen tammi-lokakuussa 2006 ja vertailuryhmäläisten loka-marraskuussa 2007. Tein arvioinnit tutkimushoitajien lähettämien kirjallisten materiaalien avulla (lääkitystiedot, lääkitysongelmat, aiemmat hoitokertomukset, laboratorioarvot, toimintakykytestit, tutkimushoitajan raporttoima kuvaus yleisvoinnista) näkemättä tutkittavaa henkilöä.

Lääkityksen arviointi suoritettiin kaikille tutkittaville samaa arviointikäytäntöä noudattaen. Siihen otettiin mukaan säännöllisessä käytössä olevien lääkkeiden, vitamiinien ja hivenaineiden lisäksi tarvittaessa käytetyt lääkkeet. Arviointeja varten tehtiin lomake, johon havainnot kirjattiin (liite 1). Arviointilomake suunniteltiin lääkehoidon kokonaisarviointikoulutuksessa saatujen tietojen ja kokemusten perusteella. Siinä oli neljä osa-aluetta: yleisarvio, yhteisvaikutus, haittavaikutus ja muuta lääkityksessä huomioitavaa. Arviointilomakkeessa oli yhteensä 21 kohtaa. Lomaketta testattiin 30 ensimmäisellä arvioinnilla, jotka ovat mukana tutkimuksessa. Sitä muutettiin testauksen jälkeen ainoastaan ulkoasullisesti.

Lääkityksen arvioinnissa apuvälineinä käytettiin yhteisvaikutusten ja päällekkäisyyksien tarkastelussa Lexi-Interact-tietokantaa, haittavaikutusten tarkastelussa Micromedex- sekä Myelers' Side Effects of Drugs -tietokantoja ja lääkkeiden hinnoissa KELA:n tietokantaa. Lääkityksen perustiedoissa, kuten annosten, hoitoaikojen, ottoaikojen ja käyttötarkoitusten tarkastelussa käytettiin Terveysportin Pharmaca Fennicaa.

Yhteen lääkitysarviointiin varattiin aikaa noin 30 minuuttia. Arvioinneista lähetettiin yhteenvetoraportit tutkijalääkärille.

3.4.1 Iäkkäillä vältettävät lääkkeet

Iäkkäiden lääkityksen tietokannan valmistelu aloitettiin Lääkehoidon kehittämiskeskuksen (Rohto) asettamassa työryhmässä vuonna 2008 (Hartikainen ja Ahonen 2011). Tietokanta valmistui yhteistyönä lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa elokuussa 2010. Hankkeessa kehitettiin suomalainen iäkkäiden lääkityksen tietokanta tukemaan 75 vuotta täyttäneiden lääkehoitoa koskevaa kliinistä päätöksentekoa sekä parantamaan ikääntyneiden lääkehoidon rationaalisuutta ja lääkitysturvallisuutta perusterveydenhuollossa. Tietokantaa valmistelleeseen ryhmään kuuluivat professorit Sirpa Hartikainen (puheenjohtaja), Ismo Räihä, Timo Strandberg ja Risto Huupponen, dosentti Jouko Laurila, lääketieteen tohtorit Jukkapekka Jousimaa, Maaria Seppälä ja Tiina Varis sekä proviisorit Jouni Ahonen ja Carita Lindén-Lahti.

Tietokannassa arvioidaan 350 lääkeainetta. Siihen otettiin Kuopion yliopiston Leppä-Gerho-tutkimuksen ja HHS-tutkimuksen sekä kansallisen reseptirekisterin perusteella 75 vuotta täyttäneillä yleisimmin käytössä olleet lääkeaineet. Niiden lisäksi tietokantaan otettiin mukaan harvemmin käytössä olleita aiemmissa kriteeristöissä iäkkäillä vältettäviksi luokiteltuja lääkeaineita (Fick ym. 2003, Socialstyrelsen 2003, Laroche ym. 2007). Lääkeaineet luokiteltiin asiantuntijakokouksissa konsensusperiaatteella A-, B-, C-, D-vakavuusluokkiin käytössä olleen tutkimustiedon ja kliinisen kokemuksen perusteella (taulukko 16).

Tässä tutkimuksessa iäkkäillä vältettäviksi lääkkeiksi luokiteltiin iäkkäiden lääkityksen tietokannan D-vakavuusluokkaan kuuluvat 91 lääkeainetta. Vältettävien lääkkeiden mahdollisesti aiheuttamiksi oireiksi tulkittiin tietokannan kommenttitekstissä mainitut oireet tai niihin suoraan yhdistettävissä olevat oireet. Antikolinergisen ominaisuuden omaaviksi valmisteiksi tai pitkävaikutteisiksi bentsodiatsepiineiksi tulkittiin niin ikään tietokannan D-vakavuusluokan ilmoittamat valmisteet. Asetyyylisalisyylihapon (ATC: N02BA01 ja N02BA51) kohdalla iäkkäillä vältettäviksi tulkittiin ≥ 500 mg vuorokausiannos, sillä tätä suuremmilla annoksilla haittavaikutukset yleistyvät. Amitriptyliinin ja nortriptyliinin kohdalla iäkkäillä vältettäviksi käytöksi määritettiin muu kuin kivun hoito. Pieniannoksinen trisyklinen masennuslääkitys on käyttökelpoinen vaihtoehto myös iäkkäillä hermostoperäisen kivun hoidossa.

Vuonna 2006 Suomessa ei ollut käytössä kansallista iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden kriteeristöä. Kuopion kaupungin perusterveydenhuollossa tai

HHS -tutkimuksessa ei myöskään ollut järjestelmällisessä käytössä mitään iäkkäillä vältettävien lääkkeiden kriteeristöä. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö selvitettiin HHS-tutkimukseen osallistuneilla syyskuussa 2010, heti kansallisen iäkkäiden lääkityksen tietokannan valmistuttua.

Taulukko 16. Iäkkäiden lääkityksen tietokannan vakavuusluokitukset ja kommenttitekstit.

Vakavuusluokka	Kommenttiteksti
A-luokka	Sopii iäkkäille. Lääkeainetta voidaan käyttää kuten nuoremmillakin. Ikääntymismuutokset eivät aiheuta muutoksia lääkeannokseen tai ottotiheyteen eikä haittavaikutusprofiili poikkea nuoremmista.
B-luokka	Tutkimusnäyttö, käyttökokemus tai teho on vähäistä 75 vuotta täyttäneillä.
C-luokka	Soveltuu varauksin iäkkäille. Lääkeainetta voidaan käyttää iäkkäillä, mutta lääkeannosta joudutaan joko pienentämään tai ottotiheyttä harventamaan jo lievän tai kohtalaisen munuaistoiminnan heikkenemisen tai merkittävän haitta- tai yhteisvaikutusriskin seurauksena.
D-luokka	Vältä käyttöä iäkkäillä. Käyttö on mahdollista erityistapauksissa tai kertaluonteisesti. Ikääntymismuutosten seurauksena iäkkäät altistuvat lääkeaineen haitalliselle tai vaaralliselle vasteelle. Haittavaikutusriski ylittää tavallisesti hoidosta saatavan kliinisen hyödyn.

3.4.2 Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Proviisorin tekemässä yhteisvaikutusten selvityksessä käytettiin apuna amerikkalaisen Lexi-Comp yrityksen Lexi-Interact- tietokantaa. Tietokannan sensitiivisyys ja spesifisyys on todettu tutkimuksissa hyväksi (Vonbach ym. 2008, Reis ja Cassiani ym. 2010). Se antaa tarkasti jäsennellyn kuvauksen eri lääkeaineiden välisistä yhteisvaikutuksista. Lisäksi siinä huomioidaan terapiaryhmien sisäisiä yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutusten vakavuusluokka ilmaistaan kirjaimilla A, B, C, D ja X (taulukko 17). Lisäksi tietokanta luokittelee interaktioiden alkamisnopeuden kolmella ja tiedon luotettavuuden neljällä asteikolla.

Taulukko 17. Lexi-Interact-yhteisvaikutustietokannan vakavuusluokitukset ja niiden merkitys.

Vakavuusluokka	Merkitys
A	Ei yhteisvaikutusta.
B	Kuvattu yhteisvaikutuksia, mutta niillä ei ole kliinistä merkitystä tai ne ovat vähäisiä.
C	Kuvattu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, mutta lääkkeitä voidaan käyttää samanaikaisesti vastetta ja potilaan vointia seuraten. Lääkeannosta saatetaan joutua muuttamaan yhteiskäytön aikana.
D	Kuvattu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia tai tehotonta lääkettä. Yhteiskäytön aikana vastetta sekä potilaan vointia on seurattava. Annosta joudutaan usein muuttamaan. Lääkkeen vaihtamista paremmin yhteensopivaksi suositellaan.
X	Vältä yhteiskäyttöä.

Tässä tutkimuksessa kaikki Lexi-Interact-tietokannan ilmoittamat X- ja D-luokan yhteisvaikutukset tulkittiin potentiaalisesti kliinisesti merkittäviksi. C-vakavuusluokan yhteisvaikutuksissa havaitulle oireille etsittiin mahdollista syytä interaktioista. Tutkimukseen otettiin mukaan ainoastaan ne C-vakavuusluokan yhteisvaikutukset, joilla mahdollinen oireyhteys löytyi. Tutkimusasetelman tärkeänä etuna pidettiin tiivistetyn kliinisesti tärkeän tiedon tuottamista iäkkäiden interaktioista. Sen avulla oli myös mahdollista löytää useissa tutkimuksissa selvittämättä jäävät iäkkäillä tärkeät C-vakavuusluokkaan luokitellut farmakodynaamiset yhteisvaikutukset. Tässä tutkimuksessa ei huomioitu lääke-sairausyhteisvaikutuksia, kuten antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden käyttöä ahdaskulmaglaukoomaa, dementiaa, ummetusta tai eturauhasen liikakasvua sairastavilla (McLeod ym. 1997, Fick ym. 2003, Gallagher ym. 2007a).

Imeytymisvaiheen yhteisvaikutusten kohdalla samanaikainen lääkkeiden ottaminen määriteltiin Lexi-Interact-tietokannan mukaisesti. Lääkkeet tulkittiin samanaikaisesti otetuksi, mikäli ne otettiin kahden tunnin sisällä toisistaan. Farmakokineettiset yhteisvaikutukset tutkittiin lääkepareina ja farmakodynaamiset myös useamman lääkkeen yhdistelmänä. Farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ainoastaan imeytymisvaiheen yhteisvaikutuksia tutkittiin useamman kuin kahden lääkkeen yhdistelminä.

Useamman lääkkeen yhdistelmät luokiteltiin vakavimman yhteisvaikuttavan lääkeparin vakavuusluokkaan.

Tutkimuksessa havaitut yhteisvaikutukset kirjattiin lääkityksen arviointilomakkeeseen eriteltyinä farmakokineettisiin- ja farmadynaamisiin yhteisvaikutuksiin. Lisäksi lomakkeeseen kirjattiin niiden mahdollinen yhteys tutkittavalla havaittuun oireeseen. Yhteisvaikutuksen mahdollisesti aiheuttamaksi oireeksi tulkittiin Lexi-Interact-tietokannan ilmoittamat oireet.

Vuonna 2006 Kuopion kaupungin perusterveydenhuollossa tai HHS-tutkimuksessa ei ollut systemaattisessa käytössä yhteisvaikutustietokantoja.

3.5 TILASTOLLISET MENETELMÄT

Tutkimuksen tulokset ilmoitetaan lukumäärinä (n) ja keskilukuina (keskiarvo, mediaani ja moodi). Keskiarvojen yhteydessä hajontalukuina käytetään keskihajontaa (SD) ja vaihteluväliä. Mediaanien yhteydessä hajontalukuna käytetään kvartiilipoikkeamaa ja vaihteluväliä. Tulosten tilastollinen merkitsevyys tulkitaan Pearsonin χ^2 -testin, Mann-Whitneyn U-testin tai Kruskal-Wallis testin perusteella saaduista p-arvoista. Normaalijakauman selvittämisessä käytetään Kolmogorov-Smirnov-testiä. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden yhteyttä kuolleisuuteen selvitetään Kaplan-Meyerin elossaoloanalyysillä ja tuloksen tilastollista merkitsevyyttä tulkitaan LogRankin p-arvon avulla.

Iäkkäillä vältettäviin lääkkeisiin tai yhteisvaikutuksiin yhteydessä olevia muuttujia tutkittiin kolmevaiheisella menetelmällä. Ensimmäisessä vaiheessa iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneitä tai yhteisvaikutukselle altistuneita verrattiin ei-käyttäjiin ja ei-altistuneisiin. Tämän jälkeen kaikki selittävät muuttujat tutkittiin vakioimattomalla binaarisella logistisella regressiolla. Lopuksi regressioanalyysin tulokset vakioitiin aiemmissä tutkimuksissa tärkeiksi osoittautuneilla vakiointitekijöillä eli iällä, sukupuolella ja lääkemäärällä (Johnell ym. 2007, Landi ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Cahir ym. 2010). Aiemmista tutkimuksista poiketen vakioinneissa käytettiin myös sairauksien määrää kuvaavaa FCI:ä. Regressioanalyysin tulokset ilmoitetaan kerroinsuhteina (OR) ja tilastollinen merkitsevyys tulkitaan luottamusvälin (LV) tai p-arvon avulla.

Iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden tai yhteisvaikutusten yhteyttä liikunta-, lihasvoima- ja toimintakykyä mittaviin testeihin tutkittiin niin ikään kolmiportaisella menetelmällä. Ensimmäisessä vaiheessa iäkkäillä vältettäviä

lääkkeitä käyttäneiden tai yhteisvaikutuksille altistuneiden liikunta- ja toimintakykytestien tuloksia verrattiin ei-käyttäneisiin ja ei-altistuneisiin. Lihaskäyttötestien fyysisten toimintakykytestien tulokset (10 metrin kävelytesti, TUG, käsien puristusvoima, Bergin tasapainotesti) olivat vahvasti yhteydessä tutkittavan ikään ja sukupuoleen. Tämän vuoksi niiden tulokset jouduttiin luokittelemaan iän ja sukupuolen mukaan tertiiliryhmiin. Lopuksi kaikkien kuuden ryhmän (miehet 77–79, 80–84 ja ≥ 85 vuotta, naiset 77–79, 80–84 ja ≥ 85 vuotta) tertiileistä muodostettiin yksi kolmeluokkainen muuttuja, jossa heikoimmin testeissä suoriutunut kolmannes sai arvon huono, keskimäinen arvon kohtalainen ja parhaiten suoriutunut arvon hyvä. Tämän jälkeen iäkkäillä vältettävien lääkkeiden tai yhteisvaikutuksien yhteys toimintakykytestien tuloksiin tutkittiin vakioimattomalla binaarisella logistisella regressiolla. Lopuksi regressioanalyysin tulokset vakioitiin lääkemäärällä ja toiminnallisella sairausindeksillä.

Tutkimuksen tiedot on tallennettu ja analysoitu SPSS 14 (SPSS Inc., Chicago, IL) -ohjelmalla.

4 Tulokset

4.1 TUTKIMUSVÄESTÖN PERUSTIEDOT

4.1.1 Iäkkäillä vältettävät lääkkeet -osatutkimus

Tutkimukseen osallistui 655 henkilöä (taulukko 18). Tutkimusväestön keski-ikä oli 82,6 vuotta (SD = 4,6; vaihteluväli 77–101), ja naisia heistä oli 460 (70 %). Kotona asuvia oli 587 (90 %), joista kotihoitoa sai 139 (24 %). Alipainoisia tai lievästi alipainoisia (BMI < 24) oli 174 (27 %) ja ylipainoisia (BMI ≥ 30) oli 129 (20 %). Tutkimusväestön painoindeksin keskiarvo oli 26,7 (SD = 4,5; vaihteluväli 16–47). Tutkimusväestön FCI keskiarvo oli 2,8 (SD = 1,8; vaihteluväli 0–9). Yleisimmin esiintyneet sairaudet olivat verenpainetauti 410 (63 %), sepelvaltimotauti 314 (48 %), dementia 152 (23 %) ja sydämen vajaatoiminta 151 (23 %) henkilöllä.

Päivittäistä välineellistä toimintakykyä määrittävän IADL-testin keskiarvo oli 5,5 (SD = 2,8; vaihteluväli 0–8). Lihasvoimaa kuvastavan 5 kertaa tuolilta ylösnousutestin hyväksytysti suoritti 472 (72 %). Liikuntakykyä ja lihasvoimaa mittaavasta 400 metrin yhtäjaksoisesta kävelystä koki itsenäisesti suoriutuvansa 540 (82 %). Kognitiiviset kyvyt olivat heikentyneet (MMSE < 25) 183 (28 %) henkilöllä. MMSE-testin keskiarvo oli 23,9 (SD = 7,9; vaihteluväli 0–30). Terveystilansa hyväksi koki joka toinen tutkimukseen osallistuneista.

Taulukko 18. Perustietoja tutkimusväestöstä.

	Yhteensä n (%)	Interventio- ryhmä n (%)	Vertailu- ryhmä n (%)	p-arvo*
Yhteensä	655 (100)	339 (52)	316 (48)	-
Ikäryhmä				
77–79	203 (31)	105 (31)	98 (31)	0,17
80–84	255 (39)	142 (42)	113 (36)	
≥ 85	197 (30)	92 (27)	105 (33)	
Sukupuoli				
Mies	195 (30)	96 (28)	99 (31)	0,40
Nainen	460 (70)	243 (72)	217 (69)	
Asuinpaikka				
Koti	587 (90)	305 (90)	282 (89)	0,76
Laitos	68 (10)	34 (10)	34 (11)	
Kotihoito (n=587)				
Ei	446 (76)	228 (75)	218 (78)	0,38
Kyllä	139 (24)	77 (25)	62 (22)	
<i>Tietoa ei saatavilla</i>	2	-	2	
Painoindeksi				
≥ 30	129 (20)	74 (22)	55 (18)	0,23
24–29	334 (52)	168 (51)	166 (54)	
20–23	145 (23)	78 (24)	67 (22)	
≤ 19	29 (5)	11 (3)	18 (6)	
<i>Tietoa ei saatavilla</i>	18	8	10	
MMSE-testi				
30–25	472 (72)	253 (75)	219 (69)	0,31
24–18	84 (13)	40 (12)	44 (14)	
≤ 17	99 (15)	46 (14)	53 (17)	
IADL-testi				
7–8	334 (51)	183 (54)	151 (48)	0,11
0–6	321 (49)	156 (46)	165 (52)	
Tuolilta ylösnousu 5 kertaa				
Ei	180 (28)	84 (25)	96 (30)	0,11
Kyllä	472 (72)	253 (75)	219 (70)	
<i>Tietoa ei saatavilla</i>	3	2	1	
Kykenee 400 metrin kävelyyn				
Ei	115 (18)	43 (13)	72 (23)	0,001
Kyllä	540 (82)	296 (87)	244 (77)	
Lääkemäärä				
1–5	218 (33)	100 (30)	118 (37)	0,04
6–9	245 (37)	127 (38)	118 (37)	
≥ 10	192 (29)	112 (33)	80 (25)	
FCI				
0–1	172 (27)	80 (24)	92 (30)	0,20
2–3	258 (40)	137 (41)	121 (39)	
≥ 4	213 (33)	118 (35)	95 (31)	
<i>Tietoa ei saatavilla</i>	12	4	8	

Taulukko 18. jatkuu

Taulukko 18. jatkuu

	Yhteensä n (%)	Interventio- ryhmä n (%)	Vertailu- ryhmä n (%)	p-arvo*
Sairaudet				
Dementia (DSM-IV [#])	153 (23)	85 (25)	68 (22)	0,28
Diabetes	135 (21)	65 (19)	70 (22)	0,35
Parkinsonin tauti	10 (2)	6 (2)	4 (1)	0,60
Syöpä (aiempi/nykyinen)	134 (21)	53 (16)	81 (26)	0,002
Eteisvärinä	93 (14)	47 (14)	46 (15)	0,80
Sepelvaltimotauti	314 (48)	156 (46)	158 (50)	0,31
Sydämen vajaatoiminta	151 (23)	89 (26)	62 (20)	0,04
Verenpainetauti	410 (63)	201 (60)	209 (66)	0,07
Koettu terveydentila				
Hyvä	320 (51)	187 (57)	133 (45)	0,004
Kohtalainen	220 (35)	107 (32)	113 (38)	
Huono	89 (14)	36 (11)	53 (18)	
Tietoa ei saatavilla	26	9	17	

[#] DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association 1994).

* Pearsonin χ^2 -testi

4.1.2 Yhteisvaikutukset -osatutkimus

Tutkimukseen osallistui 639 henkilöä. Tutkimusväestön keski-ikä oli 82,7 vuotta (SD = 4,6; vaihteluväli 77–101) ja naisia heistä oli 449 (70 %). Kotona asuvia oli 572 (90 %). Lyhyt katoanalyysi yhteisvaikutustutkimuksen ulkopuolelle jääneistä korkeintaan yhtä lääkettä käyttäneistä on kappaleessa 3.2.

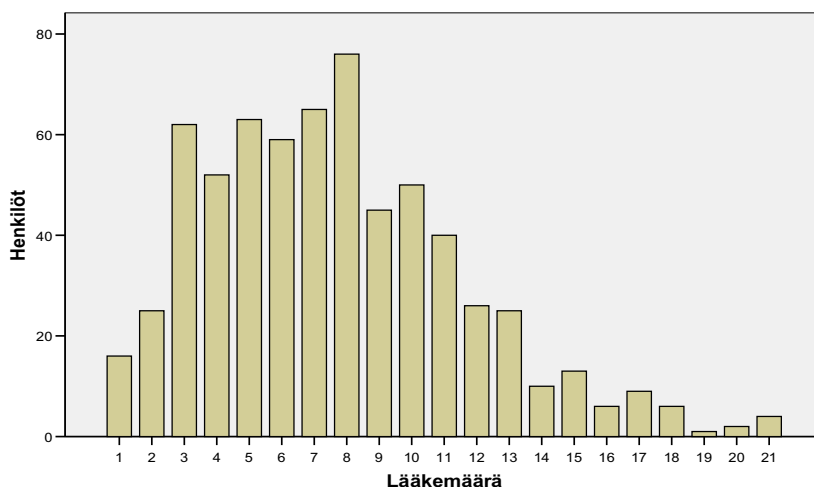
4.2 IÄKKÄILLÄ VÄLTETTÄVÄT LÄÄKKEET

4.2.1 Lääkkeiden käyttö

Iäkkäillä vältettävät lääkkeet -tutkimuksessa tutkimusväestöllä oli käytössä keskimäärin 7,7 lääkettä (kuvio 3, SD = 4,0; moodi 8 ja mediaani 7, vaihteluväli 1–21). Säännöllisessä käytössä oli keskimäärin 5,7 (SD = 3,1; vaihteluväli 0–18) ja tarvittaessa 1,7 (SD = 1,5; vaihteluväli 0–8) lääkeainetta henkilöä kohden. Vitamiineja ja hivenaineita oli lisäksi säännöllisessä käytössä keskimäärin 0,3 (SD = 0,7; vaihteluväli 0–5) henkilöä kohden. Tutkimusväestöllä oli yhteensä 5 008 lääkettä, joista 3 746 (75 %) oli säännöllisessä ja 1 047 (21 %) tarvittaessa käytössä. Kokonaislääkemäärästä 215 (4 %) oli itsehoitovalmisteena säännöllisesti käytettyjä vitamiini- ja hivenainevalmisteita.

Lääkkeiden käyttö oli yleisempää iän lisääntyessä. 77–79 vuotta täyttäneillä oli käytössä keskimäärin 6,9 (SD = 3,6), 80–84-vuotiailla 7,6 (SD = 4,1) ja 85 vuotta täyttäneillä 8,5 (SD = 4,1) lääkettä. 77–79-vuotiaiden ja vähintään 85-vuotiaiden välillä ero käytössä olleiden lääkkeiden määrässä oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$).

Naiset käyttivät keskimäärin 1,5 lääkettä miehiä enemmän, laitoksessa asuvat 2 lääkettä kotona asuvia enemmän ja kotihoitoa saavat keskimäärin 3 lääkettä enemmän kuin ilman kotihoitoa asuvat. Kaikki edellä mainitut erot olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,001$). Henkilöt, joilla oli alentunut kognitio (MMSE < 17) oli 3 lääkettä enemmän kuin hyvän kognition omaavilla (MMSE \leq 25). Vastaavasti huonontuneen toimintakyvyn (IADL \leq 6) omaavilla oli 2 lääkettä enemmän kuin hyvän toimintakyvyn omaavilla (IADL 7–8). Myös nämä erot olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,001$).



Kuvio 3. Tutkimusväestön (n = 655) lääkemäärien jakaantuminen.

4.2.2 Iäkkäiden lääkityksen tietokanta

Iäkkäiden lääkityksen tietokanta tunnisti kaikista tutkimukseen osallistuneiden käytössä olleista lääkkeistä 4 530 (91 %). Säännöllisesti käytetyistä valmisteista se tunnisti 3 514 (94 %) ja tarvittaessa otettavista 991 (95 %) (taulukko 19). Itsehoitovalmisteina ostetuista vitamiini- ja hivenainevalmisteista tietokanta tunnisti 25 (12 %). Kaikista tietokannan tunnistamista valmisteista A-vakavuusluokkaan kuului 2 443 (54 %), B-vakavuusluokkaan 25 (1 %), C-

vakavuusluokkaan 1 843 (41 %) ja D-vakavuusluokkaan 219 (5 %). Yleisin A-vakavuusluokan lääkeaine oli isosorbididinitraatti, C-vakavuusluokan pieniannos asetyylisalisyylihappo (≤ 100 mg/vrk) ja D-vakavuusluokan natriumpikosulfaatti (taulukko 20). B-vakavuusluokan lääkeaineista käytössä oli ainoastaan glukosamiini ja valeriaana.

Taulukko 19. Iäkkäiden lääkityksen tietokannan havaitsemien säännöllisesti tai tarvittaessa käytettyjen lääkeaineiden ja säännöllisesti käytettyjen vitamiinien sekä hivenaineiden määrät.

Luokitus	Kaikki n (%)	Säännölliset n (%)	Tarvittavat n (%)	Vitamiinit ja hivenaineet n (%)
A	2443 (49)	1861 (50)	557 (53)	25 (12)
B	25 (0,5)	19 (1)	6 (1)	-
C	1843 (37)	1499 (40)	344 (34)	-
D	219 (4)	135 (4)	84 (8)	-
Luokittelematon	478 (10)	232 (6)	56 (5)	190 (88)
Yhteensä	5008 (100)	3746 (100)	1047 (100)	215 (100)

Taulukko 20. Iäkkäiden lääkityksen tietokannan havaitsemat viisi yleisimmin käytössä ollutta lääkeainetta vakavuusluokittain.

A-luokka (n)	B-luokka (n)	C-luokka (n)	D-luokka (n)
Isosorbididinitraatti (220)	Glukosamiini (24)	Pieniannos ASA (320)	Natriumpikosulfaatti (17)
Furosemiidi (160)	Valeriaana (1)	Oksatsepaami (111)	Diltiatseemi (14)
Bisoprololi (156)	-	Tsopikloni (102)	ASA ≥ 500 mg/vrk (13)
Kalsium - D-vitamiini (148)	-	Varfariini (105)	Kiniini-meprobamaatti (13)
Metoprololi (127)	-	Enalapriili (63)	Diatsepaami (13)

Iäkkäiden lääkityksen tietokannan ulkopuolelle jääneistä ”luokittelemattomista” lääkeaineista eniten säännöllisessä käytössä oli B₁₂-vitamiini-injektiota (n = 53), glaukoomasilmätippoja (n = 40), silmien kostutusvalmisteita (n = 19) ja suolistotulehduksen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (n = 12). Tarvittaessa

käytössä olleista lääkkeistä tietokannan ulkopuolelle jäi eniten silmien kostutusvalmisteita (n = 14), kortikosteroidia sisältäviä voiteita (n = 13) ja pehmentäviä sekä kostuttavia voiteita (n = 6). Vitamiineista luokittelun ulkopuolelle jäivät vitamiinien yhdistelmä- (n = 91), magnesium- (n = 39), B-vitamiiniyhdistelmä- (n = 19), kalsium- (n = 19) ja C-vitamiinivalmisteet (n = 14). Edellä mainituissa 12 valmisteryhmässä oli yhteensä 339 (7 %) kaikista tutkimuksessa käytössä olleista lääkkeistä.

4.2.3 Esiintyvyys lääkeaineittain tai -ryhmittäin

Tutkimuksessa löydettiin siis 219 iäkkäiden lääkityksen tietokannan D-vakavuusluokkaan luokiteltua välttävää lääkettä. Eri vältettäviä lääkeaineita oli käytössä yhteensä 48 kappaletta. Niistä kymmenen yleisimmin käytössä ollutta kattoi yli puolet vältettävien lääkkeiden kokonaiskäytöstä (taulukko 21). Yleisimmät vältettävät lääkeaineet olivat natriumpikosulfaatti (n = 17), diltiatseemi (n = 14), asetyylisalisyylihappo ≥ 500 mg/vrk (n = 13), diatsepaami (n = 13) ja kiniini-meprobamaatti yhdistelmävalmiste (n = 13).

Kaikista vältettävistä lääkkeistä antikolinergisen vaikutuksen omaavia valmisteita oli 63 (29 %). Niistä virtsatie spasmolyyttejä oli 20, trisyklisiä masennuslääkkeitä tai niiden yhdistelmävalmisteita 13, ensimmäisen polven antihistamiinia 8 ja pitofenoni-metamitsolin yhdistelmävalmistetta 8. Antikolinergisen vaikutuksen omaavista lääkeaineista eniten käytettiin amitriptyliinia (n = 11) ja tolterodiinia (n = 9). Pitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja oli käytössä 24 kappaletta eli 11 % kaikista vältettävistä lääkeaineista. Niistä diatsepaamia oli 13, klooridiatsepoksidia 9 ja nitratsepaamia 2 lääkevalmisteessa.

Taulukko 21. Kaikista käytössä olleista iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä (n = 219) kymmenen yleisintä lääkeainetta, mahdollinen ongelma ja käytön yleisyys.

Lääkeaine	Mahdollinen ongelma	n (%)
Natriumpikosulfaatti	Pitkäaikainen säännöllinen käyttö voi johtaa suolen atoniaan.	17 (8)
Diltiatseemi	Iäkkäillä eteisvärinän syynä tavallisesti sepelvaltimosairaus tai sydämen vajaatoiminta, jolloin kardioselektiiviset kalsiuminsalpaajat sopivat heille nuorempia huonommin.	14 (6)
Asetyyylisalisyylihappo (≥ 500 mg annos)	Lisää yleistä verenvuotoriskiä.	13 (6)
Kiniini-meprobamaatti yhdistelmävalmiste	Aiheuttaa mm. riippuvuutta, väsymystä ja sydämen rytmihäiriöitä.	13 (6)
Diatsepaami	Pitkävaikutteinen betsodiatsepiini, joka aiheuttaa riippuvuutta, väsymystä ja altistaa kaatumisille.	13 (6)
Amitriptyliini tai sen yhdistelmävalmiste	Antikolinergiset ja sedatiiviset haitat merkittäviä.	11 (5)
Glibenklamidi	Pitkävaikutteisoin markkinoillamme oleva sulfonyyliurea, jolla pitkittyneen hypoglykemian riski on huomattava.	10 (5)
Tolterodiini	Antikolinergiset haittavaikutukset merkittäviä.	10 (5)
Teofylliini	Kapea terapeutinen leveys ja haittavaikutuksia voi esiintyä jo hoitoalueella.	10 (5)
Klooridiatsepoksidi tai sen yhdistelmävalmiste	Pitkävaikutteinen betsodiatsepiini, joka aiheuttaa riippuvuutta, väsymystä ja altistaa kaatumisille.	9 (4)

Kaikista iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä (n = 219) säännöllisessä käytössä oli 135 (62 %). Eri vältettäviä lääkeaineita niissä havaittiin 40 kappaletta. Niistä kymmenen yleisimmän käytössä ollut kattoi 62 % säännöllisesti otettujen vältettävien lääkkeiden käytöstä (taulukko 22). Eniten säännöllisessä käytössä oli natriumpikosulfaattia (n = 15), diltiatseemia (n = 14), amitriptyliinia (n = 10) ja glibenklamidia (n = 10).

Säännöllistä antikolinergisen vaikutuksen omaavien lääkkeiden käyttöä oli 45 kappaletta. Niistä virtsatiepasmolyyttejä oli 19, trisyklisia masennuslääkkeitä tai niiden yhdistelmävalmisteita 12, ensimmäisen polven psykoosilääkkeitä 5 ja hydroksitsiinia 4.

Pitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja oli säännöllisessä käytössä 14 kappaletta, joista 8 sisälsi klooridiatsepoksidia, 3 nitratsepaamia, 2 klonatsepaamia ja 1 diatsepaamia.

Lääkeyhdistelmiä, joissa molemmat lääkeaineet luokitellaan iäkkäillä vältettäväksi, oli 10 kappaletta. Niistä seitsemän oli amitriptyliinin ja klooridiatsepoksidin, kolme kiniinin ja meprobamaatin sekä yksi klidiinin ja klooridiatsepoksidin yhdistelmävalmisteita.

Taulukko 22. Säännöllisessä käytössä olleista iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä (n = 135) kymmenen yleisintä lääkeainetta, mahdollinen ongelma ja käytön yleisyys.

Lääkeaine	Mahdollinen ongelma	n (%)
Natriumpikosulfaatti	Pitkäaikainen säännöllinen käyttö voi johtaa suolen atoniaan.	15 (11)
Diltiatseemi	Iäkkäillä eteisvärinän syynä tavallisesti sepelvaltimosairaus tai sydämen vajaatoiminta, jolloin kardioselektiiviset kalsiuminsalpaajat sopivat heille nuorempia huonommin.	14 (10)
Amitriptyliini tai sen yhdistelmävalmiste	Antikolinergiset ja sedatiiviset haitat merkittäviä.	10 (7)
Glibenklamidi	Pitkävaikutteisoin markkinoillamme oleva sulfonyyliurea, jolla pitkittyneen hypoglykemian riski on huomattava.	10 (7)
Tolterodiini	Antikolinergiset haittavaikutukset merkittäviä.	9 (7)
Klooridiatsepoksidi tai sen yhdistelmävalmiste	Pitkävaikutteinen betsodiatsepiini, joka aiheuttaa riippuvuutta, väsymystä ja altistaa kaatumisille.	8 (6)
Oksibutyiniini	Antikolinergiset haittavaikutukset merkittäviä.	8 (6)
Verapamiili	Iäkkäillä eteisvärinän syynä tavallisesti sepelvaltimosairaus tai sydämen vajaatoiminta, jolloin kardioselektiiviset kalsiuminsalpaajat sopivat heille nuorempia huonommin.	7 (5)
Nitrofurantoiini	Teho heikkenee ja metaboliittien aiheuttama toksisuus lisääntyy munuaistoiminnan heikentyessä.	5 (4)
Selegiliini	Iäkkäillä runsaasti haittavaikutuksia, kuten unihäiriöitä, pahoinvointia ja ortostaattista hypotensiota.	5 (4)

Kaikista iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä (n = 219) tarvittaessa käytettäviä oli 84 (38 %). Eri vältettäviä lääkeaineita niissä havaittiin 22. Niistä kymmenen yleisimmin käytössä ollutta kattoi 80 % tarvittaessa otettujen vältettävien lääkkeiden käytöstä (taulukko 23). Eniten tarvittaessa otettuja lääkkeitä olivat diatsepaami (n = 12), kiniini-meprobamaatti yhdistelmävalmiste (n = 10) ja asetyylisalisyylihapo ≥ 500 mg vuorokausiannoksella (n = 10).

Tarvittaessa käytettyjä antikolinergisen vaikutuksen omaavien lääkkeiden käyttöä oli 18 kappaletta. Niistä pitofenoni-metamitsoli yhdistelmävalmistetta oli 8, hydroksitsiiniä 4, orfenadriini-parasetamoli yhdistelmävalmistetta 2 ja sykliitsiini-diatsepaami yhdistelmävalmistetta 2. Pitkävaikutteisia bentsodiatsepiinejä oli tarvittaessa käytössä 15 kappaletta, joista 12 sisälsi diatsepaamia, kaksi nitratsepaamia ja yksi klooridiatsepoksidia.

Lääkeyhdistelmiä, joissa molemmat lääkeaineet luokitellaan iäkkäillä vältettäväksi, oli 21 kappaletta. Niistä 10 oli kiniinin ja meprobamaatin, 8 pitofenonin ja metamitsolin, 2 sykliitsiinin ja diatsepaamin sekä 1 amitriptyliinin ja klooridiatsepoksidin yhdistelmävalmisteita.

Taulukko 23. Tarvittaessa käytössä olleista iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä kymmenen yleisintä lääkeainetta, mahdollinen ongelma ja käytön yleisyys.

Lääkeaine	Mahdollinen ongelma	n (%)
Diatsepaami tai sen yhdistelmävalmiste	Pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini, joka aiheuttaa riippuvuutta, väsymystä ja altistaa kaatumisille.	12 (14)
Kiniini-meprobamaatti yhdistelmävalmiste	Aiheuttaa mm. riippuvuutta, väsymystä ja sydämen rytmihäiriöitä.	10 (12)
Asetyyliisalisyylihappo (≥ 500 mg annos)	Lisää yleistä verenvuotoriskiä.	10 (12)
Pitofenoni-metamitsoli yhdistelmävalmiste	Metamitsolilla on havaittu perinteisten tulehduskipulääkehaittojen lisäksi luuydinsuppressiota ja agranulosytoosia. Pitofenoni voi aiheuttaa antikolinergisia haittavaikutuksia.	8 (10)
Alumiinia sisältävät valmisteet	Alumiinin eliminaatio heikkenee jo lievässä munuaisten vajaatoiminnassa. Kertyy elimistöön ja voi aiheuttaa mm. keskushermosto-oireita.	7 (8)
Teofylliini	Kapea terapeuttinen leveys ja haittavaikutuksia voi esiintyä jo hoitoalueella.	6 (7)
Propranololi	Epäselektiivinen beetasalpaaja	5 (6)
Hydroksitsiini	Antikolinergiset ja sedatiiviset haitat merkittäviä.	4 (5)
Natriumpikosulfaatti	Pitkäaikainen säännöllinen käyttö voi johtaa suolen atoniaan.	3 (4)
Midatsolaami	Lyhytvaikutteisilla unilääkkeillä on amnesia, kaatumisen ja yöllisen sekavuuden vaara.	3 (4)

4.2.4 Esiintyvyys henkilöittäin

Iäkkäillä vältettäviä lääkeaineita oli käytössä 184 (28 %) henkilöllä. Yksi vältettävä lääkeaine esiintyi 156:lla (24 %), kaksi 24:llä (4 %), kolme 2:lla (0,3 %), neljä 1:llä (0,2 %) ja viisi 1:llä (0,2 %). Viisi vältettävää samanaikaisesti käytettyä lääkeainetta olivat teofylliini, klooriprotikseeni, hydroksitsiini, diatsepaami ja natriumpikosulfaatti. Säännöllisessä käytössä olevia iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä oli 122:lla (19 %) ja tarvittaessa käytettyjä 77 (12 %) henkilöllä. Sekä säännöllisesti että tarvittaessa vältettäviä lääkkeitä käytti 15 henkilöä. Ilman kotihoitoa asuvista 153:lla (26 %), kotihoitoa saavista 43:lla (31 %) ja laitoshoidossa olevista 31:llä (46 %) oli käytössään vähintään yksi iäkkäillä vältettävä lääke. Antikolinergisen vaikutuksen omaavia lääkkeitä oli käytössä 60:lla (9 %) ja pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini 21:llä (3 %).

4.2.5 Käyttöön yhteydessä olevat tekijät

Iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä oli yleisimmin käytössä vanhemmilla ikäryhmillä, laitoshoidossa asuvilla ja Parkinsonin tautia tai diabetesta sairastavilla sekä lääkemäärän lisääntyessä (taulukko 24).

Sen sijaan tilastollisesti merkitsevää eroa iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytössä ei ollut eri sukupuolilla ($p = 0,26$), kotihoitoa saaneilla ($p = 0,15$), koetulla terveydentilalla ($p = 0,09$), interventio- ja vertailuryhmän välillä ($p = 0,41$), luokitellulla FCI:llä (0,09) eikä dementiaa ($p = 0,06$), syöpää ($p = 0,47$), eteisvärinää ($p = 0,64$) ja sepelvaltimotautia ($p = 0,13$), sydämen vajaatoimintaa (0,93) tai verenpainetautia sairastavilla ($p = 0,35$).

Taulukko 24. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön erot niitä käyttäneiden (n = 184) ja ei-käyttäneiden ryhmissä (n = 471) tilastollisesti merkitsevien muuttujien mukaan.

Selittävä muuttuja	Käytössä n (%)	Ei käytössä n (%)	p-arvo*
Ikäryhmä			
77–79	44 (22)	159 (78)	0,04
80–84	77 (30)	178 (70)	
≥ 85	63 (32)	134 (68)	
Asuinpaikka			
Koti	153 (26)	434 (74)	0,001
Laitos	31 (46)	37 (54)	
Lääkemäärä			
1–5	32 (15)	186 (85)	< 0,001
6–9	71 (29)	174 (71)	
≥ 10	81 (42)	111 (58)	
Sairaudet			
Diabetes			
Ei	134 (26)	386 (74)	0,009
Kyllä	50 (37)	85 (63)	
Parkinsonin tauti			
Ei	177 (27)	468 (73)	0,003
Kyllä	7 (70)	3 (30)	

* Pearsonin χ^2 -testi

Binaarisella logistisella regressioanalyysillä tutkittiin selittävien muuttujien yhteyttä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön. Vakioimattomassa mallissa todennäköisyys iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytölle lisääntyi vähintään 80 vuotta täyttäneillä, laitoshoidossa asuvilla, lääkemäärän lisääntyessä, FCI:n kohotessa, Parkinsonin tautia tai diabetesta sairastavilla ja huonoksi terveydentilansa kokeneiden ryhmässä (taulukko 25).

Lääkemäärän lisääntymistä ja FCI:n kohoamista tutkittiin myös luokiteltuina muuttujina. Vältettävien lääkkeiden käytön todennäköisyys 6–9 (n = 245) lääkettä käyttäneillä oli kaksinkertainen (OR 2,29; 95 % LV 1,43–3,67) verrattuna 1–5 (n = 218) lääkettä käyttäneisiin. Vähintään 10 lääkkeen käyttäjillä (n = 192) vastaava todennäköisyys oli nelinkertainen (OR 4,09; 95 % LV 2,53–6,62).

FCI:n yhteys iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytölle 2–3 sairauspistettä saaneiden ryhmässä (n = 256) verrattuna 0–1 sairauspistettä saaneisiin (n = 158) ei ollut tilastollisesti merkitsevä (OR 1,16; 95 % LV 0,74–1,82). Vähintään neljä FCI-pistettä saaneilla (n = 213) todennäköisyys iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytölle lisääntyi 1,5-kertaiseksi (OR 1,62; 95 % LV 1,03–2,55) 0-1 FCI-pistettä saaneisiin verrattuna.

Sen sijaan vakioimattomassa binaarisessa logistisessa regressiossa tilastollisesti merkitsevää yhteyttä vältettävien lääkkeiden käytölle ei havaittu

sukupuolella ($p = 0,27$), kotihoidolla ($p = 0,15$), dementiaalla ($p = 0,07$), eteisvärinällä ($p = 0,64$), sepelvaltimotaudilla ($p = 0,13$), sydämen vajaatoiminnalla ($p = 0,93$), verenpainetaudilla ($p = 0,35$) ja nykyisellä tai aiemmin todetulla syövällä ($p = 0,47$). Yhteyttä ei myöskään havaittu kohtalaiseksi terveydentilasta kokeneiden ryhmässä ($p = 0,17$).

Jatkoanalyysissä käytettiin kahta eri vakiointimallia lääkemäärän ja FCI:n liiallisen korrelaation takia. Molempien mallien mukaan laitoshoido ja Parkinsonin tauti lisäsivät iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön todennäköisyyttä (taulukko 25). Lääkemäärän sisältäneessä vakiointimalli 1:ssä myös lääkemäärän lisääntyminen lisäsi tilastollisesti merkitsevästi todennäköisyyttä niiden käytölle. FCI-indeksin sisältäneessä vakiointimalli 2:ssa myös sairausindeksin lisääntyminen lisäsi todennäköisyyttä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytölle.

Vakiointimallia 1 tutkittiin myös luokitelluilla lääkemäärillä. Tutkimusväestössä 6–9 lääkettä käyttäneillä ($n = 245$) yhteys iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön oli kaksinkertainen (OR 2,44; 95 % LV 1,42–4,21) verrattuna 1–5 lääkettä käyttäneisiin ($n = 218$). Lääkemäärän ollessa vähintään 10 ($n = 192$) vastaava yhteys oli jo nelinkertainen (OR 4,42; 95 % LV 2,43–8,04). Vakiointimallia 2 tutkittiin niin ikään luokitelluilla FCI-pisteillä. Ryhmillä, jotka saivat 2–3 ($p = 0,54$) tai vähintään 4 ($p = 0,07$) FCI-sairauspistettä, ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytölle 0-1 pistettä saaneisiin verrattuna.

Sen sijaan tilastollisesti merkitsevää yhteyttä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytölle ei havaittu vielä vakioimattomassa mallissa tilastollisen merkitsevyyden saaneilla ikäryhmillä, diabeteksella ja huonoksi koetulla terveydentilalla.

Taulukko 25. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön yhteydessä olevia muuttujia (n = 655).

Selittävä muuttuja	OR (LV)	Mallit 1 Vakioitu OR (LV)	Mallit 2 Vakioitu OR (LV)
Ikäryhmät			
77–79	1,00	1,00	1,00
80–84	1,56 (1,02–2,40)	1,45 (0,93–2,24) [∞]	1,42 (0,92–2,19) [*]
85+	1,70 (1,09–2,66)	1,38 (0,87–2,21) [∞]	1,39 (0,87–2,22) [*]
Asuinpaikka			
Koti	1,00		1,00
Laitos	2,38 (1,43–3,96)	1,82 (1,06–3,12) [#]	2,07 (1,18–3,63) ^α
Lääkemäärä	1,15 (1,10–1,20)	1,14 (1,09–1,20) [^]	-
FCI	1,17 (1,06–1,29)	-	1,15 (1,04–1,27) ^β
×12 henkilöä			
Parkinsonin tauti	6,17 (1,58–24,12)	6,06 (1,51–24,31) [#]	5,79 (1,46–23,00) ^α
Diabetes	1,69 (1,14–2,53)	1,45 (0,95–2,19) [#]	1,43 (0,92–2,21) ^α
Koettu terveydentila			
Hyvä	1,00	1,00	1,00
Huono	1,72 (1,03–2,85)	0,95 (0,54–1,68) [#]	1,41 (0,82–2,46) ^α
×26 henkilöä			

×Tietoa ei ole saatavilla

Mallit 1.

∞ Vakioitu sukupuolella ja lääkemäärällä
 # Vakioitu ikäryhmillä, sukupuolella ja lääkemäärällä
 ^Vakioitu ikäryhmillä ja sukupuolella

Mallit 2.

* Vakioitu sukupuolella ja FCI:lla
 α Vakioitu ikäryhmillä, sukupuolella ja FCI:lla
 β Vakioitu ikäryhmillä ja sukupuolella

FCI:llä vakioinnilla saatiin samansuuntaiset tulokset verrattuna yleisesti käytettyyn lääkemäärävakiointiin.

4.2.6 Mahdollinen oireyhteys

Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön mahdollisesti aiheuttama oire oli tutkittavan itse kokema, omaisen havaitsema tai hoitajan raportoima. Kaikista iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneistä henkilöistä (n = 184) mahdollinen yhteys niiden aiheuttamiin oireisiin havaittiin 91:ltä (50 %). Lääkkeiden säännöllisellä tai tarvittavalla käytöllä ei ollut eroa niiden esiintyvyydessä. Yhtä vältettävää lääkettä käyttäneistä kyseinen yhteys havaittiin 71:ltä (45 %), kahta käyttäneistä 16:lta (70 %) ja vähintään kolmea käyttäneistä kaikilta neljältä.

Tutkimuksessa löydettiin 202 mahdollista oireyhteyttä. Lähes joka toinen (n = 99) niistä oli antikolinergisen vaikutuksen omaavien lääkkeiden käytön ja niihin

mahdollisesti yhteydessä olevien oireiden välillä. Tyypillisiä mahdollisia antikolinergisia oireita olivat limakalvojen kuivuminen, ummetus, väsymys, huimaus, ortostaattiseen hypotonia, muistitoiminnan heikkeneminen, sydämen rytmihäiriöt ja sekavuus (taulukko 26).

Yleisin iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön mahdollisessa yhteydessä oleva yksittäinen oire oli väsymys. Sitä havaittiin 31 henkilöllä lähinnä bentsodiatsepiinien, meprobamaatin, opiumalkaloidien ja antikolinergisen vaikutuksen omaavien valmisteiden käytön yhteydessä. Mahdollinen yhteys tasapainohäiriöihin havaittiin 26 henkilöltä. Heistä 21:llä (81 %) oli käytössä bentsodiatsepiini, bentsodiatsepiinijohdos tai meprobamaatti. Huimausta koki 23 henkilöä, etenkin antikolinergisen ominaisuuden omaavia valmisteiden, diltiatseemin, propranololin, selegiliinin ja teofylliinin käytön yhteydessä. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden mahdollinen yhteys kaatumisiin löytyi 7:ltä amitriptyliini-klooridiatsepoksia, diatsepaamia, klidiini-klooridiatsepoksia, klooridiatsepoksia, nitratsepaamia, propranololia tai sykliisiini-diatsepaamia käyttäneeltä. Kolmella oli käytössä kiniini-meprobamaatti yhdistelmävalmiste, vaikka heillä oli edelleen toistuvia sydämen rytmihäiriöitä.

Taulukko 26. Kymmenen yleisintä iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden aiheuttamaa mahdollista oiretta ja niihin yhteydessä olevat lääkeaineet.

Oire	Lääkeaine tai ryhmä	Määrä
Väsytys	Amitriptyliini, amitriptyliini-klooridiatsepoksidi, dekstrometorfaani, diatsepaami, hydroksitsiini, kiniini-meprobamaatti, klonatsepaami, levomepromatsiini, midatsolaami, nitratsepaami, orfenadiiriini-parasetamoli, pindololi ja titsanidiini	31
Tasapainohäiriö	Amitriptyliini-klooridiatsepoksidi, dekstrometorfaani, diatsepaami, hydroksitsiini, kiniini-meprobamaatti, klooridiatsepoksidi, midatsolaami, nitratsepaami, propranololi, sykliitsiini-diatsepaami ja triatsolaami	26
Muistihäiriöitä	Amitriptyliini, amitriptyliini-klooridiatsepoksidi, klooridiatsepoksidi, biperidiini, diatsepaami, hydroksitsiini, kiniini-meprobamaatti, klonatsepaami, levomepromatsiini, midatsolaami, oksibutyiniini, sykliitsiini-diatsepaami ja tolterodiini	24
Huimaus	Dekstrometorfaani-salbutamoli, diltiatseemi, klotsapiini, oksibutyiniini, orfenadiiriini-parasetamoli, perfentsiini, perisitsiini, propranololi, selegiliini, sykliitsiini-diatsepaami, titsanidiini ja tolterodiini	23
Limakalvojen kuivuminen	Amitriptyliini, amitriptyliini-klooridiatsepoksidi, hydroksitsiini, klooriprotikseeni, levomepromatsiini, moksonidiini, oksibutyiniini, solifenasiini, tolterodiini ja tsuklopentiksoli	18
Sekavuus	Amitriptyliini-klooridiatsepoksidi, biperidiini, diatsepaami, hydroksitsiini, kiniini-meprobamaatti, klonatsepaami, klooridiatsepoksidi, levomepromatsiini, metoklopramidi, nitratsepaami, perisatsiini, propranololi ja teofylliini	16
Ummetus	Diltiatseemi, hydroksitsiini, klidiini-klooridiatsepoksidi, klooripromatsiini, klooriprotikseeni, levomepromatsiini, natriumpikosulfaatti, oksibutyiniini, perisatsiini, tolterodiini ja verapamiili	15
Hypotensio tai ortostaattinen hypotensio	Amitriptyliini, amitriptyliini-klooridiatsepoksidi, biperidiini, perfentsiini, selegiliini, titanidiini ja verapamiili	14
Sydämen rytmihäiriöt	Amitriptyliini, doksepiini, kiniini, perfenatsiini ja verapamiili	9
Unihäiriöt	Midatsolaami, propranololi ja selegiliini	6

4.2.7 Yhteys liikunta- ja toimintakykyyn

10 metrin kävelytestin mediaaniaika kotona asuvilla oli 7,4 sekuntia (kvartiilipoikkeama 2,3; vaihteluväli 0–50) kävelynopeuden mediaanin ollessa 1,3 metriä sekunnissa (kvartiilipoikkeama 0,35; vaihteluväli 0–3,6). TUG-testin mediaaniaika oli 11,2 sekuntia (kvartiilipoikkeama 5,8; vaihteluväli 4,7–104,6), vahvemman käden puristusvoimatestin mediaani oli 20,5 kg (kvartiilipoikkeama 5,5; vaihteluväli 0–56) ja Bergin tasapainotestin mediaani 50 pistettä (kvartiilipoikkeama 5,5; vaihteluväli 0–56). Omasta mielestään 400 metrin kävelystä ilman toisen ihmisen apua ei suoriudu 73 (12 %). IADL-testin

keskiarvo oli 6,1 (SD 2,3; vaihteluväli 0–8). Edellä mainittujen lihasvoimaa tai liikunta- ja toimintakykyä mittaavien testien tuloksissa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneiden ja ei-käyttäneiden ryhmien välillä.

Prosentuaalisesti iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneistä pienempi osa kykeni suoriutumaan tuolilta ylösnousu viisi kertaa ja 400 metrin kävely testistä (taulukko 27). Samoin iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneillä oli prosentuaalisesti enemmän huonontuneeseen päivittäiseen välineelliseen toimintakykyyn (IADL-testi) sekä huonontuneeseen kognitiiviseen toimintakykyyn viittaavia tuloksia (MMSE-testi). Tilastollisesti merkitsevä ero oli tuolilta ylösnousu -testissä ($p = 0,03$).

Taulukko 27. Vakioimattomat lihasvoimaa, liikuntakykyä, päivittäistä toimintakykyä ja kognitiivisia toimintoja mittaavien testien jakaumat iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden käytön mukaan.

Vältettävä lääke	Toimintakykytesti		Yhteensä	p-arvo*
	Tuolilta ylösnousu 5 kertaa			
	Kykenee	Ei kykene		
Ei	346 (80)	85 (20)	431 (100)	0,03
Kyllä	110 (72)	43 (28)	153 (100)	
Yhteensä	456 (78)	127 (22)	584 (100)	
	400 metrin kävely ilman apua			
	Kykenee	Ei kykene		
Ei	386 (89)	48 (11)	434 (100)	0,09
Kyllä	128 (84)	25 (16)	153 (100)	
Yhteensä	514 (88)	73 (12)	587 (100)	
	IADL-pisteet			
	7–8	6–0		
Ei	255 (59)	179 (41)	434 (100)	0,13
Kyllä	79 (52)	74 (48)	153 (100)	
Yhteensä	334 (57)	253 (43)	587 (100)	
	MMSE-pisteet			
	30–24	23–18	17–0	
Ei	351 (81)	52 (12)	31 (7)	0,50
Kyllä	117 (77)	23 (15)	13 (9)	
Yhteensä	468 (80)	75 (13)	44 (8)	

* Pearsonin χ^2 -testi

Kaikissa tertiiliryhmiin luokitelluissa ikä- ja sukupuolivakioiduissa lihasvoimariippuvaisissa toimintakykytesteissä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö oli yleisintä huonoon toimintakykyluokkaan luokiteltujen ryhmässä (taulukko 28). Tilastollisesti merkitseviä erot olivat 10 metrin kävelytestissä ($p = 0,03$) ja vahvemman käden puristusvoimassa ($p = 0,04$).

Taulukko 28. Tertiiliryhmiin luokitellut ikä- ja sukupuolivakioidut liikuntakykyä, puristusvoimaa ja tasapainoa mittaavien testien jakaumat iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden käytön mukaan.

Vältettävä lääke	Toimintakykytesti			Yhteensä	p-arvo*
	10 metrin kävelytesti				
	Hyvä	Kohtalainen	Huono		
Ei	133 (36)	129 (35)	107 (29)	369 (100)	0,03
Kyllä	46 (35)	32 (24)	53 (41)	131 (100)	
Yhteensä	179 (36)	161 (32)	160 (32)	500 (100)	
	TUG-aika				
	Hyvä	Kohtalainen	Huono		
Ei	148 (35)	142 (34)	134 (32)	424 (100)	0,21
Kyllä	43 (29)	47 (32)	58 (39)	148 (100)	
Yhteensä	191 (33)	189 (33)	192 (34)	572 (100)	
	Vahvemman käden puristusvoima				
	Hyvä	Kohtalainen	Huono		
Ei	170 (39)	133 (31)	128 (30)	431 (100)	0,04
Kyllä	48 (31)	43 (28)	62 (41)	153 (100)	
Yhteensä	218 (37)	176 (30)	190 (33)	584 (100)	
	Bergin tasapainotesti				
	Hyvä	Kohtalainen	Huono		
Ei	174 (41)	120 (28)	136 (32)	430 (100)	0,16
Kyllä	49 (32)	46 (30)	58 (38)	153 (100)	
Yhteensä	223 (38)	166 (29)	194 (33)	583 (100)	

* Pearsonin χ^2 -testi

Jatkoanalyysissä binaarisen logistisen regression avulla selvitettiin iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön yhteyttä toimintakykytestien tuloksiin (taulukot 29 ja 30). Iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneillä oli lihasvoimariippuvaisissa vahvemman käden puristusvoimatestissä ja tuolilta ylösnousutestissä sekä välineellistä päivittäistä toimintakykyä mittaavassa IADL-testissä tilastollisesti merkitsevä yhteys huonontuneeseen toimintakykyyn.

Lääkemäärän tai FCI:n sisältäneiden vakiointien jälkeen (mallit 1 ja 2) iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön yhteys edellä mainittuihin liikunta-, toimintakyky- ja lihasvoimatesteihin häviää (taulukot 29 ja 30). Lääkemäärällä

vakioidussa mallit 1:ssä 10 metrin kävelytestissä kohtalaisen tuloksen saaneiden ryhmässä oli pienempi yhteys iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytölle kuin hyvän tuloksen kävelleiden ryhmässä.

Taulukko 29. Iäkkäillä vältettävien lääkeaineiden käytön yhteys tertiiliryhmiin luokiteltuihin ikä- ja sukupuolivakioituihin liikuntakykyä, puristusvoimaa ja tasapainoa mittaaviin testeihin (n = 587).

Selittävä muuttuja	OR (95 % LV)	Mallit 1 Vakioitu OR* (95 % LV)	Mallit 2 Vakioitu OR* (95 % LV)
10 metrin kävelytesti			
Hyvä	1,00	1,00	1,00
Kohtalainen	0,72 (0,43–1,20)	0,56 (0,33–0,96)	0,63 (0,37–1,06)
Huono	1,43 (0,90–2,29)	0,94 (0,56–1,56)	1,10 (0,66–1,82)
× 87 henkilöä			
TUG-aika			
Hyvä	1,00	1,00	1,00
Kohtalainen	1,14 (0,71–1,82)	0,91 (0,56–1,49)	0,99 (0,61–1,61)
Huono	1,49 (0,94–2,36)	1,00 (0,61–1,64)	1,16 (0,71–1,90)
× 15 henkilöä			
Vahvemman käden puristusvoima			
Hyvä	1,00	1,00	1,00
Kohtalainen	1,15 (0,72–1,83)	1,08 (0,67–1,76)	1,09 (0,68–1,75)
Huono	1,72 (1,10–2,67)	1,37 (0,87–2,16)	1,56 (0,99–2,45)
× 3 henkilöä			
Bergin tasapainotesti			
Hyvä	1,00	1,00	1,00
Kohtalainen	1,36 (0,86–2,17)	1,04 (0,64–1,69)	1,20 (0,74–1,93)
Huono	1,51 (0,97–2,36)	1,37 (0,87–2,17)	1,25 (0,78–1,99)
× 4 henkilöä			

× tietoa ei saatavilla

*vakioitu lääkemäärällä

#vakioitu FCI:llä

Taulukko 30. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden yhteys lihasvoimaa, liikuntakykyä, päivittäistä toimintakykyä ja kognitiivisia toimintoja mittaaviin testeihin (n = 587).

Selittävä muuttuja	OR (95 % LV)	Mallit 1 Vakioitu OR* (95 % LV)	Mallit 2 Vakioitu OR# (95 % LV)
Tuolilta ylös nousu 5 x			
Kyllä	1,00	1,00	1,00
Ei x 3 henkilöä	1,93 (1,34–2,78)	0,81 (0,52–1,28)	0,74 (0,47–1,15)
IADL-pisteet			
7–8	1,00	1,00	1,00
6–0	1,57 (1,11–2,21)	1,16 (0,79–1,71)	1,33 (0,91–1,95)
MMSE-pisteet			
30–24	1,00	1,00	1,00
23–18	1,33 (0,78–2,26)	1,27 (0,75–2,13)	1,48 (0,89–2,47)
17–0	1,26 (0,64–2,49)	1,26 (0,77–2,07)	1,37 (0,83–2,27)

*vakioitu iällä, sukupuolella ja lääkemäärällä

#vakioitu iällä, sukupuolella ja FCI:llä

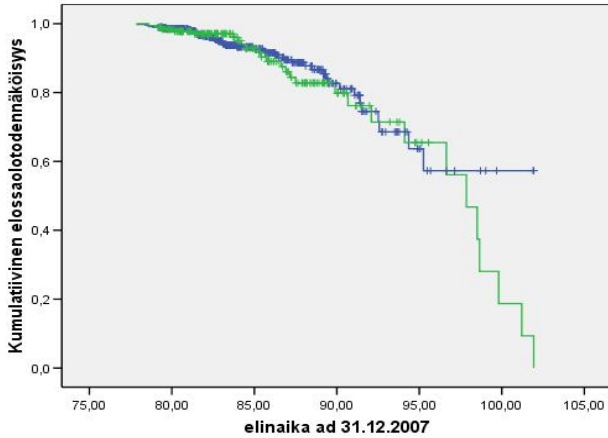
Vakioinneissa verrattiin yleisesti käytettyä lääkemäärää ja FCI:ä. Molemmilla vakiointimalleilla saatiin samansuuntaiset tulokset, joten FCI näyttäisi olevan käyttökelpoinen vakiointitekijä myös liikunta- ja toimintakykyä tutkittaessa.

4.2.8 Yhteys kuolleisuuteen

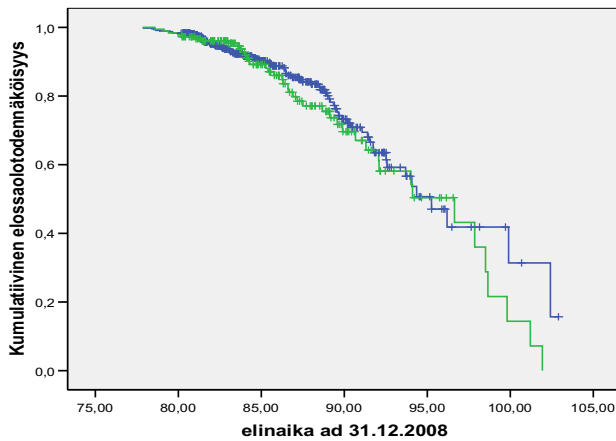
Iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneiden kuolleisuutta seurattiin yhden vuoden (31.12.2007) ja kahden vuoden (31.12.2008) kuluttua tutkimusvuoden 2006 päättymisestä. Iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneiden ryhmässä kuolleisuus oli sekä yhden että kahden vuoden aikana korkeampaa kuin niitä käyttämättömien ryhmässä. Ensimmäisen vuoden aikana iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneistä (n = 184) kuoli 27 (15 %) ja ei-käyttäneistä (n = 471) 42 (9 %) (p = 0,03). Kahden vuoden kuolleisuus vältettäviä lääkkeitä käyttäneiden ryhmässä oli 42 (23 %) ja ei-käyttäneiden ryhmässä 72 (15 %) (p = 0,02).

Jatkoanalyysissa iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön yhteyttä yhden ja kahden vuoden kuolleisuuteen tutkittiin binaarisen ikä- ja sukupuolivakioidun logistisen regression avulla. Yhden vuoden kuolleisuudessa (OR 1,61; 95 % LV 0,95–2,75) tai kahden vuoden kuolleisuudessa (OR 1,51; 95 % LV 0,97–2,36) ei ollut enää tilastollisesti merkitsevää eroa.

Myöskään kumulatiivista elossaolotodennäköisyyttä kuvaavan Kaplan-Meierin-menetelmän mukaan yhden vuoden (Log Rank p = 0,35) tai kahden vuoden (Log Rank p = 0,32) seurantajakson aikana elossaolotodennäköisyydessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (kuviot 4 ja 5).



Kuvio 4. Kumulatiivinen yhden vuoden elossaolotodennäköisyys Kaplan-Meiermenetelmällä iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneillä (vihreä) verrattuna ei-käyttäjiin (sininen).



Kuvio 5. Kumulatiivinen kahden vuoden elossaolotodennäköisyys Kaplan-Meiermenetelmällä iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneillä (vihreä) verrattuna ei-käyttäjiin (sininen).

4.2.9 Esiintyvyyserot interventio- ja vertailuryhmässä

Tutkimuksessa osallistujien satunnaistaminen suoritettiin vuonna 2003. Tässä tutkimuksessa tilastollisesti merkitseviä eroja interventoryhmien ja vertailuryhmän välillä olivat 400 metrin kävelykyky ($p = 0,001$), syöpädiagnoosien määrä ($p = 0,002$), sydämen vajaatoiminta ($p = 0,04$), itse koettu terveydentila ($p = 0,004$) ja lääkemäärä ($p = 0,04$) (taulukko 18). Suurempi osa interventoryhmään kuuluneista ilmoitti kykenevänsä kävelemään yhtäjaksoisesti ilman avustajaa 400 metriä ja he kokivat terveydentilansa vertailuryhmää paremmaksi. Lisäksi interventoryhmään kuuluneilla oli vähemmän aiempia tai nykyisiä syöpädiagnooseja ja enemmän sydämen vajaatoimintaa. Interventoryhmässä lääkkeitä oli käytössä keskimäärin 8,0 (SD = 4,0) ja vertailuryhmässä 7,3 kappaletta (SD = 3,9).

Interventoryhmässä havaittiin 100:lla (30 %) ja vertailuryhmässä 84 (27 %) henkilöllä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöä ($p = 0,41$). Logistisessa regressiossa ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa (OR 0,86; 95 % LV 0,61–1,21).

Kaikista iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä ($n = 219$) interventoryhmässä oli 115 (53 %) ja vertailuryhmässä 104 (47 %). Säännöllisesti vältettäviä lääkkeitä käytti interventoryhmässä 60 (18 %) ja vertailuryhmässä 63 (20 %) henkilöä ($p = 0,46$). Molemmissa ryhmissä oli säännöllisessä käytössä yleisimmin antikolinergisen vaikutuksen omaavia valmisteita (taulukko 31). Interventoryhmässä käytettiin vertailuryhmää lukumääräisesti enemmän epäselektiivisiä beetasalpaajia, selegiliinia, teofylliinia ja pitkävaikutteista sulfonyyliureaa. Vertailuryhmässä käytettiin vastaavasti yleisimmin perinteisiä psykoosilääkkeitä, trisyklisiä masennuslääkkeitä sekä antikolinergisen lääkkeen ja pitkävaikutteisen bentsodiatsepiinin yhdistelmävalmisteita. Vertailuryhmässä käytettiin lisäksi yleisemmin stimuloivia laksatiiveja, pitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja ja nitrofurantoiinia.

Taulukko 31. Kymmenen lukumääräisesti eniten säännöllisesti käytettyä iäkkäillä vältettävää lääkeainetta tai lääkeaineryhmää sekä niiden prevalenssit interventio- (n = 339), vertailuryhmässä (n = 316) sekä koko tutkimusväestöllä (n = 655).

Lääkeaine- tai lääkeaineryhmä	Interventioryhmä (%)	Vertailuryhmä (%)	Yhteensä n (%)
Antikolinerginen ominaisuus	16 (25)	23 (33)	39 (29)
Kardioselektiivinen kalsiuminsalpaaja	11 (17)	10 (14)	21 (16)
Natriumpikosulfaatti	4 (6)	11 (16)	15 (11)
Pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini	1 (2)	6 (9)	7 (5)
Antikolinerginen ominaisuus ja pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini	2 (3)	5 (7)	7 (5)
Epäselektiivinen beetasalpaaja	5 (8)	1 (1)	6 (4)
Nitrofurantoiini	1 (2)	4 (6)	5 (4)
Selegiliini	4 (6)	1 (1)	5 (4)
Moksonidiini	3 (5)	1 (1)	4 (3)
Kiniini-meprobamaatti	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Muut vältettävät lääkeaineet	15 (23)	7 (10)	22 (16)
Yhteensä	65 (100)	70 (100)	135 (100)

Tarvittaessa käytössä olleista lääkkeistä interventioryhmässä käytettiin lukumääräisesti enemmän mm. teofylliinia, pitkävaikutteisia bentsodiatsepiinejä ja alumiinia sisältäviä antasidieja (taulukko 32). Vertailuryhmässä käytettiin yleisemmin asetyylilisyylihappoa ≥ 500 mg/vrk annoksella, lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja sekä yskänärästyttä rauhoittavia lääkkeitä.

Taulukko 32. Kymmenen lukumääräisesti eniten tarvittaessa käytettyä iäkkäillä vältettävää lääkeainetta tai lääkeaineryhmää sekä niiden prevalenssit interventio- (n = 339), vertailuryhmässä (n = 316) sekä koko tutkimusväestöllä (n = 655).

Lääkeaine- tai lääkeaineryhmä	Interventio-ryhmä n (%)	Vertailuryhmä n (%)	Yhteensä n (%)
Pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini	9 (18)	3 (9)	12 (14)
Kiniini- meprobamaatti	5 (10)	5 (15)	10 (12)
ASA (≥ 500 mg/vrk)	4 (8)	6 (18)	10 (12)
Pitofenoni- metamitsoli	5 (10)	3 (9)	8 (10)
Alumiinia sisältävät valmisteet	5 (10)	2 (6)	7 (8)
Antikolinerginen ominaisuus	4 (8)	3 (9)	7 (8)
Teofylliini	5 (10)	1 (3)	6 (7)
Propranololi	3 (6)	2 (6)	5 (6)
Lyhytvaikutteinen bentsodiatsepiini	1 (2)	3 (9)	4 (5)
Yskän ärsytyksen hillitsijät	1 (2)	3 (9)	4 (5)
Muut vältettävät valmisteet	8 (16)	3 (9)	11 (13)
Yhteensä	50 (100)	34 (100)	84 (13)

4.3 LÄÄKKEIDEN YHTEISVAIKUTUKSET

4.3.1 Esiintyvyys lääkeaineittain tai -ryhmittäin

Potentiaalisesti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia oli yhteensä 185 kappaletta. Niistä 95 (51 %) oli farmakokineettisiä ja 90 (49 %) oli farmakodynaamisia. Yhteisvaikutuksista 140 (76 %) luokiteltiin Lexi-Interact-tietokannassa D-vakavuusluokkaan ja 45 (24 %) C-vakavuusluokkaan. Vakavimpaan X-luokkaan luokiteltuja lääkeyhdistelmiä ei tutkimuksessa löytynyt.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Tutkimuksessa löydettiin siis 95 farmakokineettistä yhteisvaikutusta, joista 92 oli luokiteltu D- ja kolme C-vakavuusluokkaan. Farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta lääkkeen plasmapitoisuutta lisääviä yhdistelmiä oli 22 (23 %) ja laskevia 73 (77 %). Kolme yleisintä niihin osallisena olevaa lääkeainetta olivat kalsium (n = 54), levotyroksiini (n = 26) ja alendronaatti (n = 19).

Farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista suurin osa 72 (76 %) oli imeytymisvaiheen interaktioita, ja ne kaikki oli luokiteltu D-vakavuusluokkaan. Bisfosfonaattia ja metallikationia käytti samanaikaisesti 37 sekä levotyroksiinia ja metallikationia 26 henkilöä (taulukko 33). Viidellä oli samanaikaisessa käytössä rauta- ja kalsiumvalmiste ja yhdellä kalsium-, rauta- ja magnesiumvalmisteet. Yhdellä henkilöllä oli aamulääkkeissä samanaikaisesti kalsium- ja norfloksasiinivalmisteet.

Eliminaatiovaiheen yhteisvaikutuksia oli yhteensä 19 (20 %) kaikista farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista. Eliminaatiovaiheen yhteisvaikutuksista D-vakavuusluokkaan luokiteltiin 16 (84 %) ja C-vakavuusluokkaan kolme (16 %). Yleisin yhteisvaikutus oli HMG-CoA-redutaasin estäjien metabolian estäminen tai kiihdyttäminen kuudella tutkittavalla. Yksittäisistä yhteisvaikutuksista merkittävimpiä olivat amiodaronin ja mikonatsolin aiheuttama verenvuotovaaran lisääntyminen yhdellä henkilöllä. Metotreksaattia ja trimetopriimia käytti samanaikaisesti yksi henkilö, jolloin metotreksaattipitoisuuden kohoaminen voi lisätä haittavaikutuksia, kuten luuydinsuppressiota. Lisäksi aihiolääkkeistä kodeiinini tai tramadolin metaboliaa estettiin kolmella tutkittavalla, jolloin aihiolääkkeiden muuttuminen opioidiksi estyy ja kipua lievittävä vaikutus heikkenee.

P-glykoproteiinivälitteisiä yhteisvaikutuksia oli neljä kappaletta, jotka kaikki oli luokiteltu D-vakavuusluokkaan. Niistä kolme oli verapamiilin ja digoksiinin yhteiskäyttöä, jolloin digoksiini- pitoisuuden kohoaminen voi lisätä haittavaikutuksia. Yksi henkilö käytti diltiatseemia ja digoksiinia samanaikaisesti, jolloin riski digoksiinin komplikaatioille voi myös lisääntyä.

Taulukko 33. Viisi yleisintä farmakokineettisen yhteisvaikutuksen lääkeaineryhmää sekä Lexi-Interact- tietokannan kuvaama mahdollinen kliininen vaikutus.

Lääkeaineryhmä	Yhteisvaikuttava lääkeaine	Mahdollinen kliininen vaikutus
Bisfosfonaatit	1. Alumiini 2. Kalsium 3. magnesium	1–3) Lääkkeiden imeytyminen vähenee
Digitalisglykosidi	1. Diltiatseemi 2. Verapamiili	1–2) Digitalisglykosidin pitoisuus lisääntyy altistaen haittavaikutuksille esim. digoksiinimyrkytykselle, rytmihäiriöille ja AV-katkokselle
Kivennäisaineet (kalsium, alumiini tai magnesium)	1. Kalsium 2. Alumiini 3. Magnesium 4. Rauta	1–4) Lääkkeiden imeytyminen vähenee
Kilpirauhashormoni	1. Alumiini 2. Kalsium 3. Magnesium 4. Rauta	1–4) Lääkkeiden imeytyminen vähenee
HMG-CoA-reduktaasin estäjät	1. Diltiatseemi 2. Verapamiili 3. Rifampisini	1–2) Statiinin plasmapitoisuus lisääntyy altistaen haittavaikutuksille esim. myopatialle 3) Statiinin plasmapitoisuus laskee, jolloin hoitotavoitteeseen pääsy normaaliannoksella voi epäonnistua

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Potentiaalisesti kliinisesti merkittäviä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia oli 90 kappaletta, joista 48 (53 %) oli luokiteltu D- ja 42 (47 %) C-vakavuusluokkaan. Niistä lääkkeen vastetta heikentäviä yhteisvaikutuksia oli 8 (9 %) ja tehostavia 82 (91 %). Kolme yleisintä niihin osallisena ollutta lääkeainetta olivat varfariini (n = 23), asetyylisalisyylihappo (n = 18), mirtatsapiini (n = 14) ja oksatsepaami (n = 14). Eniten havaittiin verenvuotovaaraan vaikuttavien, väsymystä tai serotoniinipitoisuutta lisäävien, vastavaikuttajien ja sydämen johtumiskykyyn vaikuttavien lääkeyhdistelmien käyttöä (taulukko 34).

Verenvuotovaaraa lisääviä yhteisvaikutuksia oli 34 (38 %) kaikista farmakodynaamisista interaktioista. Niistä verenvuotoriskiä kahdella eri vaikutusmekanismilla lisääviä yhdistelmiä oli käytössä 22:lla. Kolmella mekaniismilla vuotoriskiä lisääviä yhdistelmiä oli käytössä yhdeksällä ja neljällä eri mekaniismilla lisääviä oli kahdella. Yhdellä oli käytössä kuudella eri vaikutusmekanismilla (ASA, sitalopraami, metotreksaatti, prednisoloni,

risedronaatti ja parasetamoli) verenvuotoriskiä lisääviä lääkkeitä. Huomioitavaa oli myös samalla vaikutusmekanismilla verenvuotovaraa lisäävien lääkkeiden päällekkäiskäyttö. Joka toisella verenvuotovaraa lisäävälle yhteisvaikutukselle altistuneella (n = 17) oli farmakodynaamisen interaktion lisäksi samanaikaisesti käytössä vähintään kolme samalla vaikutusmekanismilla verenvuotovaraa lisäävää lääkevalmistetta.

Yleisin verenvuotovaraa lisäävä yhteisvaikutus oli varfariinin ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö. Näitä oli 14 (40 %) kaikista verenvuotovaraa lisäävistä yhteisvaikutuksista. Lisäksi kaksi henkilöä käytti ASA:a 100 mg:n ja kaksi vähintään 500 mg:n vuorokausiannoksella yhdessä varfariinin kanssa. Yhdellä henkilöllä oli samanaikaisesti käytössä varfariini, asetyylilisilyihappo (≥ 500 mg/vrk) ja ketoprofeeni. Toinen merkittävä verenvuotoriskiä lisäävä yhteisvaikutus oli tulehduskipulääkkeiden tai ASA:n ja serotoniinipitoisuutta keskushermostossa lisäävien masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö 10 henkilöllä (29 %). Heistä yhtä lukuun ottamatta kaikilla oli käytössään vielä kolmaskin vuotoriskiä lisäävä lääkevalmiste. Yhdellä henkilöllä oli samanaikaisesti käytössä ASA, diklofenaakki, ibuprofeeni ja venlafaksiini.

Väsymystä lisääviä potentiaalisia farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia oli 21 (23 %) kaikista farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Tyypillisimpiä väsyttäviä lääkeyhdistelmiä olivat bentsodiatsepiinien ja väsyttävien masennuslääkkeiden yhdistelmät (n = 11) sekä bentsodiatsepiinin ja neuroleptin yhdistelmät (n = 10). Väsymystä lisääville yhteisvaikutuksille altistuneista kahdella kolmesta oli käytössä vähintään kolmella eri vaikutusmekanismilla väsymystä aiheuttavia lääkkeitä. Lisäksi heistä 13 henkilöllä (62 %) oli käytössä vähintään yksi samalla vaikutusmekanismilla väsymystä aiheuttava päällekkäislääke. Yhdellä oli käytössä klonatsepaami, diatsepaami, klooridiatsepoksidi, tematsepaami, amitriptyliini ja ketiapiini.

Serotoniiniaktiivisuutta kohottavia lääkeyhdistelmiä oli 12 (13 %) kaikista farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Seitsemällä henkilöllä oli kaksi serotoniinijärjestelmään vaikuttavaa masennuslääkettä samanaikaisesti käytössä. Masennuslääke ja tramadoli oli käytössä neljällä sekä masennuslääke ja fentanyl yhdellä.

Lääkeaineiden vastavaikutusta havaittiin kahdeksan (9 %) kaikista farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Niistä neljä oli donepetsiilin ja antikolinergisen vaikutuksen omaavan lääkeaineen (hydroksitsiini ja olantsapiini) yhteiskäyttöä.

Sydämen johtumishäiriöille altistavia lääkeyhdistelmiä havaittiin seitsemän (8 %) kaikista farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Yhdellä oli käytössä kolme QTs-aikaa pidentävää lääkettä, amitriptyliini, norfloksasiini ja sotaloli. Kahdella oli käytössä kaksi QTs-aikaa pidentävää lääkettä.

Taulukko 34. Viisi yleisintä farmakodynaamisiin yhteisvaikutuksiin osallisena ollutta lääkeaineryhmää sekä Lexi-Interact-tietokannan kuvaama kliininen vaikutus.

Lääkeaineryhmä	Yhteisvaikuttavalääke tai lääkeaineryhmä	Mahdollinen vaikutus
Antikoliinesterasaasi	1. Beetasalpaaja 2. Antikolinergisen vaikutuksen omaava lääke 3. Psykoosilääke 4. Bentsodiatsepiinin johdos	1. Sydämen harvalyöntisyys 2. Vastavaikuttaja 3. Haittavaikutukset 4. Muistin heikkeneminen
Bentsodiatsepiinin johdokset	1. Psykoosilääke 2. Opioidi 3. SNRI tai trisyklinen masennuslääke	1–3 Väsymys
K-vitamiiniantagonisti	1. NSAID 2. SSRI	1–2 Verenvuotovaara
NSAID	1. ASA 2. Varfariini 3. SSRI tai SNRI	1–3 Verenvuotovaara
SNRI	1. NSAID 2. ASA 3. Bentsodiatsepiinin johdos 4. Psykoosilääke	1–2 Verenvuotovaara 3–4 Väsymys

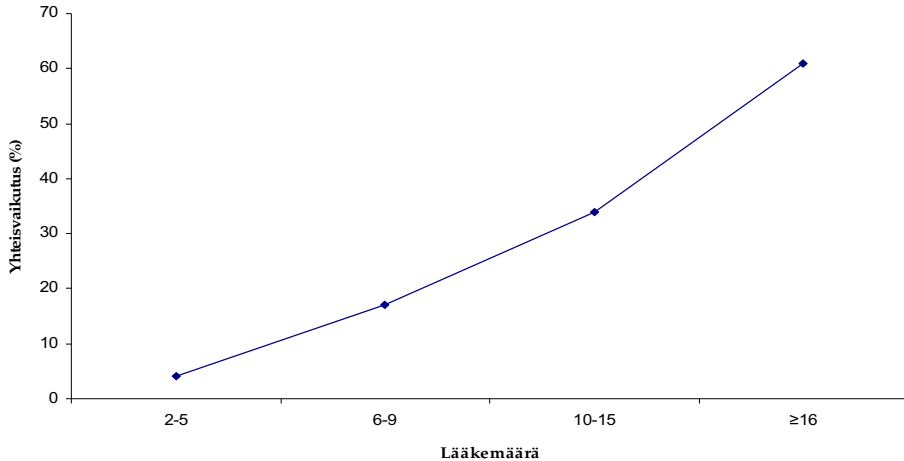
4.3.2 Esiintyvyys henkilöittäin

Potentiaalisesti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia oli 19 %:lla (n = 121) kaikista tutkimukseen osallistuneista henkilöistä (n = 639) yhteensä 0,3 kappaletta tutkimukseen osallistunutta kohden. Yhteisvaikutuksille altistuneiden ryhmässä niitä oli 1,5 kappaletta henkilöä kohden. Yksi interaktio esiintyi 75:llä (12 %), kaksi 31:llä (5 %), kolme 8:lla (1 %) ja neljä 6:lla (1 %). Ilman kotihoitoa asuvilla 106:lla (19 %), kotihoitoa saaneista 37:llä (26 %) ja laitoshoidossa olevilla 15:llä (22 %) esiintyi vähintään yksi yhteisvaikutus.

Yhteisvaikutukselle altistuneet käyttivät myös enemmän iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä (p < 0,001). Interaktioille altistuneista henkilöistä 54:llä (45 %) oli käytössä vähintään yksi iäkkäillä vältettävä lääke.

4.3.3 Käyttöön yhteydessä olevat tekijät

Potentiaalisesti kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten esiintyvyys lisääntyi lääkemäärän kasvaessa (kuvio 6). Korkeintaan 5 lääkettä käyttäneistä (n = 202) 4 %:lla, 6–9 lääkettä käyttäneistä (n = 245) 17 %:lla, 10–15 lääkettä käyttäneistä (n = 164) 34 %:lla ja yli 16 lääkettä käyttäneistä (n = 28) 61 %:lla oli vähintään yksi yhteisvaikutus.



Kuvio 6. Lääkemäärän yhteys yhteisvaikutusten esiintyvyyteen.

Yhteisvaikutuksille altistuneen ryhmän ja ei-altistuneen ryhmän välillä havaittiin useita eroja (taulukko 35). Yhteisvaikutuksia oli enemmän naisilla, lääkemäärän lisääntyessä, FCI kohotessa, kotihoitoa saavilla, koetun terveydentilan huonontuessa ja dementiaa, eteisvärinää, sepelvaltimotautia ja sydämen vajaatoimintaa sairastaneiden ryhmässä.

Sen sijaan tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu yhteisvaikutusten määrässä eri ikäryhmillä (p = 0,14), kotona tai laitoshoidossa asuvilla (p = 0,47), interventio- ja vertailuryhmällä (p = 0,46), BMI:lla (p = 0,57) eikä diabetesta (p = 0,17), Parkinsonin tautia (p = 0,47), nykyistä tai aiemmin todettua syöpää (p = 0,42) ja verenpainetautia sairastavilla (p = 0,06).

Taulukko 35. Tilastollisesti merkitsevät erot yhteisvaikutuksille altistuneiden ja ei altistuneiden ryhmissä eri muuttujien mukaan.

Selittävä muuttuja	Interaktio n (%)	Ei interaktiota n (%)	p-arvo*
Sukupuoli			
Mies	22 (12)	168 (88)	0,002
Nainen	99 (22)	350 (78)	
Lääkemäärä			
2–5	7 (4)	195 (96)	< 0,001
6–9	41 (17)	204 (83)	
≥ 10	73 (38)	119 (62)	
FCI			
0–1	16 (10)	142 (90)	< 0,001
2–3	39 (15)	217 (85)	
≥ 4	62 (29)	151 (71)	
Kotihoito			
Ei	71 (16)	372 (84)	0,007
Kyllä	37 (26)	104 (74)	
Sairaudet			
Dementia			
Ei	81 (17)	408 (83)	0,006
Kyllä	40 (27)	110 (73)	
Eteisvärinä			
Ei	87 (16)	460 (84)	< 0,001
Kyllä	34 (37)	58 (63)	
Sepelvaltimotauti			
Ei	49(15)	276 (85)	0,01
Kyllä	72 (23)	242 (77)	
Sydämen vajaatoiminta			
Ei	83 (17)	406 (83)	0,02
Kyllä	38 (25)	112 (75)	
Koettu terveydentila			
Hyvä	37 (12)	272 (88)	< 0,001
Kohtalainen	46 (21)	171 (79)	
Huono	33 (38)	55 (63)	

* Pearsonin χ^2 -testi

Binaarisen logistisen regressioanalyysin avulla tutkittiin selittävien muuttujien yhteyttä yhteisvaikutuksiin. Vakioimattomassa mallissa yhteisvaikutusten todennäköisyyttä lisäsivät naissukupuoli, kotihoito, lääkemäärän lisääntyminen, FCI:n kohoaminen, koetun terveydentilan huononeminen sekä sairauksista dementia, eteisvärinä, sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta (taulukko 36).

Lääkemäärää ja FCI-indeksiä tutkittiin myös luokiteltuina muuttujina. Todennäköisyys yhteisvaikutusten esiintyvyydelle 6–9 lääkettä käyttäneillä (n = 245) oli viisinkertainen (OR 5,60; 95 % LV 2,45–12,78) verrattuna 2–5 lääkettä

käyttäneisiin (n = 202). Vähintään 10 lääkettä käyttäneillä (n = 192) vastaava yhteys oli 17-kertainen (OR 17,09; 95 % LV 7,62–38,35). Todennäköisyys yhteisvaikutusten esiintyvyydelle lisääntyi myös FCI:n ollessa vähintään neljä, sillä nämä pisteet saaneilla (n = 213) todennäköisyys yhteisvaikutusten esiintyvyydelle oli kolminkertainen (OR 3,64; 95 % LV 2,01–6,61) verrattuna 0–1 FCI-pistettä saaneisiin (n = 158).

Sen sijaan iällä (p = 0,62), asuinpaikalla (koti tai laitos) (p = 0,45), BMI:lla (p = 0,52) ja diabeteksella (p = 0,17), Parkinsonin taudilla (p = 0,48), nykyisellä tai aiemmin sairastetulla syövällä (p = 0,43) ja verenpainetaudilla (p = 0,06) ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä yhteisvaikutusten esiintyvyyteen.

Jatkoanalyysissä käytettiin kahta eri vakiointimallia lääkemäärän ja FCI:n liiallisen korrelaation takia. Molempien mallien mukaan sydämen eteisvärinä ja huonoksi koettu terveydentila lisäsivät tilastollisesti merkitsevästi todennäköisyyttä yhteisvaikutusten esiintyvyydelle. Lisäksi molemmissa malleissa oli diabetesta ja verenpainetautia sairastavilla tilastollisesti merkitsevästi pienempi todennäköisyys yhteisvaikutuksille.

Lääkemäärän sisältäneessä vakiointimallisissa interaktioiden todennäköisyys kasvoi lääkemäärän lisääntyessä, ja kohtalaiseksi oman terveydentilansa kokeneiden ryhmässä. FCI:n sisältäneessä vakiointimallisissa yhteisvaikutusten todennäköisyys lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi FCI:n kasvaessa, naisilla ja dementiaa sairastavilla.

Sen sijaan kotihoitoa saavilla (mallit 1; p = 0,85 ja mallit 2; p = 0,11) sekä sairauksista sepelvaltimotaudilla (mallit 1; p = 0,45 ja mallit 2; p = 0,94) tai sydämen vajaatoiminnalla (mallit 1; p = 0,15 ja mallit 2; p = 0,45) ei vakiointien jälkeen havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä yhteisvaikutusten esiintyvyyteen.

Taulukko 36. Selittävien muuttujien yhteys yhteisvaikutuksiin (n = 639).

Selittävä muuttujat	OR (LV)	Mallit 1 Vakioitu OR (LV)	Mallit 2 Vakioitu OR (LV)
Sukupuoli			
Mies	1,00	1,00	1,00
Nainen	2,16 (1,31–3,55)	1,70 (0,98–2,94) [∞]	2,11 (1,26–3,52)*
Kotihoito × 3 henkilöä	1,86 (1,19–2,93)	1,06 (0,61–1,83) [#]	1,52 (0,91–2,53) ^a
Lääkemäärä	1,32 (1,25–1,41)	1,33 (1,25–1,41) [^]	-
FCI × 12 henkilöä	1,35 (1,20–1,52)	-	1,37 (1,21–1,54) ^β
Sairaudet			
Eteisvärinä	3,10 (1,92–5,02)	2,14 (1,22–3,73) [#]	2,74 (1,62–4,64) ^a
Sepelvaltimotauti	1,68 (1,12–2,52)	0,80 (0,50–1,30) [#]	0,93 (0,55–1,56) ^a
Sydämen vajaatoiminta	1,66 (1,07–2,57)	0,67 (0,39–1,14) [#]	0,82 (0,47–1,42) ^a
Dementia	1,83 (1,19–2,83)	1,36 (0,82–2,27) [#]	1,89 (1,16–3,07) ^a
Diabetes	0,69 (0,41–1,17)	0,44 (0,24–0,80) [#]	0,38 (0,21–0,68) ^a
Verenpainetauti	0,68 (0,45–1,01)	0,54 (0,34–0,86) [#]	0,61 (0,40–0,93) ^a
Koettu terveydentila			
Hyvä	1,00	1,00	1,00
Kohtalainen	1,98 (1,23–3,17)	1,72 (1,03–2,86)	1,62 (0,99–2,64) ^a
Huono	4,41 (2,54–7,66)	1,96 (1,03–3,72)	3,08 (1,68–5,63) ^a
× 26 henkilöä			

* tietoa ei saatavilla

Mallit 1

[∞] vakioitu iällä ja lääkemäärällä

[#] vakioitu iällä, sukupuolella ja lääkemäärällä

[^] vakioitu iällä ja sukupuolella

Mallit 2

* vakioitu iällä ja FCI:llä

^a vakioitu iällä, sukupuolella ja FCI:llä

^β vakioitu iällä ja sukupuolella

4.3.4 Mahdollinen oireyhteys

Kaikista potentiaalisesti kliinisesti merkittävälle yhteisvaikutukselle altistuneista henkilöistä (n = 121) 59:ltä (49 %) löydettiin mahdollinen yhteys Lexi-Interact-tietokannan ilmoittamaan haittavaikutukseen. Yhdelle interaktiolle altistuneista kyseinen yhteys havaittiin 28:lta (37 %), kahdelle interaktiolle altistuneista 17:ltä (55 %), kolmelle 7:ltä (88 %) ja neljälle interaktiolle altistuneista kaikilta 6:lta.

Kaikista tutkimuksessa löydettyistä yhteisvaikutuksista (n = 181) 81 (44 %) kohdalla havaittiin vähintään yksi yhteisvaikutuksen seurauksena kuvattu oire. D-vakavuusluokan yhdistelmien kohdalla yhteys havaittiin 36 interaktiolla (26 %), joista 14 oli farmakokineettisiä ja 22 farmakodynaamisia. C-vakavuusluokassa mahdollinen yhteys oireeseen löydettiin tutkimusasetelmasta johtuen kaikissa 45 yhteisvaikutuksessa.

Farmakokineettistä yhteisvaikutuksista (n = 95) vähintään yksi mahdollinen oire havaittiin 17:llä (18 %). Kuusi henkilöä käytti samanaikaisesti rautavalmistetta ja kalsiumia tai magnesiumia. Heillä kaikilla havaittiin viitearvoa matalampi veren hemoglobiinipitoisuus rautahoidosta huolimatta. Kolmella henkilöllä kodeiin tai tramadolin metaboliaa estettiin toisella lääkkeellä, jolloin edellä mainittujen lääkkeiden kiputeho heikkenee. Kaikilla kolmella oli edelleen kovaa kipua. Yhdellä tramadolia ja haloperidolia käyttäneellä oli havaittu myös yhteisvaikutuksen yhteydessä kuvattua sekavuutta. Kahdella statiinihoitoa saaneella oli käytössä sen metaboliaa estävä lääkitys. Molemmilla oli havaittu yhteiskäytön seurauksena kuvattua lihaskipua. Kahdella digoksiinia ja sydänselktiivistä kalsiuminestäjää (verapamiili ja diltiatseemi) käyttäneellä oli havaittu yhteisvaikutustietokannassa kuvattuja digoksiinin yliannostukseen sopivia oireita.

Farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista (n = 90) vähintään yksi mahdollinen oireyhteys löydettiin 64:ltä (71 %). Yleisin havaittu oire oli väsymys 26 henkilöllä (taulukko 37). Heistä lähes joka toisella (n = 12) oli käytössä kolmella eri vaikutusmekanismilla väsymystä aiheuttavia lääkkeitä. Väsyttävälle yhteisvaikutuksille altistuneilla oli yleistä myös samalla vaikutusmekanismilla väsyttävien lääkeaineiden päällekkäiskäyttö. Yhteisvaikutuksen seurauksena väsymystä kokeneiden ryhmässä (n = 26) 9:llä oli käytössä kolme ja 8:lla vähintään neljä väsyttävää lääkevalmistetta. Yksi henkilö käytti neljää eri bentsodiatsepiinivalmistetta, väsyttävää masennuslääkettä ja väsymystä aiheuttavaa psykoosilääkettä. Hoitajan mukaan hän oli poikkeuksellisen väsynyt.

Verenvuotovaraa lisääville yhteisvaikutuksille altistuneista (n = 34), 13:lla (38 %) havaittiin viitearvoa matalampi hemoglobiinipitoisuus. Lisäksi yhdellä henkilöllä esiintyi veriulostetta, ja yksi oli poikkeuksellisen kalpea ja väsynyt. Heidän hemoglobiiniarvonsa eivät olleet tiedossa. Edellä mainittuja oireita saaneista (n = 15) joka toisella (n = 7) oli käytössä verenvuotovaraa vähintään kolmella eri vaikutusmekanismilla lisääviä valmisteita. Tutkimuksessa havaittiin interaktioiden lisäksi myös samalla vaikutusmekanismilla verenvuotoriskiä lisäävien lääkkeiden päällekkäiskäyttöä. Verenvuodon oireita kokeneiden ryhmästä 11:llä (73 %) oli käytössä farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen lisäksi vähintään kolme samalla vaikutusmekanismilla verenvuotovaraa lisäävää valmistetta.

Lääkkeiden yhteisvaikutukseen mahdollisesti yhteydessä olevaa huimausta havaittiin 12 yhteisvaikutuksessa. Yhdellä päivittäistä huimausta kokeneella henkilöllä oli käytössä tamsulosiini, betaksololi, furosemiidi ja losartaani.

Muita tyypillisiä yhteisvaikutuksiin mahdollisessa yhteydessä olleita oireita olivat sekavuus (n = 8), muistihäiriöt (n = 7) ja sydämen rytmihäiriöt (n = 4). Yhdellä tutkittavalla oli käytössä kolme QTs-aikaa pidentävää lääketta (amitriptyliini, norfloksasiini ja sotaloli) ja hänellä oli havaittu toistuvia rytmihäiriöitä. Kahdella henkilöllä oli käytössä asetyylikoliinin määrää keskushermostossa lisäävä dementiaaläike ja beetasalpaaja, jolloin sydämen syke oli ajoittain laskenut alle 50:een minuutissa. Yhdellä henkilöllä oli käytössä kaliumia säästävä diureetti, kalium ja losartaani. Myös hänellä oli havaittu lääkeyhdistelmän yhteydessä kuvattua sydämen rytmihäiriöitä.

Taulukko 37. Viisi yleisintä farmakodynaamisiin yhteisvaikutuksiin mahdollisesti yhteydessä olevaa oiretta.

Oire	Yhteisvaikuttavia lääkeaineita tai lääkeaineryhmiä	Määrä
Väsymys	Antihistamiinit, bentsodiatsepiinit, väsyttävät masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet ja opioidit	24
Verenvuoto	Amitriptyliini, ASA, bisfosfonaatit, dipyridamoli, klopidogreeli, kortisonit, metotreksaatti, NSAID, parasetamoli, SNRI, SSRI ja varfariini	15
Huimaus	Alfa- ja beetasalpaajat, bentsodiatsepiinit, diltiatseemi, diureetit, nitraatit, opioidit, psykoosilääkkeet, SNRI, SSRI	12
Sekavuus	Antihistamiinit, antikolinergisesti vaikuttavat lääkkeet, bentsodiatsepiinit, memantiini, opioidit, psykoosilääkkeet ja SNRI	8
Muistihäiriö	Antikolinergisesti vaikuttavat lääkeaineet sekä bentsodiatsepiinit ja niiden johdokset	7

4.3.5 Yhteys liikunta- ja toimintakykyyn

Kaikissa tasapainokykyä, lihasvoimaa, liikunta- ja fyysistä toimintakykyä mittaavien testien tulosten mediaaneissa löydettiin tilastollisesti merkitsevä ero yhteisvaikutuksille altistuneiden ja ei-altistuneiden välillä. Ainoastaan kognitiivisia toimintoja mittavassa MMSE-pisteissä ryhmien välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,21).

Myös kaikissa vakioimattomissa kognitiivisia toimintoja lihasvoimaa ja liikunta- sekä toimintakykyä mittaavissa testeissä yhteisvaikutuksia oli enemmän huonoimpaan toimintakykyluokkaan luokiteltujen ryhmässä (taulukko 38). Tilastollisesti merkitseviä erot olivat tuolilta ylösnousu -testissä

($p = 0,006$), itsearvioidussa 400 metrin kävelykyvyssä ($p = 0,002$) ja IADL-pisteissä ($p = 0,01$).

Taulukko 38. Vakioimattomat lihasvoimaa, liikuntakykyä, päivittäistä toimintakykyä ja kognitiivisia toimintoja mittaavien testien jakaumat yhteisvaikutusten esiintyvyyden mukaan.

Yhteisvaikutus	Toimintakykytesti			Yhteensä	p-arvo*
Tuoliilta ylösnousu 5 kertaa					
	Kykenee	Ei kykene			
Ei	371 (80)	92 (20)		463 (100)	0,006
Kyllä	72 (68)	34 (32)		106 (100)	
Yhteensä	443 (78)	126(22)		569 (100)	
400 metrin kävely ilman apua					
	Kykenee	Ei kykene			
Ei	416 (89)	50 (11)		466 (100)	0,002
Kyllä	83 (78)	23 (22)		106 (100)	
Yhteensä	499 (87)	73 (13)		572 (100)	
IADL-pisteet					
	7–8	6–0			
Ei	274 (59)	192 (41)		466 (100)	0,01
Kyllä	48 (45)	58 (55)		106 (100)	
Yhteensä	322 (56)	250 (44)		572 (100)	
MMSE-pisteet					
	30–24	23–18	17–0		
Ei	376 (81)	59 (13)	31 (7)	466 (100)	0,12
Kyllä	78 (74)	15 (14)	13 (12)	106 (100)	
Yhteensä	454 (79)	74 (13)	44 (8)	572 (100)	

* Pearsonin χ^2 -testi

Myös kaikissa ikä- ja sukupuolivakioiduissa lihasvoimariippuvaisissa toimintakykytesteissä yhteisvaikutuksia oli enemmän huonoimpaan toimintakykyluokkaan luokiteltujen ryhmässä (taulukko 39). Kaikissa taulukossa 39 olevissa testeissä erot olivat tilastollisesti merkitseviä.

Taulukko 39. Tertiliiryhmiin luokitellut ikä- ja sukupuolivakioidut liikuntakykyä, puristusvoimaa ja tasapainoa mittaavien testien jakaumat yhteisvaikutusten esiintyvyyden mukaan.

Vältettävä lääke	Toimintakykytesti			Yhteensä	p-arvo*
	10 metrin kävelytesti				
	Hyvä	Kohtalainen	Huono		
Ei	153 (37)	132 (32)	124 (30)	409 (100)	0,03
Kyllä	18 (23)	26 (34)	33 (43)	77 (100)	
Yhteensä	171 (35)	158 (33)	157 (32)	486 (100)	
	TUG-aika				
	Hyvä	Kohtalainen	Huono		
Ei	162 (36)	156 (35)	133 (30)	451 (100)	< 0,001
Kyllä	19 (18)	31 (29)	56 (53)	106 (100)	
Yhteensä	181 (33)	187 (34)	189 (34)	557 (100)	
	Vahvemman käden puristusvoima				
	Hyvä	Kohtalainen	Huono		
Ei	183 (40)	141 (31)	139 (30)	463 (100)	0,003
Kyllä	29 (27)	27 (26)	50 (47)	106 (100)	
Yhteensä	212 (37)	168 (30)	189 (33)	569 (100)	
	Bergin tasapainotesti				
	Hyvä	Kohtalainen	Huono		
Ei	190 (41)	126 (27)	146 (32)	462 (100)	0,002
Kyllä	24 (23)	36 (34)	46 (43)	106 (100)	
Yhteensä	214 (38)	162 (29)	192 (34)	568 (100)	

* Pearsonin χ^2 -testi

Jatkoanalyysissä binaarisen logistisen regression avulla selvitettiin yhteisvaikutusten yhteyttä tasapaino-, liikunta- ja lihasvoima- ja toimintakykytestien tuloksiin (taulukot 40 ja 41). Tilastollisesti merkitsevä yhteys havaittiin kaikissa lihasvoimariippuvaisten testien huonoimpaan kolmannekseen luokiteltujen joukossa. Bergin tasapainotesteissä myös keskinkertaiseen luokkaan kuuluneilla oli tilastollisesti merkitsevästi lisääntynyt todennäköisyys yhteisvaikutuksille. Samoin 400 metrin kävelyyn tai tuolilta ylösnousu -testiin kykenemättömillä, IADL-tuloksella 6–0 ja MMSE-pisteillä 17–0, havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys yhteisvaikutuksen esiintyvyyteen.

Lääkemäärän tai FCI:n sisältäneiden vakiointien jälkeen (mallit 1 ja 2) ainoastaan TUG-testin huonoimpaan kolmannekseen luokiteltujen kohdalla oli molemmissa malleissa tilastollisesti merkitsevä yhteys yhteisvaikutusten esiintyvyydelle.

FCI:llä suoritettun vakioinnin jälkeen vahvemman käden puristusvoimatestissä ja IADL-testin huonoimpaan kolmannekseen luokiteltujen kohdalla oli tilastollisesti merkitsevä yhteys yhteisvaikutusten esiintyvyydelle. Lisäksi Bergin tasapainotestissä kohtalaiseen tai huonoimpaan luokkaan luokitelluilla oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi yhteys yhteisvaikutusten esiintyvyydelle kuin hyvään tasapainoluokkaan luokitteluilla.

Taulukko 40. Yhteisvaikutusten esiintyvyyden yhteys tertiiliryhmiin luokiteltuihin ikä- ja sukupuolivakioituihin liikuntakykyä, puristusvoimaa ja tasapainoa mittaaviin testeihin (n = 572).

Selittävä muuttuja	OR (95 % LV)	Mallit 1 Vakioitu OR* (95 % LV)	Mallit 2 Vakioitu OR* (95 % LV)
10 metrin kävelytesti			
Hyvä	1,00	1,00	1,00
Kohtalainen	1,67 (0,88–3,19)	1,23 (0,62–2,45)	1,32 (0,68–2,57)
Huono	2,26 (1,22–4,21)	1,16 (0,58–2,30)	1,40 (0,72–2,73)
× 86 henkilöä			
TUG-aika			
Hyvä	1,00	1,00	1,00
Kohtalainen	1,69 (0,92–3,12)	1,21 (0,63–2,33)	1,39 (0,74–2,60)
Huono	3,59 (2,03–6,34)	1,97 (1,06–3,67)	2,53 (1,39–4,61)
× 15 henkilöä			
Vahvemman käden puristusvoima			
Hyvä	1,00	1,00	1,00
Kohtalainen	1,21 (0,69–2,13)	0,92 (0,49–1,71)	1,09 (0,61–1,94)
Huono	2,27 (1,37–3,77)	1,53 (0,87–2,66)	1,92 (1,14–3,25)
× 3 henkilöä			
Bergin tasapainotesti			
Hyvä	1,00	1,00	1,00
Kohtalainen	2,26 (1,29–3,97)	1,54 (0,84–2,83)	1,81 (1,02–3,24)
Huono	2,49 (1,46–4,27)	1,23 (0,67–2,26)	1,78 (1,01–3,14)
× 4 henkilöä			

* Mallit 1: vakioitu lääkemäärällä

Mallit 2: vakioitu FCI:llä

Taulukko 41. Yhteisvaikutusten esiintyvyyden yhteys lihasvoimaa, liikuntakykyä, päivittäistä toimintakykyä ja kognitiivisia toimintoja mittaaviin testeihin (n = 572).

Selittävä muuttuja	OR (95 % LV)	Mallit 1 Vakioitu OR* (95 % LV)	Mallit 2 Vakioitu OR* (95 % LV)
Tuolilta ylösnousu			
5 kertaa			
Kykenee	1,00	1,00	1,00
Ei kykene × 3 henkilöä	1,90 (1,19–3,04)	1,26 (0,73–2,16)	0,56 (0,29–1,08)
400 m kävely ilman apua			
Kykenee	1,00	1,00	1,00
Ei kykene	2,31 (1,33–3,99)	1,48 (0,79–2,79)	1,72 (0,95–3,12)
IADL-pisteet			
7–8	1,00	1,00	1,00
0–6	1,72 (1,13–2,64)	1,48 (0,89–2,46)	1,73 (1,07–2,80)
MMSE-pisteet			
30–24	1,00	1,00	1,00
23–18	1,23 (0,66–2,27)	1,02 (0,51–2,04)	1,21 (0,63–2,34)
17–0	2,02 (1,01–4,04)	1,68 (0,76–3,75)	1,91 (0,90–4,06)

* Mallit 1: vakioitu iällä, sukupuolella ja lääkemäärällä

Mallit 2: vakioitu iällä, sukupuolella ja FCI:llä

4.3.6 Yhteys kuolleisuuteen

Potentiaalisesti kliinisesti merkittävälle yhteisvaikutuksille altistuneiden kuolleisuutta seurattiin yhden vuoden (31.12.2007) ja kahden vuoden (31.12.2008) kuluttua tutkimusvuoden 2006 päättymisestä. Yhteisvaikutusryhmän kuolleisuus ei eronnut niille altistumattomien ryhmästä yhden tai kahden vuoden seurannan aikana. Ensimmäisen vuoden aikana yhteisvaikutuksille altistuneiden ryhmästä (n = 121) kuoli 12 (10 %) ja ei-altistuneiden ryhmästä (n = 518) kuoli 56 (11 %) (p = 0,08). Vastaavasti kahden vuoden kuluessa yhteisvaikutuksille altistuneiden ryhmästä kuoli 23 (19 %) ja ei-altistuneiden ryhmästä 90 (17 %) (p = 0,18).

Jatkoanalyysissa yhteyttä kuolleisuuteen tutkittiin binaarisen ikä- ja sukupuolivakioidun logistisen regression avulla. Yhden vuoden (OR 0,94; 95 % LV 0,48–1,84) tai kahden vuoden kuolleisuuden todennäköisyydessä (OR 1,16; 95 % LV 0,68–1,96) ei löydetty tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

4.3.7 Esiintyvyyserot interventio- ja vertailuryhmässä

Potentiaalisesti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia esiintyi interventoryhmässä (n = 93) ja vertailuryhmässä (n = 92) yhtä paljon (taulukko 42). Interventio- ja vertailuryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa yhteisvaikutusten todennäköisyyksissä, kun tehtiin vakioimaton (OR 1,16; 95 % LV 0,78–1,73) tai ikä-, sukupuoli-, asuinpaikka- (koti tai laitos) ja lääkemäärävakioitu logistinen regressioanalyysi (OR 0,92; 95 % LV 0,59–1,40).

Interventoryhmässä esiintyi farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia 56 (59 %) ja farmakodynaamisia 37 (41 %). Vastaavat määrät olivat vertailuryhmässä 39 (42 %) ja 53 (57 %). Kaikista D-vaaraluokan yhteisvaikutuksista 77 (55 %) esiintyi interventoryhmässä.

Fysikokemiallisia yhteisvaikutuksia esiintyi interventoryhmässä (n = 37) ja vertailuryhmässä (n = 35) yhtä paljon. Metaboliavaiheen yhteisvaikutuksista 3/4 (n = 15) ja p-glykoproteiinivälitteisistä kaikki (n = 4) löydettiin interventoryhmässä.

Farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista 53 (59 %) esiintyi vertailuryhmässä. Väsymystä aiheuttavista (n = 14) tai sydämen rytmihäiriöille altistavista (n = 4) yhteisvaikutuksista 2/3 ja verenhiyytymisjärjestelmään vaikuttavista (n = 21) yhteisvaikutuksista 60 % esiintyi vertailuryhmässä. Vertailuryhmässä 11 henkilöä käytti varfariinia ja tulehduskipulääkettä samanaikaisesti, kun interventoryhmässä näitä käytettäviä oli kolme. Lisäksi vertailuryhmässä oli kaksi henkilöä, jotka käyttivät varfariinin kanssa samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa vähintään 500 mg kerta-annoksella. Vertailuryhmässä havaittiin kahdeksan (80 %) serotonergisen masennuslääkkeen ja tulehduskipulääkkeen tai ASA:n yhteiskäyttötapausta.

Yhteisvaikutuksen mahdollinen yhteys havaittuun oireeseen todettiin 59 henkilöllä, joista 34 (58 %) kuului vertailuryhmään.

Taulukko 42. Yhteisvaikutusten yleisyys interventio- (n = 329) ja vertailuryhmässä (n = 310) sekä koko tutkimusväestöllä (n = 639).

Yhteisvaikutus	Interventioryhmä n (%)	Vertailuryhmä n (%)	Yhteensä n (%)
Farmakokineettiset			
Fysikokemiallinen	37 (40)	35 (38)	72 (39)
Metaboliavaihe	15 (16)	4 (4)	19 (10)
P-glykoproteiini	4 (4)	-	4 (2)
Farmakodynaamiset			
Verenhytyminen	14 (15)	21 (23)	35 (19)
Väsymys	7 (8)	14 (15)	21 (11)
Serotonergisyys	4 (4)	4 (4)	8 (4)
Antagonismi	5 (5)	3 (3)	8 (4)
Sydämen rytmihäiriöt	2 (2)	4 (4)	6 (3)
Muut yhteisvaikutus	5 (5)	7 (8)	12 (7)
Yhteensä	93 (100)	92 (100)	185 (100)

5 Pohdinta

5.1 AINEISTO JA MENETELMÄT

HHS-tutkimus

HHS-tutkimus on väestöpohjainen, satunnaistettu ja kontrolloitu interventiotutkimus, johon otettiin satunnaisotannalla lähes joka viides 75 vuotta täyttänyt kuopiolainen. Heistä kolme neljästä osallistui tutkimukseen. Väestötotos oli kattava, sillä siihen sisältyi ilman kotihoitoa asuvia, kotihoitoa saavia ja laitoshoidossa olevia henkilöitä niin kaupungista kuin maaseudultakin. Tutkimus on siten hyvin yleistettävissä itäsuomalaisilla 75 vuotta täyttäneillä henkilöillä. Tulosten kansallista yleistettävyyttä hankaloittavat sairastavuuserot ja lääkkeiden määräyserot eri osissa Suomea (Ahonen ym. 2010, Suomen lääketilasto 2010). Iäkkäiden käyttämät yksittäiset lääkeaineet poikkeavat eri maiden välillä mm. kansallisten lääkevalikoima-, hoitokäytäntö- ja sairastavuuserojen vuoksi, joten tulosten kansainvälinen yleistettävyys voi olla vähäisempää (Laroche ym. 2007a).

Tämän tutkimuksen yleistettävyyttä voi heikentää myös se, että vuosina 2004 ja 2005 tutkimuslääkärit tekivät muutoksia interventioryhmän lääkityksiin. Tehtyjen lääkitysmuutosten määrä oli kuitenkin pieni verrattuna tutkittavilla käytössä olleiden lääkkeiden kokonaismäärään (Lampela ym. 2007). Tutkijalääkärit määräsivät vuonna 2004 interventioryhmälle 173 uutta lääkettä ja lopettivat 55 lääkkeen käytön (Lampela ym. 2007). Kaiken kaikkiaan interventioryhmällä oli käytössä kyseisenä vuonna 1 563 säännöllisesti ja 471 tarvittaessa käytettävää lääkettä. Lisäksi vain pieni osa tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden vuosittaista lääkemuutoksista oli tutkimuslääkäreiden määräämiä. Geriatrisissa arvioinneissa vuosina 2004, 2005 ja 2006 interventioryhmälle tehdyistä psyykenlääkkeen muutoksista ainoastaan 13 % oli tehty HHS-tutkimuksessa (Rikala ym. 2010). Yksittäisten lääkemuutosten pysyvyys ilman säännöllistä seurantaa on todettu myös puutteelliseksi (Voshaar ym. 2003, Lampela ym. 2007, Rikala ym. 2010a). Vuonna 2004 HHS-tutkimuksessa interventioryhmälle aloitetuista uusista lääkkeistä 73 (42 %) ei ollut enää käytössä, ja lopetetusta lääkkeistä 14 (26 %) oli palautunut käyttöön ensimmäisen seurantavuoden jälkeen (Lampela ym. 2007). Psyykenlääkkeiden kohdalla muutosesitykset toteutuivat vielä huonommin.

Geriatrisissa arvioinneissa vuosina 2004, 2005, ja 2006 tehtiin interventoryhmälle kaiken kaikkiaan 126 muutosta psyykenlääkkeisiin. Niistä 61 % ei ollut säilynyt ensimmäisen seurantavuoden jälkeen (Rikala ym. 2010).

Tutkimuslääkäreillä ei ollut käytössä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden tarkastuslistoja. Lampelan ja kumppaneiden (2010) mukaan HHS-tutkimuksen ensimmäisessä geriatrisessa arvioinnissa vuonna 2004 Beersin 2003 listauksen lääkeaineita oli ollut käytössä 71:lla interventoryhmään kuuluneella. Ensimmäisen seurantavuoden jälkeen niitä oli edelleen käytössä 60:lla (Lampela ym. 2010). HHS-tutkimuksen geriatrisessa arvioinnissa lääkäreillä ei ollut myöskään käytössä sähköisiä tietokantoja yhteisvaikutusten tarkastamisessa. Vuosina 2004–2006 Kuopion kaupungin perusterveydenhuollollakaan ei ollut käytössä sähköisiä yhteisvaikutustietokantoja. Tietokantojen on havaittu helpottavan lääkitysongelmien selvittämistä ja niiden käyttöä suositellaan lääkkeiden määräämisen, toimittamisen ja arviointien yhteydessä (Spinewine ym. 2007, Kaur ym. 2009, Page ym. 2010).

Tutkimusväestön koko on riittävä 75 vuotta täyttäneiden lääkitysongelmien tutkimiseen ja tilastollisen merkitsevyyden osoittamiseen. Alaryhmien analyyseissä (esim. laitoshoido 68 henkilöä) väestön koko jäi pieneksi, jolloin saadun tuloksen yleistettävyyden voi kärsiä. Tutkimusväestöä tutkittiin pääsääntöisesti yhtenä ryhmänä, koska kyseessä oli väestöotos.

Tutkimuksen toisena merkittävänä vahvuutena väestöpohjaisuuden lisäksi oli monitieteellinen ja moniammatillinen yhteistyö geriatrisissa arvioinneissa. Alkututkimus vuonna 2004 ja vuoden välein suoritettavat kolme seurantatutkimusta mahdollistivat terveydentilan ja toimintakyvyn muutosten seuraamisen ja selvittämisen. Lääkäiden hoitoon perehtyneiden tutkimuslääkäreiden, tutkimushoitajien, fysioterapeuttien, ravitsemusterapeutin, hammaslääkäreiden, silmälääkärin ja proviisorin suorittamista haastatteluista ja tutkimuksista saatiin tietoa mm. ikäänntyneen väestön terveydentilasta, toimintakyvystä, lääkkeiden käytöstä ja niiden haittavaikutuksista. Moniammatillisissa geriatrisen arvioinnin palavereissa pohdittiin tutkittavien lääkitys-, ravitsemus- ja liikuntakykyongelmia.

Väitöskirjan osatutkimukset ovat poikittaistutkimuksia vuoden 2006 HHS-väestöllä. Ainoastaan iäkkäillä vältettävien tai yhteisvaikuttavien lääkkeiden yhteyttä kuolleisuuteen seurattiin kaksi vuotta. Poikittainen tutkimusasetelma on käytännöllinen lääkitysongelmien yleisyyden ja niihin yhteydessä olevien vaaratekijöiden tutkimisessa. Sen sijaan poikittainen tutkimusasetelma ei sisällä

aikatekijää, jolloin todettujen yhteyksien perusteella ei voida päätellä syy-seuraussuhdetta. Saatuja tuloksia tulee tulkita tämä rajoite huomioiden.

Useita samanaikaisia interventioita käsittävillä tutkimuksilla tyypillinen ongelma on myös yksittäisen intervention vaikutuksen osoittamisen vaikeus. Johtuiko mahdollisesti parantunut toimintakyky jostakin tietystä toimenpiteestä vai olivatko kaikki tehdyt toimenpiteet tarpeellisia? Tässä tutkimuksessa kyseistä ongelmaa ei ollut, sillä poikittainen tutkimusasetelma ei mahdollista syy-seuraussuhteen päättelyä.

Puutteellisesti täytettyjen haastattelulomakkeiden tiedetään heikentävän tutkimuksien hyödynnettävyyttä (Hirsjärvi ja Hurme 2000). Avoimiksi jääneistä kohdista on jälkikäteen mahdotonta päätellä, oliko kyseessä lomakkeen täyttäjän unohtus, potilaan en tiedä -vastaus vai kieltävä vastaus. Tässä tutkimuksessa puuttuva tieto ei aiheuttanut ongelmaa, sillä eniten puuttuvia vastauksia oli itse koettu terveydentila -kysymyksen kohdalla 26 (4 %) tutkittavalla. Kyseisessä kohdassa tiedon puuttumisen syynä oli usein afasia ja heikentynyt kognitio.

Aiemmat tutkimustulokset iäkkäillä vältettävien lääkkeiden tai lääkeyhdistelmien käytön yhteydestä terveydentilaa, liikunta- tai toimintakykyä ja kustannuksia kuvaaviin muuttujiin ovat liian ristiriitaisia, eikä niiden perusteella voi tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä (Spinewine ym. 2007). Ristiriitaisuutta ovat aiheuttaneet erilaiset metodiongelmat, kuten vakiointien puutteellisuus, lääkkeen käytön ja tulosmuuttujan välisen ajallisen yhteyden puute, annoksen huomioimatta jättäminen, lyhyt seuranta-aika, pieni otoskoko ja valikoitunut tutkimusväestö. Tässä tutkimuksessa ristiriitaisuuksia aiheuttaneet tekijät pyrittiin ottamaan huomioon.

Laitoshoidossa asuvista kolmella neljästä toimintakyky oli heikentynyt niin merkittävästi, että liikunta- ja toimintakykytestejä ei pystytty heillä tekemään. Näin ollen laitoksissa asuvat jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Tässä tutkimuksessa laitoksissa asuvilla oli käytössä paljon iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä, mutta edellä mainituista syistä niiden yhteyttä toimintakykyyn ei voitu tutkia. Yhdysvalloissa tehdyssä laajassa väestötutkimuksessa iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö lisäsi kolmasosalla todennäköisyyttä hoivalaitokseen joutumiselle (Zuckerman ym. 2006).

Lääkitystiedon kerääminen

Haastattelu sopii joustavuutensa takia monenlaisiin tutkimustarkoituksiin (Hirsjärvi ja Hurme 2000, Eskola ja Suoranta 2008). Siinä tutkittava pystyy kuvaamaan subjektiivista vointiaan postikyselyä vapaammin ja haastattelija

pystyy tarvittaessa esittämään täsmentäviä kysymyksiä. Myös haastatteluhetken havainnoinnista on mahdollisuus saada lisätietoa. Haastattelututkimus on etenkin iäkkäiden kohdalla postikyselyä parempi vaihtoehto, sillä sairaudet ja heikentyneet aisti- ja kognitiiviset toiminnot heikentävät mm. lukemis- ja kirjoittamiskykyä vaikeuttaen kyselylomakkeen täyttämistä (Hirsjärvi ja Hurme 2000). Kasvotusten tapahtuneen haastattelun luotettavuutta voi heikentää anonyymiyden puute, jolloin haastateltavalla voi olla taipumus antaa sosiaalisesti suotavia vastauksia. Haastattelun validius voidaan tarvittaessa tarkistaa muista tiedoista, kuten sairauskertomuksista ja omaisten sekä haastattelijan havainnoista.

HHS-tutkimuksen tärkeä vahvuus oli lääkitystietojen huolellinen kerääminen. Lääkitystiedot kerättiin haastattelun avulla, johon sisältyy virhemahdollisuus heikentyneen muistin ja sosiaalisesti suotavien vastausten seurauksena. Mahdollisten virheiden vähentämiseksi haastatteluun tuotiin mukana kaikki käytössä olevat lääkemääräykset ja lääkepakkaukset. Lisäksi lääkkeiden käyttöä selvitettiin terveyskeskuksen, Kuopion kaupungin sairaaloiden, Kuopion yliopistollisen sairaalan, kotihoidon, hoivakotien ja yksityisten lääkäreiden sairauskertomuksista.

Tutkimuksen etuna rekisteritutkimuksiin verrattuna onkin tarkka käytössä olleiden lääkevalmisteiden selvittäminen. Suomessa reseptirekisteritutkimuksissa voidaan tutkia lääkekorvaukseen oikeuttavia ostoja. Sen ulkopuolelle jäävät siten ei-korvattavat lääkkeet, itsehoitovalmisteet ja laitoshoidossa asuvien käyttämät lääkkeet. Rekisteritutkimuksesta ei voida myöskään saada selville kuinka ostetut lääkkeet käytetään. Suomessa apteekkeihin palautetaan vuosittain arviolta 1,6 miljoonaa lääkepakkausta, joista kaksi kolmesta on avaamattomia tai niissä on vähintään puolet jäljellä (Jokela 2002). Maailman terveysjärjestö onkin laajassa selvityksessään todennut kroonisista lääkehoidoista vain joka toisen toteutuvan annettujen ohjeiden mukaisesti huonon hoitomyöntyvyyden seurauksena (WHO 2003).

Lääkitystietojen tarkasta selvittämisestä huolimatta on mahdollista, että tutkimuksessa esiintyy joidenkin henkilöiden kohdalla lääkkeiden käytön aliraportointia, mikäli tutkittava unohti tuoda lääkemääräykset tai lääkepakkaukset mukanaan, oli haluton kertomaan lääkkeiden käytöstään tai lääkemääräykset eivät olleet perus- tai erikoissairanhoidosta pyydytyissä sairauskertomuksissa. Vastaavasti tutkimuksessa voi esiintyä lääkkeiden käytön yliraportointia, mikäli tutkittava ilmoitti käyttävänsä hänelle määrättyjä lääkkeitä, vaikka hän ei niitä todellisuudessa käyttänytkään. Tarvittaessa

käytettyihin lääkkeisiin sisältyi kaikki kahden viikon aikana käytetyt lääkkeet, joten niissä voi olla mukana kertaluonteisesti tai harvoin käytettyjä valmisteita.

Lääkityksen arviointi

Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden tutkimuksessa käytettiin ensimmäistä kertaa tietolähteenä äskettäin julkaistua suomalaista iäkkäiden lääkityksen tietokantaa (Hartikainen ja Ahonen 2011). Siihen on valittu 75 vuotta täyttäneiden suomalaisten yleisimmin perusterveydenhuollossa käyttämät lääkeaineet, jolloin aiemmissa ulkomailla tehdyissä listauksissa olevat kansalliset lääkevalikoima- ja hoitokäytäntöerot pystytään paremmin välttämään. Uutta tietokantaa ei ole aiemmin validoitu ja sen reliabiliteettia ei ole tutkittu. Iäkkäiden lääkityksen tietokannan vältettävien lääkkeiden (D-vakavuusluokka) valmistelussa on käytetty lähtökohtana aiempia kansainvälisiä kriteeristöjä, joten ei ole aihetta epäillä, että suomalainen listaus antaisi kansainvälisiin listauksiin verrattuna poikkeuksellisen ristiriitaista tietoa (Fick ym. 2003, Socialstyrelsen 2003, Gallagher ym. 2007a, Laroche ym. 2007).

Lääkkeiden yhteisvaikutusten tutkimisessa käytettiin Lexi-Interact-tietokantaa. Tietokannan sensitiivisyys ja spesifisyys on todettu hyväksi tutkimuksissa (Vonbach ym. 2008, Reis ja Cassiani ym. 2010). Tietokantaa päivitetään neljän kuukauden välein. Interventio- ja vertailuryhmien interaktioiden selvitysten välillä oli aikaa vuosi, joten yksittäisten lääkeaineiden kohdalla tietokannan havainnoissa voi olla eroja. Muutokset olivat pieniä ja koskettivat yksittäisiä lääkeaineita, joten niillä ei pitäisi ole tuloksiin oleellista vaikutusta.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin potentiaalisesti kliinisesti vakavien X- ja D-vakavuusluokan yhteisvaikutusten lisäksi myös potentiaalisesti kliinisesti merkittäviä C-vakavuusluokan yhteisvaikutuksia. C- vakavuusluokassa yhteisvaikutuksia tutkittiin kliinisemmästä näkökulmasta, jolloin havaitulle oireelle etsittiin mahdollista aiheuttajaa interaktiosta. Kliinisemmän lähestymistavan perusteena oli iäkkäiden herkistyminen lääkkeiden vaikutuksille, jolloin osa C-vakavuusluokan interaktioista voi aiheuttaa heille merkittäviä oireita. Tutkimuksessa ei siten ole mukana kaikki tietokannan kliinisesti merkittäviksi luokittelemat C-vakavuusluokan yhteisvaikutukset. Toisaalta iäkkäiden lääkityksen arvioinneissa olisi tärkeää huomioida haittavaikutusten yhteys jo B-vakavuusluokkaan kuuluvien lääkeyhdistelmien kohdalla, sillä nekin voivat aiheuttaa heille vakavia haittavaikutuksia (Mallet ym. 2007).

Tutkimuksessa käytetyt tietokannat ovat hyödyllisiä apuvälineitä lääkitysongelmien selvittämisessä. Niiden avulla ei voida kuitenkaan kliinisesti arvioida onko lääkitys täysin sopimaton. Tässä tutkimuksessa potilaan haastattelun, terveystietojen selvittämisen ja erilaisten tutkimuksien avulla määriteltiin tietokantojen havaitsemien mahdollisten lääkitysongelmien kliininen merkitys yksittäisellä tutkittavalla.

Lääkkeiden mahdollisesti aiheuttamat oireet selvitettiin tutkimushoitajien tekemissä haastatteluissa. Oireet olivat tutkittavan itsensä kokemia tai omaisen ja hoitajan havaintoja. Kyseisiin oirekuvauksiin voi liittyä yksilöllisiä eroja muun muassa terveydentilan ja kognitio-ongelmien seurauksena. Oireyhteyteen liittyviä tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että kyseinen oire voi johtua myös uudesta sairaudesta tai vanhan sairauden pahenemisesta. Lääkärin kliinisessä tutkimuksessa havaittuja haittavaikutuksia ei ollut käytössä, koska lääkärin tutkimusta ei tehty vertailuryhmälle. Lääkäreiden suorittamista tutkimuksista olisi saatu tärkeää lisätietoa, sillä lääkäreiden on havaittu tunnistavan lääkehaittoja iäkkäitä henkilöitä paremmin (Lampela ym. 2007). Lääkäreiden ja farmaseuttisen henkilöstön yhdessä tekemät lääkitysten arvioinnit on havaittu tehokkaaksi lääkitysongelmien ratkaisukeinoksi (Spinewine ym. 2007, Castelino ym. 2010, Page ym. 2010). Moniammatilliset lääkehoitojen arvioinnit ovat olleet tavallinen käytäntö jo vuosia maailmalla. Suomessa niitä tehdään edelleen vähän. Tämänkin tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että farmaseuttista asiantuntemusta kannattaisi hyödyntää enemmän Suomessakin potilaiden lääkitysongelmien selvittelyssä.

Tämän tutkimuksen merkittävänä puutteena on proviisorin suorittaman lääkityksen arvioinnin vaikuttavuuden tutkimisen puute. Tämä tutkimus ei kuulunut alkuperäiseen HHS-tutkimuksen suunnitelmaan, vaan se tehtiin erillisenä lisäselvityksenä tutkimuksen viimeisenä interventiovuonna. Sen avulla haluttiin tutkia onko farmaseuttisen lääkityksenarvioinnin avulla mahdollista löytää iäkkäiden lääkityksen ongelmakohtia. Tutkimuslääkäreille lähetettiin kirjalliset raportit jokaisesta arvioinnista. Muutoksia tutkittavien lääkityksiin tehtiin kuitenkin vähän.

Tämänkin tutkimuksen perusteella tiedämme, että iäkkäät käyttävät paljon heillä potentiaalisesti vältettäviä lääkkeitä ja heillä esiintyy myös paljon yhteisvaikutuksia. Tulevaisuudessa olisi tärkeää selvittää pitkittäisinä seurantatutkimuksina niiden vähentämisen vaikutuksia iäkkäillä. Lisäksi proviisorin suorittamassa lääkityksen arvioinnissa löydettiin tässä väitöskirjassa julkaistujen tutkimuksien lisäksi lukuisia muita iäkkäiden lääkehoidon

ongelmakohtia. Iäkkäiden lääkityksen moniammatillisista arvioinneista tarvitaan tulevaisuudessa enemmän tutkimustietoa ja niiden vaikuttavuutta tulisi seurata niin ikään enemmän pitkittäistutkimuksina.

5.2 IÄKKÄILLÄ VÄLTETTÄVÄT LÄÄKKEET

Iäkkäiden lääkityksen tietokannan vältettäviksi luokiteltujen lääkeaineiden (D-vakavuusluokka) käyttö on mahdollista erityistapauksissa tai kertaluonteisesti. Tutkimuksessa ei ollut mahdollista tarkastaa näitä erityistapauksia, joten kaikkia tietokannan perusteella vältettäviksi luokiteltuja lääkeaineita ei voida tulkita täysin vältettäviksi. Zahnin kriteereiden mukaisten kipulääkkeiden, bentsodiatsepiinien ja lihasrelaksanttien lyhytaikaisen käytön iäkkäille sopivilla annoksilla on havaittu olevan jopa hyödyllistä (Pugh ym. 2005). Tärkeätä on kuitenkin huomioida, että ikääntymismuutosten seurauksena iäkkäät altistuvat D-vakavuusluokkaan luokiteltujen lääkeaineiden haitallisille tai vaarallisille vasteille nuorempia herkemmin. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden haittavaikutusriski ylittää tavallisesti hoidosta saatavan kliinisen hyödyn, joten lääkkeen vaihtaminen heille turvallisempaan lääkeaineeseen on tavallisesti kliinisesti perusteltua. Lähes kaikille iäkkäillä vältettäviksi luokitelluille lääkeaineille löytyy käyttöaiheesta riippuen turvallisempi, tehokas vaihtoehto.

Iäkkäiden lääkityksen tietokanta

Sähköisten tietokantojen käytön on havaittu vähentävän iäkkäillä vältettävien lääkkeiden määräämistä ja niiden toimittamista sekä helpottavan lääkitysten arviointeja (Monane ym. 1998, Raebel ym. 2007, Spinewine ym. 2007, Kaur ym. 2009, Page ym. 2010). Niiden on todettu olevan tehokkaita helppokäyttöisyytensä ansiosta myös haittavaikutusten ennaltaehkäisyssä.

Iäkkäiden lääkityksen tietokanta on laaja-alainen, sillä se tunnisti 91 % tutkimusväestöllä käytössä olleista lääkkeistä, vitamiineista sekä hivenaineista. Tutkimukseen osallistuneiden käyttämistä lääkkeistä yli puolet oli tutkimusväestölle hyvin sopivia ja hieman alle puolet soveltui heille tietyn varauksin. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden luokkaan kuului viisi prosenttia kaikista tietokannan havaitsemista lääkkeistä. Mikäli tietokantaan olisi lisätty 12 uutta lääkeaineryhmää, se olisi tunnistanut jopa 97 % iäkkäillä käytössä olleista lääkkeistä. Tietokannan avulla on mahdollista tunnistaa iäkkäiden lääkityksen vaarakohtia. Lääkehoitojen rationalisoinnissa olisi erityisen tärkeää kiinnittää nykyistä suurempaa huomiota iäkkäille varauksin soveltuviin lääkkeisiin (C-

vakavuusluokka) ja pyrkiä välttämään vältettäviksi luokiteltujen valmisteiden käyttöä.

Iäkkäiden lääkityksen tietokannan käyttöä hankaloittaa tällä hetkellä pdf-pohjainen luettelomaisuus ja hakumahdollisuus ainoastaan lääkeaineen tai ATC-koodin avulla. Tietokantaa ollaan parhaillaan integroimassa FimeaWeb-hakupalveluun, jolloin sen tiedot yhdistyvät myös Suomessa myynnissä oleviin kauppanimiin. Vuoden 2011 alussa iäkkäiden lääkityksen tietokannasta on tehty ensimmäinen sähköinen tietokantaversio apteekkitietojärjestelmään. Sen yhdistäminen terveydenhuollon ammattihenkilöiden käytössä oleviin laajoihin sähköisiin terveystietoihin on käytön yleistymisen kannalta välttämätöntä. Lisäksi tietokantaa pitää päivittää säännöllisesti vähintään vuosittain. Vältettävien lääkkeiden yhteyteen olisi hyvä lisätä iäkkäille paremmin sopiva vaihtoehto helpottamaan päätöksentekoa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta saadun alustavan tiedon mukaan iäkkäiden lääkityksen tietokanta päivitetään syksyn 2011 aikana, jolloin sen kattavuutta parannetaan mm. lisäämällä siihen uusia lääkeaineita.

Käytön yleisyys henkilöittäin

Joka neljäs tutkimukseen osallistuneista käytti iäkkäillä vältettävää lääkettä. Eurooppalaisissa väestöpohjaisissa rekistereihin tai sairauskertomuksiin perustuvissa tutkimuksissa iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttäjien määrät ovat vaihdelleet 15–36 % välillä (van der Hoof ym. 2005, Brekke ym. 2008, Cahir ym. 2010, Leikola ym. 2011). Postikyselynä suoritettussa tutkimuksessa heitä oli 13 % (Pitkälä ym. 2002b) ja haastattelun sekä kliinisen tutkimuksen sisältäneessä tutkimuksessa 19 % (Klarin ym. 2005). Kansallista iäkkäillä vältettävien lääkkeiden kriteeristöä käyttäneessä tutkimuksessa (Gallagher ja Mahony 2008, Ryan ym. 2009a, Cahir ym. 2010) havaittiin vältettävien lääkkeiden käyttöä enemmän verrattuna Yhdysvaltoihin kehitettyjä kriteeristöjä Euroopassa käyttäneisiin tutkimuksiin (Pitkälä ym. 2002b, Brekke ym. 2008, Leikola ym. 2011). Kansallisesti tehty iäkkäillä vältettävien lääkkeiden kriteeristö voi havaita paremmin iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöä, koska niiden valmistelussa on pystytty huomioimaan kansalliset hoitokäytännöt ja lääkevalikoimat.

Tässä tutkimuksessa iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käytti 26 % ilman kotihoitoa asuvista, 31 % kotihoitoa saavista ja 46 % laitoksissa asuvista. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöä havaittiin enemmän kuin aiemmin Suomessa tehdyissä tutkimuksissa, joissa 13–15 %:lla kotona asuvista, 21 %:lla

kotihoitoa saaneista ja 35 %:lla laitoshoidossa asuvista oli käytössä Beersin kriteeristön mukainen valmiste (Pitkälä ym. 2002, Fialovà ym. 2005, Raivio ym. 2006, Hosia-Randell ym. 2008, Leikola ym. 2011). Synä laajempaan käyttöön voivat olla uuden kansallisen kriteeristön käyttäminen, lääkitystietojen huolellinen selvittäminen ja tutkittavien itsehoitovalmisteiden sekä tarvittaessa käytettyjen lääkkeiden huomioiminen. Aiemmissa suomalaisissa laitoshoitotutkimuksissa vältettäviä lääkkeitä käyttäneiden osuus on voinut olla raportoitua suurempi, sillä kyseisiin tutkimuksiin oli otettu ainoastaan säännöllisessä käytössä olleet lääkkeet (Raivio ym. 2006, Hosia-Randell ym. 2008).

Käytön yleisyys lääkeaineittain

Kymmenen yleisimmin käytössä ollutta iäkkäillä vältettävää lääkeainetta kattoi yli puolet niiden kokonaiskäytöstä. Kolmen yleisimmin käytetyn valmisteiden joukossa olivat itsehoitovalmisteinakin käytetyt natriumpikosulfaatti ja ASA kipulääkeannoksella. Tarvittaessa käytössä olleiden lääkkeiden kymmenen yleisimmin käytetyn listauksessa olivat niin ikään itsehoitovalmisteinakin käytetyt ASA, alumiinia sisältävät antasidit ja natriumpikosulfaatti. Kyseisille lääkeaineille löytyy tietokannasta tehokkaita ja turvallisempia vaihtoehtoja. Nämä apteekista ostetut itsehoitovalmisteet eivät välttämättä ole tiedossa potilaan lääkityksen tarkasteluissa ja arvioinneissa, joten apteekkien henkilökunnalla on tältäkin osin tärkeä tehtävä iäkkäiden lääkityksen rationaalisuuden varmistajana. On toivottavaa, että apteekit ottaisivat iäkkäiden lääkityksen tietokannan käyttöön myös itsehoitovalmisteiden myynnissä.

Antikolinergisesti vaikuttavia lääkkeitä oli lähes kolmasosa kaikista iäkkäillä vältettävistä lääkeaineista. Näitä lääkkeitä käytti lähes joka kymmenes tutkimukseen osallistunut. Antikolinergisen vaikutuksen omaavien valmisteiden käyttö oli tässä tutkimuksessa aiempia tutkimuksia vähäisempää (Socialstyrelsen 2004, Socialstyrelsen 2006, Cambell ym. 2009, Kumpula ym. 2009, Paunula ym. 2009, Kumpula ym. 2011). Syynä siihen voi olla, että iäkkäiden lääkityksen tietokannan vältettäviksi luokittelemat lääkeaineet sisältävät ainoastaan merkittävästi antikolinergisesti vaikuttavia lääkeaineita. Tämän tutkimuksen tulokset merkittävän antikolinergisen vaikutuksen omaavien lääkkeiden esiintyvyydessä ovat samansuuntaisia kuin Pohjoismaissa aiemmin tehtyjen tutkimusten tulokset. Ruotsissa 75 vuotta täyttäneillä tehdyssä laajassa väestötutkimuksessa merkittävän antikolinergisen ominaisuuden lääkkeitä oli

käytössä 6 %:lla (Johnell ym. 2007). Suomessa kotihoitoa saavista henkilöistä niitä käytti 11 % (Jokinen ym. 2009).

Erityisesti iäkkäiden lääkityksen arvioinneissa olisi tärkeää huomioida myös lievä antikolinerginen kuormitus, sillä jo lievän antikolinergisen vaikutuksen omaavat lääkkeet voivat altistaa sekavuudelle ja deliriumille (Han 2001, Alagiakrishnan ja Wiens 2004, Cambell ym. 2009). Nykyään onkin alettu kiinnittämään yhä enemmän huomiota kokonaiskuormitukseen, kuin yksittäisten lääkeaineiden kuormitukseen (Moore ja O’Keeffe 1999, Rudolph ym. 2008, Kumpula ym. 2009).

Pitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja käytti 3 % tutkimukseen osallistuneista. Niiden käytön esiintyvyyttä oli sama 75 vuotta täyttäneillä kuopiolaisilla jo vuonna 1998 (Hartikainen ym. 2003) ja samasuuntaiseen tulokseen päädyttiin myös nuoremmilla 65 vuotta täyttäneillä tehdyssä tuoreessa rekisteritutkimuksessa (Kolu ym. 2010). Iäkkäiden bentsodiatsepiinien käyttö altistaa haittavaikutuksille, ja varsinkin pitkävaikutteisten lääkeaineiden käyttöä tulisi välttää (Fick ym. 2003, Glass ym. 2005, Laroche ym. 2007). HHS-tutkimuksen geriatrisissa arvioinneissa lopetuista bentsodiatsepiinien käytöstä joka toinen lopetus oli onnistunut vuoden seurantajakson jälkeen (Rikala ym. 2010). Tuoreessa tutkimuksessa laaja-alaisella koulutuksella pystyttiin vähentämään niin ikään kolmasosalla 80 vuotta täyttäneiden bentsodiatsepiinien käyttöä (Tuunanen ym. 2010).

Huomionarvoista on myös iäkkäillä vältettävien yhdistelmävalmisteiden yleinen käyttö. Kymmenen yleisimmin säännöllisesti käytetyn iäkkäillä vältettävän lääkeaineen joukossa on amitriptyliini-klooridiatsepoksidiyhdistelmävalmiste, jonka molemmat lääkeaineet luokitellaan iäkkäillä vältettäväksi. Lisäksi joka neljäs tarvittaessa käytettävä, iäkkäillä vältettävä lääkeaine oli kahta vältettävää lääkettä sisältävä yhdistelmävalmiste. Tässä tutkimuksessa kahdeksan henkilöä käytti tarvittaessa metamitsoli-pitofenoniyhdistelmävalmistetta (Litalgin®). Kyseinen lääke poistettiin myynnistä USA:ssa jo 1970-luvun lopussa vakavien haittavaikutusten takia (Moorman 2006). Erityisesti tarvittaessa otettaviin lääkkeisiin voi liittyä virheellisiä subjektiivisia tulkintoja tarpeesta ja tarvittavasta annoksesta. Tarvittaessa käytettävien lääkeaineiden käyttöaiheena on usein oireen hoito, johon on olemassa vältettäviä lääkkeitä turvallisempia, tehokkaita vaihtoehtoja.

Käyttöön yhteydessä olevat tekijät

Käytössä ollut lääkemäärä oli merkittävin iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöä lisäävä tekijä. Monilääkityksen on havaittu aiemmissakin tutkimuksissa olevan merkittävimmin yhteydessä vältettävien lääkkeiden käytölle (Pitkälä ym. 2002b, Johnell ym. 2007, Hosia-Randell ym. 2008, Buck ym. 2009). Tässä tutkimuksessa havaittiin vältettävien lääkkeiden käytön lisääntyvän lähes lineaarisesti lääkemäärän lisääntyessä. Myös tuoreessa irlantilaisessa tutkimuksessa on havaittu vastaavanlainen lineaarinen yhteys (Cahir ym. 2010).

FCI on Charlsonin ja Kaplan-Feinsteinin sairastavuusindeksiä paremmin toimintakykyä kuvaava sairausindeksi (Groll ym. 2005). Tässä tutkimuksessa käytettiin 13 kohtaista FCI:ä myös iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön yhteydessä olevien sairauksien vakioinnissa. FCI kuvastaa kattavasti iäkkäiden kokonaissairastavuutta. Tietojen mukaan sitä ei ole aikaisemmin hyödynnetty iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöä tutkineissa julkaisuissa. Tässä tutkimuksessa FCI oli lähes yhtä vahvassa yhteydessä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön kuin lääkemäärän lisääntyminen. Logistisessa regressiomallissa ikä- ja sukupuolivakioinnin jälkeen sekä FCI:n että lääkemäärän lisääntyminen yhdellä lisäsi todennäköisyyttä vältettävien lääkkeiden käyttöön noin 14 %. Myös FCI:llä vakiointi antoi lähes yhtenevät tulokset verrattuna aiemmissa tutkimuksissa yleisesti käytettyyn lääkemäärävakiointiin. Tämän tutkimuksen tuloksien perusteella FCI näyttäisi olevan hyvä sairauksien vakiointitekijä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden selvittelyssä, vaikka tietojemme mukaan sitä ei ole aiemmin käytetty vastaavassa tarkoituksessa.

Parkinsonin tautia sairastavilla oli muista yksittäisistä sairauksista poiketen tilastollisesti merkitsevä yhteys iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön. Parkinsonia sairastavia oli kuitenkin vähän, joten tulokseen tulee suhtautua varauksella. Syynä Parkinsonin taudin korostuneeseen yhteyteen voi olla iäkkäiden lääkityksen tietokannassa vältettävien lääkkeiden luokassa olevat useat Parkinsonin taudin hoidossa käytetyt lääkkeet, kuten torajyväalkaloidit, biperidiini, orfenadriini, selegiliini ja amantadiini.

Laitoshoidtoa saavilla havaittiin lievästi tilastollisesti merkitsevä yhteys ikä-, sukupuoli-, lääkemäärä- ja FCI-vakiointien jälkeen. Aiemmat tutkimustulokset asuinpaikan vaikutuksesta vältettävien lääkkeiden esiintyvyyteen ovat ristiriitaisia (Ruggiero ym. 2009). Useimmissa tutkimuksissa on todettu, että laitoshoidossa olevat käyttävät iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä kotona asuvia enemmän (Piccoro ym. 2000, Ruggiero ym. 2009, Lang ym. 2010). Syynä niiden

suurempaan käyttöön voi olla se, että laitoshoidossa hoidetaan kaikkein sairaimpia ja paljon lääkkeitä käyttäviä iäkkäitä. Toisaalta laajassa kanadalaisessa tutkimuksessa havaittiin ikä-, sukupuoli- ja sairastuvuusvakiointien jälkeen, että kotona asuvilla oli käytössä lähes puolet suurempi todennäköisyys vältettävien lääkkeiden käytölle kuin laitoshoidossa olevilla (Lane ym. 2004).

Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön ja iäkkäiden eri ikäryhmien, sukupuolen, kotihoiton tai itse koetun terveydentilan välillä. Iän yhteys vältettävien lääkkeiden käyttöön on ollut ristiriitainen myös aiemmissa tutkimuksissa (Hanlon ym. 2004, Johnell ym. 2007, Cahir ym. 2010). Helsingissä laitoshoidossa asuvilla ei ole havaittu yhteyttä iän ja vältettävien lääkkeiden käytön välillä (Hosia-Randell ym. 2008). Tässä tutkimuksessa tutkittiin vähintään 77 vuotta täyttäneitä, joten ikäryhmien keskinäinen vaihtelu on pienempää kuin useimmissa 65 vuotta täyttäneitä koskevissa tutkimuksissa. Tutkimusväestö alkaa myös vanhimmissa ikäryhmissä selvemmin valikoitumaan, koska kaikista sairaimmat henkilöt ovat jo kuolleet. Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä myöskään sukupuolen ja vältettävien lääkkeiden käytön välillä. Yhteys on aiemmissakin tutkimuksissa ollut ristiriitainen (Johnell ym. 2007, Fialová ym. 2005, Hosia-Randell ym. 2008, Cahir ym. 2010).

Yhteys mahdollisiin oireisiin

Joka toiselta iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneistä havaittiin yhteys lääkkeiden mahdollisesti aiheuttamiin oireisiin. Aikaisemmissa tutkimuksissakin iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö on ollut yleisesti yhteydessä haittavaikutuksiin (Gallagher ym. 2008, Berdot ym. 2009, Lund 2010, Stockl ym. 2010). Näissä tutkimuksissa potilaan haittavaikutuksia on usein selvitetty haastattelun lisäksi kliinisen tutkimuksen ja sairauskertomuksen avulla, sillä potilaan kokemaa oire voi johtua myös uudesta sairaudesta tai vanhan sairauden pahenemisesta. Chrischillesin ja kumppaneiden (2009) tutkimuksessa todettiin kliinisesti merkitsevä yhteys myös potilaan itsensä havaitsemien oireiden ja iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytön välillä. Farmaseuttisen henkilöstön tekemissä lääkitysten arvioinneissa on tärkeää raportoida lääkärille kaikki mahdolliset oireyhteydet. Näin lääkäri saa potilaan kliiniseen lääkityksen arviointiin tärkeää lisätietoa.

Lähes joka toinen mahdollinen oireyhteys havaittiin antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden ja niiden aiheuttamien tyypillisten haittavaikutusten

välillä. Myös bentsodiatsepiinien mahdollisesti aiheuttamat oireet olivat yleisiä. Kyseisten lääkeryhmien on havaittu aiheuttavan erityisesti iäkkäillä muun muassa väsymystä, tasapainohäiriöitä, muistihäiriöitä, huimausta ja limakalvojen kuivumista (Moore ja O'Keefe 1999, Tune 2001, Cambell ym. 2009).

Poikittaisessa tutkimuksessa ei tiedetä, oliko oire jo olemassa ennen lääkkeen käytön aloittamista vai aiheuttiko lääkkeen käyttö sen. Kyseistä yhteyttä tulee tulkita tämä rajoitus huomioiden. Vaikka oire olisi alkanut jo ennen lääkkeen aloittamista tai se johtuisi sairaudesta, niin ei ole kliinisesti järkevää käyttää oiretta mahdollisesti pahentavaa lääkettä, ellei lääkkeen käyttö ole välttämätöntä.

Yhteys liikunta- ja toimintakykyyn sekä kuolleisuuteen

Vakiointien jälkeen ei havaittu iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytöllä yhteyttä heikentyneeseen liikunta- ja toimintakykyyn. Ainoaksi tilastollisesti merkitseväksi yhteydeksi jäi 10 metrin kävelynopeuden lievä lisääntyminen kohtalaiseen kävelynopeusryhmään luokitelluilla, iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä käyttäneillä. Syynä tähän voi olla, että kävelytestiä ei voitu testaukselle sopimattomien olosuhteiden takia tehdä 68 kotona suoritettussa tutkimuksessa. Näin ollen 10 metrin kävelytestistä on puuttuvaa tietoa 12 %. Yleisin syy kotona suoritettuihin tutkimuksiin oli tutkittavien sairaudet ja heikentynyt liikuntakyky.

Tuloksesta voidaan päätellä, että ikä, sukupuoli ja lisääntyneet sairaudet sekä lääkemäärät selittävät enemmän iäkkäiden toimintakyvyn heikkenemistä kuin iäkkäillä vältettäviksi luokiteltujen lääkeaineiden käyttö. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden yhteydestä fyysiseen toimintakykyyn on tietojemme mukaan julkaistu ainoastaan kaksi tutkimusta (Hanlon ym. 2002, Landi ym. 2007). Italiassa tehdyssä tutkimuksessa 80 vuotta täyttäneiden fyysinen toimintakyky heikkeni vältettävien lääkkeiden käytön yhteydessä (Landi ym. 2007). Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa perustoimintakyky heikkeni lievästi niitä käytettäessä (Hanlon ym. 2002).

Lihaskuonon riippuvaisten toimintakykytestien tulokset ovat vahvasti yhteydessä tutkittavan sukupuoleen ja ikään. Esimerkiksi tässä tutkimuksessa vanhimman ikäryhmän, 85 vuotta täyttäneiden, miesten vahvemman käden puristusvoimatestin keskiarvotulos oli merkittävästi parempi kuin nuorimman ikäryhmän, 77 vuotta täyttäneiden, naisten keskiarvotulos. Landin ja kumppaneiden (2007) tutkimuksessa fyysistä toimintakykyä ja lihasvoimaa mittaavissa testeissä iän ja sukupuolen vaikutusta ei otettu huomioon testitulosten kvartaaleihin luokittelun yhteydessä. Ikä- ja sukupuolivakiointi

metodologisena toimenpiteenä lopullisessa analyysissä ei ole riittävä tasoittamaan virhettä, joka syntyy, kun eri-ikäisten miesten ja naisten tulokset on sotkettu keskenään.

Poikittaistutkimuksessa ei voi tulkita syy-seuraussuhdetta, koska ei tiedetä, oliko toimintakyky heikentynyt jo ennen iäkkäillä vältettävän lääkkeen aloittamista vai heikentykö se kyseisen lääkkeen seurauksena. Tuloksista on kuitenkin tärkeää huomata, että kaikissa vakioimattomissa sekä kaikissa ikä- ja sukupuolivakioiduissa lihasvoimaa, liikuntakykyä ja toimintakykyä mittaavissa testeissä iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö oli yleisintä huonoimpaan toimintakykyluokkaan luokiteltujen ryhmässä. Huonoimpaan toimintakykyluokkaan kuuluneet iäkkäät ovat herkkiä lääkehaitoille (Landi ym. 2007). Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käytöllä ei näyttäisi olevan yhteyttä parantuneeseen toimintakykyyn, joten niiden käyttöä tulisi pääsääntöisesti välttää.

Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä lisääntyneeseen kuolleisuuteen. Kyseistä yhteyttä ei ole havaittu myöskään aikaisemmissa tutkimuksissa (Klarin ym. 2005, Raivio ym. 2006, Jano ja Aparasu 2007, Pozzi ym. 2010).

Esiintyvyysero interventio- ja vertailuryhmän välillä

Interventio- ja vertailuryhmän välillä ei havaittu eroa iäkkäillä vältettävien lääkkeiden tai niiden käyttäjien määrissä. Tämän perusteella voidaan päätellä, että kerran vuodessa tapahtuvalla perusterveydenhuollosta irrallaan olleella lääkitysinterventiolla ei ollut merkittävää vaikutusta iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttöön (Rikala ym. 2010). Iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä ja ongelmallisia lääkeyhdistelmiä lopetettiin interventior ryhmässä, mutta vuoden kuluttua seurantatutkimuksessa ne olivat usein palautuneet takaisin. Ryhmien välisiä eroja tulkittaessa on myös huomioitava, ettei tässä tutkimuksessa ollut tiedossa ryhmien välinen mahdollinen ero iäkkäillä vältettävien lääkkeiden esiintyvyydessä tutkimuksen alkukartoituksessa vuonna 2004.

5.3 LÄÄKKEIDEN YHTEISVAIKUTUKSET

Lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat kliininen ja taloudellinen ongelma, joka on ennalta ehkäistävissä. Yhteisvaikutukset lisäävät sairastavuutta ja kuolleisuutta ja tekevät lääkehoidosta tehotonta. (Juurlink ym. 2003, Tirkkonen ja Laine 2004, Becker ym. 2007). Iäkkäät ovat työkäisiä herkempiä yhteisvaikutuksista aiheutuville haitoille (Mallet ym. 2007). Yhteisvaikutusten määrittelyssä on

huomioitava, että kaikki potentiaalisesti kliinisesti merkittävät interaktiot eivät välttämättä ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutusten kliinisen merkittävyyden määrittelyssä tarvitaan potilaan haastattelua ja kliinistä tutkimusta.

Esiintyvyys henkilöittäin

Suomessa ei ole julkaistu aiemmin väestöpohjaista iäkkäiden lääkityksen yhteisvaikutustutkimusta. Toivo ja kumppanit (2005) selvittivät Yliopiston apteekkien heinäkuussa 2004 toimittamien lääkemääräysten sisältämät yhteisvaikutukset. Kliinisesti merkittäviä interaktioita esiintyi lähes joka kymmenennessä lääkemääräyksessä. Tässä iäkkäämmällä väestötoksella tehdyssä tutkimuksessa joka viidennellä 77 vuotta täyttäneellä havaittiin potentiaalisesti kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus. Löydös on samansuuntainen kuin aiemmissa, eurooppalaisissa, iäkkäillä tehdyissä, väestöpohjaisissa tutkimuksissa (Haider ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Becker ym. 2008, Nobili ym. 2009).

Helsingin kotihoitotutkimuksessa kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia havaittiin lähes kolme kertaa enemmän kuin tässä tutkimuksessa (Jokinen ym. 2009). Esiintyvyyseroa selittänee se, että tässä tutkimuksessa ei ole mukana kaikki potentiaalisesti kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset. Tähän tutkimukseen otettiin mukaan kaikki vakavaan luokkaan luokitellut (D-vaaraluokka) yhteisvaikutukset ja C-vaaraluokan kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista ainoastaan ne, jotka olivat mahdollisesti yhteydessä tutkittavalla havaittuun oireeseen.

Esiintyvyys lääkeaineittain

Tutkimuksessa kolme neljäsosaa farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista oli imeytymisvaiheen interaktioita. Niitä havaittiin enemmän kuin aiemmissa tutkimuksissa (Delafuente 2003, Becker ym. 2008, Jokinen ym. 2009). Syynä suurempaan esiintyvyyteen voi olla tarkka kokonaislääkityksen selvittäminen. Lisäksi rekistereihin pohjautuvissa tutkimuksissa imeytymisvaiheen yhteisvaikutuksia ei voida selvittää ottoaikatiedon puutteen takia.

Huomioitava on myös se, että, suurin osa metallikationeista ostetaan lääkekorvausjärjestelmän ulkopuolisina itsehoitovalmisteina (Stoehr ym. 1997, Kaufman ym. 2002). Niiden ostot eivät myöskään näy lääkekorvausrekistereihin perustuvissa tutkimuksissa. Iäkkäät käyttävät paljon metallikationeita (Ca, Fe, Mg, Al) sisältäviä valmisteita, joten kyseiset yhteisvaikutukset ovat heillä yleisiä.

Näitä valmisteita voidaan ostaa apteekeista, luontaistuote- ja elintarvikekaupoista ja jopa postimyynnistä. Itsehoidossa ja luontaistuotteina käytetyt valmisteet eivät ole välttämättä tiedossa lääkkeiden määräyshetkellä. Yhteisvaikutustietokannat tunnistavat hyvin imeytymisvaiheen yhteisvaikutuksia, joten niiden kohdalla terveydenhuollon ammattilaisten pitäisi tiedustella mahdollista metallikationeiden käyttöä ja tarvittaessa ohjattava potilaat ottamaan lääkkeitä eri aikaan. Imeytymisvaiheen yhteisvaikutuksethan voidaan välttää ottamalla lääkkeitä vähintään 2–4 tunnin välein toisistaan. Apteekkilaisten tärkeänä tehtävänä on selvittää ja ohjeistaa asiakkaitaan metallikationeita sisältävien lääkkeiden yhteisvaikutuksista niin itsehoitovalmisteiden myynnin kuin reseptilääkkeiden toimituksenkin yhteydessä.

Tässä tutkimuksessa yleisin imeytymisvaiheen yhteisvaikutus oli kalsiumin aiheuttama bisfosfonaattien imeytymisen estyminen. Vastaava tulos on havaittu myös aiemmissa tutkimuksissa (Delafuente 2003, Becker ym. 2008, Jokinen ym. 2009). Osteoporoosin suomalaisen käypähoitosuosituksen kuuluu kalsiumin ja bisfosfonaattien samanaikainen käyttö (Osteoporoosin käypähoito 2006). Osteoporoosin käypähoitosuosituksessa tai iäkkäiden kansallisessa ravitsemussuosituksessa ei ole kuitenkaan kiinnitetty huomiota kyseisten lääkkeiden eriaikaiseen ottamiseen (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010).

Muut kuin imeytymisvaiheen farmakokineettiset yhteisvaikutukset olivat harvinaisia. Tutkimusaineisto oli pienehkö yksittäisten vakavien yhteisvaikutusten selvittämiseen. Kuuriluonteisesti käytettyjen lääkkeiden vakavia yhteisvaikutuksiakaan ei välttämättä havaita, koska poikittainen tutkimusasetelma kertoo lääkkeiden käytöstä ainoastaan tietyllä hetkellä. Tärkeitä vakaviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin osallisena olevia kuuriluonteisia iäkkäillä käytettyjä lääkeaineita ovat fluorokinolonit, tetrasykliinit, makrolidit, sienilääkkeitä ja yksittäisistä lääkeaineista metronidatsoli, rifampisiini ja sulfametoksatsoli (Juurlink ym. 2003, Laine 2005). Tässä tutkimuksessa havaittiin kolme kuuriluonteisten mikrobilääkkeiden aiheuttamaa vakavaa yhteisvaikutusta: kalsium-norfloksasiini, mikonatsoli-varfariini ja norfloksasiini-teofylliini.

Iäkkäiden farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on tutkittu vähän, vaikka niiden otaksutaan olevan yleisempiä kuin farmakokineettisten interaktioiden (Delafuente 2003, Schuler ym. 2008). Tässä tutkimuksessa joka toinen yhteisvaikutus oli farmakodynaaminen. Aikaisempien tutkimusten mukaisesti verenvuotovaaraa, väsymystä ja serotoniiniaktiivisuutta lisäävien

lääkeyhdistelmien käyttöä havaittiin eniten (Aparasu ym. 2007, Johnell ja Klarin 2007, Taipale ym. 2009, Ables ja Nagubilli 2010). Tutkimuksessa ilmeni, että useilla eri vaikutusmekanismeilla samansuuntaisesti vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö oli yleistä. Tällaisessa käytössä lääkeväste tehostuu ja haittavaikutusriski lisääntyy merkittävästi (Piper ym. 1991, deAbajo ym. 1999). Näiden lisäksi yhteisvaikutuksille altistuneilla oli käytössä paljon saman vaikutusmekanismin omaavia päällekkäislääkkeitä. Terveystieteiden ammattilaisia tulisi kouluttaa paremmin etenkin farmakodynaamisten yhteisvaikutuksien ja samansuuntaisen vaikutusmekanismin omaavien lääkkeiden havaitsemiseen.

Verenvuotovaaraa lisääville farmakodynaamisille yhteisvaikutuksille altistuneista joka kolmannella oli käytössä vähintään kolmella eri mekanismilla verenvuotovaaraa lisääviä lääkkeitä. Heistä joka viidennellä oli lisäksi käytössä vähintään yksi päällekkäislääke. Yleisin verenvuotovaaraa lisäävä yhteisvaikutus oli varfariinin ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö. Kyseinen yhteisvaikutus on ollut yleinen aiemmissakin tutkimuksissa (Toivo ym. 2005, Aparasu ym. 2007, Gagne ym. 2008). Suomessa koti- ja laitoshoidossa tehdyissä tutkimuksissa tulehduskipulääkkeiden ja varfariinin interaktioita on ollut tätä tutkimusta vähemmän (Hosia-Randell ym. 2008, Jokinen ym. 2009). Syynä eroavuuteen voi olla se, että tässä tutkimuksessa lääkitystiedot kerättiin tarkasti, ja itsehoitovalmisteet sekä tarvittaessa käytettävät lääkkeet huomioitiin. Toisaalta laitos- tai kotisairaanhoidossa olevilla lääkäreiden vaihtuvuus on vähäisempää kuin avohoidossa, joten potilaan lääkityksen arvioinnin ja seurannan pitäisi olla helpompaa (Jokinen ym. 2009).

Kipu ja kipulääkkeiden käyttö on yleistä iäkkäillä. Joka toisella 75 vuotta täyttäneellä on havaittu olevan tuki- ja liikuntaelinperäistä kipua (Lihavainen ym. 2011) ja niin ikään joka toisella on ollut käytössä vähintään yksi kipulääke (Pokela ym. 2010). Lääkät herkistyvät tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksille (Hanlon ja Schmader 2005, Aspinall ym. 2007). Tulehduskipulääkkeiden pitkäaikaista käyttöä tulisi heillä välttää, varsinkin yhteiskäyttöä varfariinin ja muiden verenvuotovaaraa lisäävien valmisteiden kanssa. Ruotsissa kaksi kolmesta kuolemaan johtaneesta haittavaikutuksesta johtui verenvuodosta, joista joka toisessa oli mukana antitromboottinen lääke (Wester ym. 2007). Suomessa joka kolmannessa kuolemaan johtaneessa verenvuodossa oli käytössä varfariinin lisäksi jokin toinen verenvuotoa lisäävä valmiste (Launiainen ym. 2010). Lääkäreiden, hoitajien ja apteekkilaisten tulisi

tiedustella, tarkastaa ja ohjeistaa iäkkäiden kipulääkkeiden käyttö myös itsehoitokipulääkkeiden osalta.

Väsymystä aiheuttaneille yhteisvaikutuksille altistuneista kahdella kolmanneksella oli käytössä vähintään kolmella eri vaikutusmekanismilla väsymystä aiheuttavia lääkeyhdistelmiä. Lisäksi suurimmalla osalla niille altistuneista oli käytössä vähintään yksi päällekkäislääke. Jo pelkästään bentsodiatsepiinien pitkäaikainen käyttö aiheuttaa päiväväsymystä, huimausta, lisää kaatumistapaturmia, murtumia sekä heikentää kognitiota ja motorista suoristumiskykyä (Hanlon ym. 1998, Glass ym. 2005, Conn ja Madan 2006, Hartikainen ym. 2007, Kivelä ja Rähä 2007).

Esiintyvyyteen yhteydessä olevia tekijöitä

Käytetty lääkemäärä oli tärkein yhteisvaikutuksiin yhteydessä ollut tekijä. Monilääkityksen on havaittu aiemmissakin tutkimuksissa olevan tärkein interaktioiden esiintyvyyttä lisäävä tekijä (Bjerrum ym. 2003, Zhan ym. 2005, Gagne ym. 2008). Tässä tutkimuksessa yhteisvaikutukset lisääntyivät lähes lineaarisesti lääkemäärän kasvaessa. Tulos on aikaisempien tutkimustulosten mukainen (Johnell ja Klarin 2007, Schuler ym. 2008, Nobili ym. 2009).

FCI oli lähes yhtä vahvassa yhteydessä yhteisvaikutusten esiintyvyyteen kuin lääkemäärä. Logistisessa regressiomallissa ikä- ja sukupuolivakioinnin jälkeen sekä FCI:n että lääkemäärän lisääntyminen yhdellä lisäsi yhteisvaikutusten esiintyvyydestä kolmasosalla. Myös FCI:lla vakiointi antoi samansuuntaiset tulokset kuin aiemmissa tutkimuksissa yleisesti vakioinneissa käytetty lääkemäärä. Tuloksen perusteella FCI näyttäisi olevan hyvä sairauksien vakiointitekijä iäkkäiden käyttämien lääkkeiden yhteisvaikutusten yhteyksien selvittelyssä. FCI:tä ei ole aiemmin käytetty vastaavassa tarkoituksessa.

Myös itse koettu huonontunut terveydentila oli jossain määrin yhteydessä yhteisvaikutusten esiintyvyyteen. Yksittäisistä sairauksista diabetesta ja verenpainetautia sairastavilla havaittiin pienempi todennäköisyys yhteisvaikutusten esiintyvyydelle. Tulos on yllättävä, sillä diabeteksen hoidossa käytetään useita ennaltaehkäiseviä lääkkeitä, kuten kolesterolia laskevia lääkkeitä, verenpainetta alentavia lääkkeitä ja pieniannos asetyylisalisyylihappoa. Näillä lääkkeillä on tässäkin tutkimuksessa havaittu merkittäviä yhteisvaikutuksia. Syynä interaktioiden vähäisempään määrään näissä tapauksissa voi olla omalääkärin tarkempi seuranta perusterveydenhuollossa. Kyseessä voi olla myös sattuma.

Aiemmat tulokset sukupuolen, eri iäkkäiden ikäryhmien ja laitosasumisen yhteydestä interaktioiden esiintyvyyteen ovat olleet ristiriitaisia (Åstrand ym. 2006, Johnell ja Klarin 2007, Nobili ym. 2009). Tässäkään tutkimuksessa niillä ei havaittu vakiointien jälkeen selvää yhteyttä yhteisvaikutusten esiintyvyyteen. Sukupuolen, vanhempien ikäryhmien ja laitosasumisen kohdalla lääkkeiden käytön lisääntyminen ja sairastavuuden kasvu näyttäisivät selittävän mahdollisen yhteisvaikutusten esiintyvyyden lisääntymisen.

Mahdollinen oireyhteys

Yhteisvaikutuksien yhteyttä iäkkäiden terveydentilaa kuvaaviin muuttujiin on tutkittu vähän (Juurlink ym. 2003, Schuler ym. 2008, Tulner ym. 2008). Joka toiselta yhteisvaikutuksille altistuneelta havaittiin yhteys mahdollisiin oireisiin. Samansuuntaiseen tulokseen päädyttiin myös Tulnerin ja kumppaneiden vuonna 2008 tekemässä tutkimuksessa. Tämän tutkimuksen tuloksia tarkasteltaessa on kuitenkin huomioitava, että kaikilta C-vakavuusluokkaan luokitelluilta lääkeyhdistelmiltä vaadittiin mahdollinen oireyhteys. Lisäksi tuloksia tulkittaessa tulee huomioida, että suurin osa oireista oli tutkittavien subjektiivisia havaintoja, koska käytössä ei ollut lääkärin kliinisen tutkimuksen tuloksia.

Joka neljännessä D-vakaavuusluokkaan kuuluneessa yhteisvaikutuksessa havaittiin mahdollinen yhteys tutkittavalla havaittuun oireeseen. On kuitenkin huomattava, että lähes joka toinen farmakokineettinen yhteisvaikutus oli kalsiumin/alumiinin/magnesiumin ja bisfosfonaattien välinen, jolloin lääkkeiden imeytymisen vähentyminen ja tehon heikkeneminen ei välittömästi aiheuta oireita. Yleisimpiä farmakokineettisiä mahdollisia oireyhteyksiä olivat kodeiinin ja tramadolin metabolian estäminen toisella lääkkeellä. Tällöin kodeiini ja tramadoli ei pääse muuttumaan aihiolääkkeestä vaikuttavaksi opioidiksi ja kipulääkkeen vaikutus heikkenee tai se menetetään kokonaan. Kaikilla kyseiselle yhteisvaikutukselle altistuneista oli edelleen kovaa kipua. Aiemmassa tutkimuksessa kodeiinin ja tramadolin vastaavia yhteisvaikutuksia on esiintynyt joka neljännellä sairaalapotilaalla (Tirkkonen ja Laine 2004).

Etenkin farmakodynaamisten yhteisvaikutusten tutkimisessa mahdollisen oireyhteyden selvittäminen osoittautui käyttökelpoiseksi. Yleisimmät farmakodynaamisiin yhteisvaikutuksiin mahdollisessa yhteydessä olevat oireet olivat väsymys, verenvuoto ja huimaus. Oireita kokeneilla oli tyypillisesti samanaikaisessa käytössä useilla eri vaikutusmekanismeilla oireita pahentavia lääkkeitä. Lisäksi oireita kokeneet käyttivät samalla vaikutusmekanismeilla

vaikuttavia päällekkäislääkkeitä. Väsymystä mahdollisen yhteisvaikutuksen seurauksena kokeneista lähes joka toisella oli käytössä kolmella eri vaikutusmekanismilla väsymystä aiheuttavia valmisteita. Joka kolmannella oli käytössä neljä väsyttävää lääkevalmistetta.

Verenvuotovaaraa lisääville yhteisvaikutuksille altistuneista lähes joka toisella havaittiin viitearvoa matalampi hemoglobiini tai verenvuotoon mahdollisesti yhteydessä oleva oire. Heistä niin ikään joka toisella oli käytössä vähintään kolmella eri vaikutusmekanismilla verenvuotovaaraa lisäävä valmiste, ja kahdella kolmesta oli käytössä vähintään kolme verenvuotovaaraa lisäävää valmistetta.

Poikittaisessa tutkimuksessa ei tiedetä, oliko oire jo olemassa ennen yhteisvaikutuksen ilmenemistä, vai aiheuttiko yhteisvaikutus oireen. Sitäkään ei tiedetä, johtuiko itsehavaittu tai hoitajan raportoima oire yhteisvaikutuksesta vai muusta terveydentilan muutoksesta. Tulosta tulee tulkita nämä rajoitukset huomioiden. Toisaalta vaikka oire olisi alkanut jo aiemmin tai se johtuisi sairaudesta, niin ei ole järkevää käyttää oiretta pahentavaa lääkeyhdistelmää.

Yhteys liikunta- ja toimintakykyyn sekä kuolleisuuteen

Kaikissa lihasvoimaa, liikuntakykyä, päivittäistä toimintakykyä ja kognitiivisia toimintoja mittaavissa testeissä potentiaalisia yhteisvaikutuksia oli enemmän huonoimpaan toimintakykyluokkaan luokiteltujen tai testin suorittamiseen kykenemättömien ryhmissä. Kuitenkin ikä-, sukupuoli- ja lääkemäärävakiointien jälkeen ainoastaan TUG-testin huonoimpaan kolmannekseen luokiteltujen keskuudessa oli lievä yhteys yhteisvaikutuksiin. Sen sijaan ikä-, sukupuoli- ja FCI:lla vakiointien jälkeen, yhteys havaittiin TUG-testin lisäksi vahvemman käden puristusvoimassa, Bergin tasapainotestissä ja IADL-testissä. FCI on tehty toimintakykyä tutkivien epidemiologisten tutkimusten sairauksien vakiointiin, joten yhteisvaikutuksilla voi olla yhteyttä lihasvoimaa ja tasapainoa vaativissa tehtävissä (Groll ym. 2005).

Tietojemme mukaan ainoassa yhteisvaikutusten ja fyysisen toimintakyvyn yhteyttä selvittäneessä tutkimuksessa yhteisvaikutusten havaittiin heikentävän päivittäistä perustoimintakykyä (Hanlon ym. 2002). Vaativammassa päivittäisessä toimintakyvyssä ja Rosow-Bresleu-testillä määritetyssä fyysisessä toimintakyvyssä ei sen sijaan yhteyttä havaittu.

Poikittaisessa tutkimuksessa ei voi tulkita syy-seuraussuhdetta, koska ei tiedetä, oliko toimintakyky heikentynyt jo ennen yhteisvaikutusta vai heikentykö se yhteisvaikutuksen seurauksena. Tuloksessa on tärkeää

huomioida, että toimintakyvyltään huonokuntoisimmilla esiintyi eniten yhteisvaikutuksia ja he ovat kaikkein herkimpiä niiden vasteelle (Mallet ym. 2007). Tässä tutkimuksessa yhteisvaikutuksilla ei ollut yhteyttä parantuneeseen toimintakykyyn, joten niitä aiheuttavien lääkeyhdistelmien käyttöä tulisi pääsääntöisesti välttää.

Yhteisvaikutuksille altistumisella ei havaittu yhteyttä kuolleisuuteen kahden vuoden seurantajakson aikana. Vastaavaan tulokseen on päädytty myös aiemmissa tutkimuksissa (Hanlon ym. 2002, Espino ym. 2006, Pozzi ym. 2010).

Esiintyvyyserot interventio- ja vertailuryhmässä

Potentiaalisesti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia esiintyi molemmissa ryhmissä yhtä paljon. Vakioidussa logistisessa regressiossakaan ryhmien välillä ei ollut eroa. Niinpä voidaan olettaa, että kerran vuodessa tapahtuvalla perusterveydenhuollosta irrallaan olevalla lääkityksinterventiolla ei ollut merkittävää vaikutusta yhteisvaikutusten kokonaisesiintyvyyteen. Interventioryhmässä havaittiin enemmän farmakokineettisiä vähemmän farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ja kuin vertailuryhmässä. Ryhmien välisiä eroja tulkittaessa on myös huomioitava, ettei tässä tutkimuksessa ollut tiedossa ryhmien välinen mahdollinen ero potentiaalisten yhteisvaikutusten esiintyvyydessä tutkimuksen alkukartoituksessa vuonna 2004. Interventioryhmään kuuluneilla oli vuonna 2006 käytössä vertailuryhmäläisiä enemmän lääkkeitä, joka selittänee farmakokineettisten yhteisvaikutusten suuremman määrän. Farmodynaamisten yhteisvaikutusten kohdalla niiden vähäisempi määrä interventioryhmässä voi johtua laaja-alaisesta kliinisestä geriatrisesta arvioinnista. Huomattakoon, ettei tutkimuslääkäreillä ollut lääkityksen arvioinneissa käytössä mitään sähköisiä yhteisvaikutustietokantoja.

Nykyään sekä lääkäreillä että apteekkeissa on käytössä sähköiset tietokannat, jolloin etenkin farmakokineettisten yhteisvaikutusten havaitseminen on merkittävästi helpottunut. Yhteisvaikutusten selvittämisessä kannattaa hyödyntää myös farmaseuttisen koulutuksen saaneiden erityisosaamista. Lääkäreiden, hoitajien ja farmaseuttisen koulutuksen saaneiden yhteistyö potilaiden lääkitysten arvioinneissa on ollut vuosikymmeniä rutiinia maailmalla (Spinewine ym. 2007, Castelino ym. 2010, Page ym. 2010). Yhteistyö kannattaisi aloittaa myös Suomessa!

6 Keskeiset tulokset

1. Iäkkäiden lääkityksen tietokanta tunnistaa laaja-alaisesti 77 vuotta täyttäneiden käyttämät lääkkeet.
2. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö ja yhteisvaikutukset olivat yleisiä.
3. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö ja yhteisvaikutusten esiintyvyys olivat yhteydessä lääkkeiden ja sairauksien määrään.
4. Joka toinen iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö ja yhteisvaikutus oli yhteydessä tutkittavilla havaittuihin oireisiin.
5. Yhteisvaikutuksista joka toinen oli farmakodynaaminen interaktio. Niihin oli useasti osallisena useita samansuuntaisesti vaikuttavia lääkeaineita sekä saman vaikutusmekanismin omaavia päällekkäislääkkeitä.
6. Huonoimman liikunta- ja toimintakyvyn omaavat käyttivät eniten iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä ja heillä esiintyi eniten yhteisvaikutuksia. Niillä ei kuitenkaan ollut merkittävää yhteyttä liikunta- ja toimintakyvyn heikkenemiseen tai kuolleisuuteen.

7 Johtopäätökset ja suositukset

Tutkimuksen perusteella voidaan tehdä seuraavia johtopäätöksiä ja suosituksia:

1. Iäkkäiden lääkitys tulisi arvioida vähintään vuoden välein ja aina, kun terveydentilassa tapahtuu merkittäviä muutoksia.
2. Iäkkäiden lääkityksen arvioinneissa tulisi Suomessakin hyödyntää moniammatillista ja monitieteellistä yhteistyötä. Lääkitysten arvioinneissa tarvitaan mm. potilaan, lääkärin, hoitajan ja farmaseutin tai proviisorin tietämystä sekä ammattitaitoa.
3. Terveystieteiden ammattilaisten tulisi kiinnittää yhä enemmän huomiota iäkkäiden lääkityksessä esiintyviin erityisongelmiin, sekä pyrkiä yhdessä potilaan kanssa ehkäisemään ja ratkaisemaan niitä. Monilääkitykseen yhteydessä olevia iäkkäiden lääkitysongelmia ovat mm. iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö sekä lääkkeiden haitta- ja yhteisvaikutukset.
4. Suomalaisen iäkkäiden lääkityksen tietokannan avulla on mahdollista tunnistaa lääkitysongelmia. Sen käyttö tulisi olla mahdollista kaikkialla Suomessa lääkkeiden määräämisen ja toimittamisen sekä lääkitysarviointien yhteydessä.
5. Yhteisvaikutusten selvittelyyn on kehitetty useita tietokantoja, mutta yleisessä käytössä ei ole yhtään iäkkäille erityisesti suunnattua tietokantaa. Iäkkäälle väestölle tehdyille yhteisvaikutustietokannalle olisi tarvetta.
6. Iäkkäillä vältettävien lääkkeiden käyttö ja yhteisvaikutukset aiheuttavat ennaltaehkäistävissä olevia haittavaikutuksia, joita ei tulisi hoitaa oireenmukaisesti toisella lääkkeellä.

7. Terveysthuollon ammattihenkilöt tulisi kouluttaa havaitsemaan paremmin iäkkäillä yleisiä farmodynaamisia yhteisvaikutuksia ja saman vaikutusmekanismin omaavien päällekkäislääkkeiden käyttöä.
8. Terveysthuollon ammattilaisten perus- ja täydennyskoulutuksessa tulisi kiinnittää enemmän huomiota iäkkäiden lääkehoidon erityispiirteisiin.

8 *Jatkotutkimusaiheita*

1. Moniammatilliset lääkehoidon arvioinnit Suomessa
 - Moniammatillisista lääkehoitojen kokonaisarviointia ja niiden vaikuttavuutta on tutkittu Suomessa hyvin vähän.
2. Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset
 - Lääkkeen vaikutus- tai haittavaikutuskohdassa samansuuntaisesti vaikuttavien valmisteiden lisäksi lisätietoa tarvitaan myös vastakkaissuuntaisesti vaikuttavista lääkkeistä.
3. Lääke – sairaus yhteensopimattomuudet
 - Osa iäkkäillä vältettävistä lääkkeistä on vältettäviä ainoastaan tiettyjen sairauksien, oireiden tai haittavaikutusten hoidossa. Lisäksi lääke-sairaus yhteensopimattomuus voi aiheutua tarpeettoman pitkistä käyttäjasta.
4. Lääke – annos yhteensopimattomuudet
 - Lääkityksen arvioinnin tehtävänä optimoida lääkehoitoa siten, että kaikki tarpeelliset lääkkeet ovat käytössä iäkkäille sopivilla annoksilla.
5. Iäkkäille tarpeellisten lääkkeiden liian vähäinen käyttö
 - Iäkkäiden lääkityksen arvioinnin tehtävänä on optimoida lääkehoito siten, että kaikki tarpeelliset lääkehoidot ovat käytössä iäkkäillä sopivilla annoksilla.

9 Kirjallisuus

Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician*. 2010; 81: 1139–1142.

Ahonen J, Bell S, Hartikainen S. Fentanyylilaastareiden käyttö kotona asuvien vanhusten hoidossa herättää huolta. *Suomen Lääkäril*. 2010; 65: 2179–2183.

Alagiakrishnan K , Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J*. 2004; 80: 388–393.

Albert SM, Colombi A, Hanlon J. Potentially inappropriate medications and risk of hospitalization in retirees. *Drugs Aging*. 2010; 27: 407–415.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington 1994.

Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006; 332: 455–459.

Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Social Adm Pharm*. 2007; 3: 426-437.

Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 338–346.

Aparasu RR, Mort JR. Prevalence, correlates, and associated outcomes of potentially inappropriate psychotropic use in the community-dwelling elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004; 2: 102–111.

Aspinall S, Sevick MA, Donohue J, Maher R, Hanlon JT. Medication errors in older adults: a review of recent publications. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; 5: 75–84.

Avorn J. Polypharmacy. A new paradigm for quality drug therapy in the elderly. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1957–1959.

Avorn J, Gurwitz JH, Bohn RL, Mogun H, Monane M, Walker A. Increased incidence of levodopa therapy following metoclopramide use. *JAMA.* 1995; 274: 1780–1782.

Barat I, Andreassen F, Damsgaard EMS. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000; 56: 501–509.

Barry P, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). An evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing.* 2007; 36: 628–631.

Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31: 617–626.

Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians. Development of a prescribing indicators tool. *Drugs Aging.* 2008; 25: 777–793.

Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 641–651.

Becker ML, Visser LE, van Gelder D, Hofman A, Stricker BH. Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 years. *Drugs Aging.* 2008; 25: 145–152.

Beers MH. Explicit criteria for determining inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1531–1536.

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Brooks J, Reuben D, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing homes. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 1825–1832.

Beijer HJM, Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR). a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002; 24: 46–54.

Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, Alperovitch A. Inappropriate medication use and risk of falls -a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr.* 2009; 9: 30.

Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health.* 1992; 83(Suppl 2): S7–11.

Bergendal L, Friberg A, Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Goteborg, Sweden. *Pharm World Sci.* 1995; 17: 152–157.

Bergman A, Olsson J, Carlsten A, Waern M, Fastbom J. Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes. *Scand J Prim Health Care.* 2007; 25: 9–14.

Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J PrimHealth Care.* 2003; 21: 153–158.

Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB; Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 1675–1681.

Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007; 5: 263–303.

Breidenbach T, Kliem V, Burg M, Radermacher J, Hoffmann MW, Klempnauer J. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation.* 2000; 69: 2229–2230.

Brekke M, Rognstad S, Straand J, Furu K, Gjelstad S, Bjørner T, Dalen I. Pharmacologically inappropriate prescriptions for elderly patients in general practice: How common? Baseline data from the prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study. *Scand J Prim Health Care.* 2008; 26: 80–85.

Buck MD. Retrospective monitoring of drug-drug interactions using a CPOE alerting knowledgebase. AMIA symposium proceedings. 2007; 80–84.

Buck MD, Atreja A, Brunner CP, Jain A, Suh TT, Palmer RM, Dorr DA, Harris CM, Wilcox AB. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: prevalence and patient characteristics based on electronic health records. *J Geriatr Pharmacother*. 2009; 7: 84–92.

Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 755–765.

Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69: 543–552.

Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, Schubert CC, Munger S, Fick D, Miller D, Gulati R. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009; 4: 225–233.

Cannon KT, Choi MM, Zuniga MA. Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care: a retrospective data analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006; 4: 134–143.

Carey IM, De Wilde S, Harris T, Victor C, Richards N, Hilton SR, Cook DG. What factors predict potentially inappropriate primary care prescribing in older people? Analysis of UK primary care patient record database. *Drugs Aging*. 2008; 25: 693–706.

Castelino RL, Hilmer SN, Bajorek BV, Nishtala P, Chen TF. Drug burden index and potentially inappropriate medications in community-dwelling older people. The impact of home medicines review. *Drugs Aging*. 2010; 27: 135–148.

Chen YF, Dewey ME, Avery AJ. Analysis Group of The MRCCFA Study. Self-reported medication use for older people in England and Wales. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26: 129–140.

Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG. Serum anticholinergic activity and cognition in patients with moderate-to-severe dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13: 535–358.

Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, Kirshner MA, Sorisio DA, Bies RR, Gharabawi G. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 1333–1341.

Chrischilles EA, VanGilder R, Wright K, Kelly M, Wallace RB. Inappropriate medication use as a risk factor for self reported adverse drug effects in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 1000–1006.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31–41.

Conn DK, Madan R. Use of sleep-promoting medications in nursing home residents: risks versus benefits. *Drugs Aging*. 2006; 23: 271–287.

Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Dans PE, Wright A, Woosley RL, Schulman KA. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med*. 2004;164: 1621–1625.

Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004; 2: 274–302.

Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950; 29: 496–507.

de Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999; 319:1106–1109.

Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003; 48: 133–143.

Dewey SL, Volkow ND, Logan J, MacGregor RR, Fowler JS, Schlyer DJ, Bendriem B. Age-related decreases in muscarinic cholinergic receptor binding in the human brain measured with positron emission tomography (PET). *J Neurosci Res*. 1990; 27: 569–575.

DeWilde S, Carey IM, Harris T, Richards N, Victor C, Hilton SR, Cook DG. Trends in potentially inappropriate prescribing amongst older UK primary care patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 658–667.

Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B. Body mass index, weight change and mortality in the elderly. A 15 y longitudinal population study of 70 y olds. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55: 482–492.

Dhalla IA, Anderson GM, Mamdani MM, Bronskill SE, Sykora K, Rochon PA. Inappropriate prescribing before and after nursing home admission. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 995–1000.

Doubova SV, Reyes-Morales H, Torres-Arreola Ldel P, Suárez-Ortega M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res.* 2007; 7: 147.

Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, Ménard JF, Bercoff E. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996; 44: 944–948.

DuBuske LM. The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. *Drug Safety.* 2005; 28: 789–801.

Durnas C, Loi CM, Cusack BJ. Hepatic drug metabolism and aging. *Clin Pharmacokinet.* 1990; 19:359-389.

Eskola J, Suoranta J. Haastattelu ja ryhmähaastattelu. Kirjassa: Johdatus laadulliseen tutkimukseen, s. 84–97. Vastapaino, Tampere 2008.

Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, Mouton CP, Parchman ML, Miles TP, Markides K. Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61: 170–175.

Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and micro vascular disease-systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2009; 30: 337–352.

Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging*. 1993; 3: 335–348.

Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sørbye LW, Wagner C, Reissigová J, Bernabei R, AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medications prescribing use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005; 293: 1348–1358.

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medications use in older adults. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2716–2724.

Fick DM, Waller JL, Maclean JR. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed population: association with higher costs and utilization. *J Managed Care Pharm*. 2001; 7: 407–413.

Fillenbaum GG, Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, O'Connor H, Dowd B, Gross CR, Boulton C, Garrard J, Schmader KE. Impact of inappropriate drug use on health services utilization among representative older community-dwelling residents. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004; 2: 92–101.

Flacker JM, Wei JY. Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56: M353–355.

Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state on patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12: 189–198.

Fu AZ, Jiang JZ, Reeves JH, Fincham JE, Liu GG, Perri M 3rd. Potentially inappropriate medication use and healthcare expenditures in the US community-dwelling elderly. *Med Care*. 2007; 45: 472–476.

Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm and Ther*. 2008; 33: 141–151.

Gallagher P, Baeyens JP, Topinkova E, Madlova P, Cherubini A, Gasperini B, Cruz-Jentoft A, Montero B, Lang PO, Michel JP, O'Mahony D. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age Ageing*. 2009; 38: 603–606.

Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*. 2007b; 32: 113–121.

Gallagher P, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing*. 2008; 37: 96–101.

Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. 2008; 37: 673–679.

Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Keendy J, O'Mahony D. STOPP (Screening tool of older person's prescriptions) and START (Screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007a; 46: 72–83.

Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005; 331: 1169–1176.

Glintborg B, Ejdrup S, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalized patients -frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 675–681.

Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-Drug interactions in the emergency department: analysis of high-risk population. *Am J Emerg Med*. 1996; 14: 447–450.

Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 305–312.

Groll DL, Tob T, Bombardier C, Wright JG . The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clinl Epidemiol*. 2005; 58: 595–602.

Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol.* 1994; 4(Suppl 2): 15-59.

Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trend in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for period 1992-2002. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007; 45: 643-653.

Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: 62-69.

Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007; 5: 345-51.

Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1099-1105.

Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM, Schmader KE. Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 9-14.

Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, Weisbord SD, Fried LF, Good CB, Fine MJ, Stone RA, Pugh MJ, Rossi MI, Handler SM. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: 335-340.

Hanlon JT, Fillenbaum GG, Kuchibhatla M, Artz MB, Boulton C, Gross CR, Garrard J, Schmader KE. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care.* 2002; 40: 166-76.

Hanlon JT, Horner RD, Schmader KE, Fillenbaum GG, Lewis IK, Wall WE Jr, Landerman LR, Pieper CF, Blazer DG, Cohen HJ. Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 64: 684-692.

Hanlon JT, Schmader KE. Drug-Drug interactions in older adults: which ones matter? *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005; 3: 61-63.

Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 155: 945–948.

Hanlon JT, Schmader KE, Weinberg M, Uttech K, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45: 1045–1051.

Hartikainen S, Ahonen J. Iäkkäiden lääkityksen tietokanta tukee lääkevalintoja. *SIC* 2011; 1: 4–9.

Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 1172–1181.

Hartikainen S, Rahkonen T, Kautiainen H, Sulkava R. Kuopio 75+ study: does advanced age predict more common use of psychotropics among the elderly? *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18: 163–167.

Herrmann N, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics for neuropsychiatric symptoms of dementia: malignant or maligned? *Drug Saf.* 2006; 29: 833–843.

Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Hanlon JT, Rubin SM, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 781–787.

Hirsjärvi S, Hurme H. Miksi haastattelu sekä vanhusten haastattelu? Kirjassa: Tutkimushaastattelu s. 34–40 ja 133–134. Helsingin yliopiston paino, Helsinki 2000.

Hohl CM, Dankoff J, Colacone J, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to a emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001; 38: 666–671.

Hosia-Randell H MV, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland. *Drug Aging.* 2008; 25: 683–692.

Howard M, Dolovich L, Kaczorowski J, Sellors C, Sellors J. Prescribing of potentially inappropriate medications to elderly people. *Fam Pract.* 2004; 21: 244–247.

Hustey FM, Wallis N, Miller J. Inappropriate prescribing in an older ED population. *Am J Emerg Med.* 2007; 25: 804–807.

Jano E, Aparasu RR. Healthcare outcomes associated with Beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 438–448.

Jokela S. Apteekkiin palautetut lääkkeet. Kuopion yliopisto, sosiaalifarmasian laitos, 2002.

Johne A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's worth (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 66: 338–345.

Johnell K, Fastbom J, Rosén M & Leimanis A. Inappropriate drug use in the elderly: a nationwide register-based study. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 1243–1248.

Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. *Drug Safety.* 2007; 30: 911–918.

Johnell K, Weitoft GR, Fastbom J. Sex differences in inappropriate drug use: a register-based study of over 600,000 older people. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 1233–1238.

Jokinen T, Vanakoski J, Skippari L, Iso-Aho M, Simoila R. Iäkkäiden potilaiden kokonaislääkitystä on syytä arvioida säännöllisesti kotihoidossa. *Suom Lääkäril.* 2009; 64: 1772–1776.

Juurink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier D. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA.* 2008; 289: 1652–1658.

Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: Results of the Kuopio 75+ study. *Drugs Ageing.* 2009a; 26: 493–503.

Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy and excessive polypharmacy are associated with mortality in elderly persons. *Drug Safety.* 2009b; 26: 1039–1048.

Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 514-522.

Jyrkkä J, Vartiainen L, Hartikainen S, Sulkava R, Enlund H. Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+ Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 151-158.

Kadam UT, Jordan K, Croft PR. A comparison of two consensus methods for classifying morbidities in a single professional group showed the same outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2006; 59: 1169-1173.

Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone survey. *JAMA.* 2002; 287: 337-344.

Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging.* 2009; 26: 1013-1028.

Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drugs use with hospitalization and mortality: a population-based study of very old. *Drugs Aging.* 2005; 22: 69-82.

Klaukka T, Rajaniemi S. Ikääntyvän väestömme lääkekustannukset vuonna 2005. *TABU.* 1998; 1: 30-31.

Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S, Wilkinson GR. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest.* 1975; 55: 347-359.

Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA.* 2004; 291: 1864-1870.

Konu A, Koskinen A-K, Airaksinen M, Leikola S. Bentsodiatsepiinien käyttö 65-vuotiailla ja vanhemmilla suomalaisilla. – KELA:n lääkekorvaustiedostoon perustuva tutkimus. *Dosis.* 2010; 26: 201-207.

Kumpula E-K. Anticholinergic medicine burden and older patients. Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta, sosiaalifarmasian laitos, 2009.

Kumpula E-K, Bell JS, Soini H, Pitkälä KH. Anticholinergic drug use and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51: 256–263.

KYS-laboratoriokeskus 2005. Laboratoriotutkimusten ohjekirja 2005–2006, Kuopio 2005.

Käypä hoito: Osteoporoosi. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen endokrinologiyhdistyksen ja Suomen gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Helsinki 2006. Haettu internetistä 2.2.2011: <http://www.kaypahoito.fi>.

Laine K. Lääkeinteraktioiden tärkeimmät mekanismit. Kirjassa: Lääkkeiden yhteisvaikutukset, s. 18–53. Tammer-paino Oy, Kustannusosakeyhtiö Tammi, Tampere 2005.

Lampela P, Hartikainen S, Lavikainen P, Sulkava R, Huupponen R. Effects of medication assessment as part of a comprehensive geriatric assessment on drug use over a 1-year period: a population-based intervention study. *Drugs Aging.* 2010; 27: 507–521.

Lampela P, Hartikainen S, Sulkava R, Huupponen R. Adverse drug effects in elderly people – a disparity between clinical examination and adverse effects self-reported by the patient. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 509–515.

Landi F, Russo A, Liperoti R, Barillaro C, Danese P, Pahor M, Bernabei R, Onder G. Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 791–799.

Lane CJ, Bronskill SE, Sykora K, Dhalla IA, Anderson GM, Mamdani MM, Gill SS, Gurwitz JH, Rochon PA. Potentially inappropriate prescribing in Ontario community-dwelling older adults and nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52: 1018–1019.

Lang PO, Hasso Y, Dramé M, Vogt-Ferrier N, Prudent M, Gold G, Pierre Michel J. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age Ageing.* 2010; 39: 373–381.

Lapane KL, Hughes CM, Quilliam BJ. Does incorporating medications in the surveyors' interpretive guidelines reduce the use of potentially inappropriate medications in nursing homes? *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 666–673.

Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 725–731.

Laroche M-L, Charmes J-P, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 63: 177–186.

Lau DT, Potter DE, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 68–74.

Launiainen T, Sajantila A, Rasanen I, Vuori E, Ojanperä I. Adverse interaction of warfarin and paracetamol: evidence from a post-mortem study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 97–103.

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969; 9: 179–186.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279: 1200–1205.

Lee A, Stockley IH. Drug interactions. Kirjassa: *Clinical pharmacy and therapeutics*, s. 40–50. Toim. Walker R ja Whittsea C, Churchill Livingstone Elsevier, Lontoo 2007.

Lee DS, Tu JV, Juurlink DN, Alter DA, Ko DT, Austin PC, Chong A, Stukel TA, Levy D, Laupacis A. Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA.* 2005; 294: 1240–1247.

Leikola S, Dimitrow M, Lyles A, Pitkälä K, Airaksinen M. Potentially inappropriate medication use among Finnish non-institutionalized people aged ≥ 65 years: a register-based, cross-sectional, national study. *Drugs Aging.* 2011; 28: 227–36.

Lernfelt B, Samuelsson O, Skoog I, Landahl S. Changes in drug treatment in the elderly between 1971 and 2000. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59: 637–644.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461–70.

Levy HB, Marcus EL, Christen C. Beyond the beers criteria: A comparative overview of explicit criteria. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 1968–1975.

Liao H-L, Chen J-T, Ma T-S, Chang Y-S. Analysis of drug-drug interactions (DDIs) in nursing homes in Central Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008; 47: 99–107.

Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J AmGeriatr Soc.* 1985; 33: 278–285.

Lihavainen K, Sipilä S, Rantanen T, Sihvonen S, Sulkava R, Hartikainen S. Contribution of musculoskeletal pain to postural balance in community-dwelling people aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65: 990–996.

Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Kivelä SL, Isoaho R. Psychotropics among the home-dwelling elderly--increasing trends. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002b; 17: 874–883.

Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55: 809–817.

Liu GG, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. *J Am Pharm Assoc.* 2002; 42: 847–857.

Lopoz K, Shenfield G. Drug combinations and impaired renal function - the “triple whammy”. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59: 239–243.

Lubran MM. Renal function in the elderly. *A Clin Lab Sci.* 1995; 25: 122–33.

Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother*. 2010; 44: 957–963.

Lääketietokeskus. Pitkäaikaisiin hoitoihin sitoutuminen – Näyttöä toiminnan tueksi. Lääketietokeskus Oy, Helsinki, 2003.

Lääketietokeskus. Pharmaca Fennica 2010. Helsinki 2010.

Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965; 14: 61–65.

Maio V, Yuen EJ, Novielli K, Smith KD, Louis DZ. Potentially inappropriate medication prescribing for elderly outpatients in Emilia Romagna, Italy: a population-based cohort study. *Drugs Aging*. 2006; 23: 915–924.

Mallet L, Spinewine A & Huang A. Prescribing in elderly people 2 -The challenge of managing drug interactions in elderly. *Lancet*. 2007; 370: 185–191.

Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H, Hansten P, Duncan B, Van Bergen RC, Solomon SL, Lipton RB. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *Am J Health-Syst Pharm*. 2005; 62: 1983–1991.

Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1177–1185.

Mangoni AA, Jackson SHD. Age related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 57: 6–14.

McLeod P, Huang A, Tamblin R, Gayton D: Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J*. 1997; 156: 385–391.

Monane M, Matthias DM, Nagle BA, Kelly MA. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. *JAMA*. 1998; 280: 1249–1252.

Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*. 1999; 15: 15–28.

Moorman J. Dipyrone (metamizole) use in the United States: a lethal tango? *South Med J*. 2006; 99: 916.

National Committee for quality assurance (NCQA). Drugs avoided in the elderly. HEDIS. Washington DC 2007. Haettu internetistä 7.3.2009:
http://www.ncqa.org/Portals/0/Newsroom/SOHC/Drugs_Avoided_Elderly.pdf

Naugler CT, Brymer C, Stoole P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*. 2000; 7: 103–107.

Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman R, Björkstén K. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *Br Med J*. 1970; 28: 532–534.

Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006; 4: 36–41.

Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, Monesi L, Cucchiani R, Bortolotti A, Fortino I, Merlino L, Locatelli GW, Giuliani G. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: result of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther*. 2009; 34: 377–386.

Nurminen J, Puustinen J, Kukola M, Kivelä SL. The use of chemical restraints for older long-term hospital patients: a case report from Finland. *J Elder Abuse Negl*. 2009; 21: 89–104.

O'Connell MB, Maddeb DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effect of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial. *Am J Med*. 2005; 118: 778–781.

O'Connor-Semmes RL, Kersey K, Williams DH, Lam R, Kock KM. Effect of ranitidine on the pharmacokinetics of triazolam and α -hydroxytriazolam in both the young (19–60 years) and other (61–78 years) people. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70: 126–131.

Olsson J, Bergman A, Carlsten A, Oke'T, Bernsten C Schmidt IK, Fastbom J. Quality of drug prescribing in the elderly people in nursing homes and special care units for dementia: a cross-sectional computerized pharmacy register analysis. *Clin Drug Investig.* 2010; 30: 289–300.

Page RL 2nd, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging.* 2010; 7: 75–87.

Page RL 2nd, Ruscin JM. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006; 4: 297–305.

Panula J, Puustinen J, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, Kivela SL. Effects of potent anticholinergics, sedatives and antipsychotics on postoperative mortality in elderly patients with hip fracture: a retrospective, population-based study. *Drugs Aging.* 2009; 26: 963-971.

Penttilä J, Scheinin H, Syvälahti E. Antikolinergisen lääkevaikutuksen merkitys ja mittaaminen. *Suom Lääkäril.* 2005; 60: 2325–2328.

Peyriere H, Cassan S, Floutard E, Riviere S, Blayac JP, Hillaire-Buys D, Le Quellec A, Hansel S. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother.* 2003; 37: 5-11.

Piecoro LT, Browning SR, Prince TS, Ranz TT, Scutchfield FD. A database analysis of potentially inappropriate drug use in an elderly medicaid population. *Pharmacotherapy.* 2000; 20: 221–228.

Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aïssou M, Martinez B, Lagnaoui R, Fourrier A, Bégau B, Dangoumau J, Moore N. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ.* 2001; 322: 704–708.

Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern. Med.* 1991; 114: 735–740.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004; 329: 15–19.

Pitkälä KH, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS. Behavioral symptoms and the administration of psychotropic drugs to aged patients with dementia in nursing homes and in acute geriatric wards. *Int Psychogeriatr*. 2004; 16: 61–74.

Pitkälä KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Management of nonmalignant pain in home-dwelling older people: a population-based survey. *J Am Geriatr Soc*. 2002a; 50: 1861–1865.

Pitkälä KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling elderly patients: a-population-based survey. *Arch Intern Med*. 2002b; 162: 1707–1712.

Pitkälä K, Strandberg T, Tilvis R. Lääkehoito. Kirjassa: Geriatria, s. 360–372. Toim. Tilvis R, Pitkälä K, Strandberg T, Sulkava R, Viitanen M, Duodecim, Helsinki 2010.

Podsiabło D, Richardson S. The timed “up & go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39: 142–148.

Pohl D, Fox M, Fried M, Göke B, Prinz C, Mönnikes H, Rogler G, Dauer M, Keller J, Schiefke I, Seidler U, Allescher HD. Do we need gastric acid? *Digestion*. 2008; 77: 184–197.

Pokela N, Bell JS, Lihavainen K, Sulkava R, Hartikainen S. Analgesic use among community-dwelling people aged 75 years and older: A population-based interview study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010; 8: 233–244.

Pozzi C, Lapi F, Mazzaglia G, Inzitari M, Boncinelli M, Geppetti P, Mugelli A, Marchionni N, Di Bari M. Is suboptimal prescribing a risk factor for poor health outcomes in community-dwelling elders? The ICARe Dicomano study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19: 954–960.

Pugh MJ, Fincke BG, Bierman AS, Chang BH, Rosen AK, Cunningham FE, Amuan ME, Burk ML, Berlowitz DR. Potentially inappropriate prescribing in elderly veterans: are we using the wrong drug, wrong dose, or wrong duration? *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 1282–1289.

Pugh MJ, Rosen AK, Montez-Rath M, Amuan ME, Fincke BG, Burk M, Bierman A, Cunningham F, Mortensen EM, Berlowitz DR. Potentially inappropriate prescribing for the elderly: effects of geriatric care at the patient and health care system level. *Med Care*. 2008; 46: 167–73.

Raebel MA, Charles J, Dugan J, Carroll NM, Korner EJ, Brand DW, Magid DJ. Randomized trial to improve prescribing safety in ambulatory elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55: 977–985.

Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkälä KH. Use of inappropriate medications and their prognostic significance in hospital and nursing home patients with and without dementia in Finland. *Drug Aging*. 2006; 23: 333–343.

Rask KJ, Wells KJ, Teitel GS, Hawley JN, Richards C, Gazmararian JA. Can an algorithm for appropriate prescribing predict adverse drug events? *Am J Manag Care*. 2005; 11: 145–151.

Raunio H. Merkittävimmat yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet – kymmenen ainetta kärjessä. *Suom Lääkäril*. 2005; 60: 174–175.

Reis AM, Cassiani SH. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci*. 2010; 32: 822–828.

Rikala M, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. The effects of medication assessment on psychotropic drug use in the community-dwelling elderly. *Int Psychogeriatr*. 2010a; 14: 1–12.

Roe CM, Anderson MJ, Spivack B. Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50: 836–842.

Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TG, Straand J. The Norwegian general practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. *Scand J Prim Health Care*. 2009; 27: 153–159.

Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J, Worm J, Gram LF. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. A prescription database study. *Dan Med Bull*. 1998; 42: 210–213.

Rothberg MB, Pekow PS, Liu F, Korc-Grodzicki B, Brennan MJ, Bellantonio S, Heelon M, Lindenauer PK. Potentially inappropriate medication use in hospitalized elders. *J Hosp Med.* 2008; 3: 91–102.

Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 508–513.

Ruggiero C, Dell'Aquila G, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S, Corsonello A, Maraldi C, Bernabei R, Cherubini A & ULISSE Study Group. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs Aging.* 2010; 27: 747–758.

Ruggiero C, Lattanzio F, Dell'Aquila G, Gasperini B, Cherubini A. Inappropriate drug prescriptions among older nursing home residents: the Italian perspective. *Drugs Aging.* 2009; 26 Suppl 1: 15–30.

Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in a Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2009a; 68: 936–947.

Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Barry P, Gallagher P, Byrne S. Appropriate prescribing in the elderly: an investigation of two screening tools, Beers criteria considering diagnosis and independent of diagnosis and improved prescribing in the elderly tool to identify inappropriate use of medicines in the elderly in primary care in Ireland. *J Clin Pharm Ther.* 2009b; 34: 369–376.

Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120: 733–741.

Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging.* 1998; 12: 485–494.

Shetty HGM, Woodhouse K. *Geriatrics. Kirjassa: Clinical Pharmacy and therapeutics*, s. 135–148, Toim. Walker R ja Whittsea C, Churchill Livingstone Elsevier, Lontoo 2007.

Sintonen H, Pekurinen M. A generic 15 dimensional measure of health-related quality of life (1SD). *Soc Med.* 1989; 26: 85–96.

Socialstyrelsen. Indikatorer för utvärdering av kvaliteten i äldres läkemedelsterapi. Socialstyrelsens förslag. Socialstyrelsen, Stockholm 2003.

Socialstyrelsen. Kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning. KÄLLA-Projektet. En tillämpning av kvalitetsindikatorer för analys av läkemedelsanvändningen hos äldre med dosextension på kommunala äldreboenden i ett svenskt län. Socialstyrelsen, 2004. Haettu internetistä 17.5.2008:
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2004/2004-131-24>

Socialstyrelsen. Öppna jämförelser av hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet. Jämförelser mellan landsting, 2006. Haettu internetistä 8.9.2008:
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2006/2006-131-19>

Socialstyrelsen. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Socialstyrelsen, 2010. Haettu internetistä 3.2.2011:
<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18085/2010-6-29.pdf>

Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KT, Swine C, Hanlon JT. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized? *Lancet.* 2007; 370: 173–184.

Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH: Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2008; 6: 153–160.

Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Med Care.* 2007; 45: 95–99.

Stockl KM, Le L, Zhang S, Harada AS. Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Am J Manag Care.* 2010; 16: e1–10.

Stockley IH. Drug interactions 6 th ed, The Pharmaceutical Press, London, 2003.

Stoehr GP, Ganguli M, Seaberg EC, Echement DA, Belle S. Over-the counter medication use in an older rural community: The MOVIES Project. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45: 158–165.

Suomen lääketilasto 2009, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus & Kansaneläkelaitos, Helsinki, 2010.

Syvälähti E, Hietala J. Anksiolyyttiset lääkeaineet ja unilääkkeet. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia, s. 389–402. Toim. Koulu M, Tuomisto J, Medicina Oy, Kuopio 2003.

Taipale HT, Bell JS, Soini H, Pitkälä KH. Sedative load and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *Drugs Aging.* 2009; 26: 871–881.

Targownik L, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008; 179: 319–326.

Tilastokeskus. Tilastokeskuksen väestötilastot 2010. Haettu internetistä 30.1.2011: <http://www.tilastokeskus.fi>

Tilvis R, Neuvonen PJ, Pitkälä K. Lääkehoidon erityispiirteitä vanhuksilla. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, s. 123–137. Toim. Neuvonen PJ, Backman JT, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö KT, Kandiittikustannus, Helsinki, 2011.

Tirkkonen T, Laine K. Drug interactions with the potential to prevent prodrug activation as a common source of irrational prescribing in hospital inpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76: 639–647.

Toivo T, Airaksinen M, Laine K, Kalsta K, Mikkola J. Ovatko vakavat lääkeinteraktiot yleisiä avohoidon potilailla. *Suom Lääkäril.* 2005; 60: 2600–2604.

Tsao JW, Heilman KM. Transient memory impairment and hallucinations associated with tolterodine use. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2274–2275.

Tulner LR, Frankfort SV, Gijsen GJ, van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging.* 2008; 25: 343–355.

Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry*. 1992; 149: 1393–1394.

Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 21: 11–14.

Tuunanen J, Bell JS, Korhonen M, Silvasti M, Hartikainen S. Vanhusten uni- ja rauhoittavien lääkkeiden käyttöä voidaan vähentää. *Suomen Lääkäril*. 2010; 65: 1449–1452.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Ravitsemussuosituksen ikääntyneille. Edita Prima Oy. Helsinki 2010

van der Hooft CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KM, van der Cammen TJ, Stricker BH, Sturkenboom MC. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria—a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60: 137–44.

van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, Kors JA, Newton-Cheh C, Witteman JC, Stricker BH. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29: 9–15.

Verschraagen M, Koks CH, Schellens JH, Beijnen JH. P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin-verapamil. *Pharmacol Res*. 1999; 40: 301–306.

Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci*. 2008; 30: 367–374.

Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ, van de Lisdonk EH, Breteler MH, van den Hoogen HJ, Zitman FG. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 498–504.

Wang MT, Su CY, Chan AL, Lian PW, Leu HB, Hsu YJ. Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70: 258–267.

Weinbroum AA, Szold O, Ogorek D, Flaishon R. The midazolam-induced paradox phenomenon is reversible by flumazenil. Epidemiology, patient characteristics and review of the literature. *Eur J Anaesthesiol.* 2001; 18: 789–797.

Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65: 573–579.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. International language for drug utilization research 2010. Haettu internetistä 20.11.2010: www.whocc.no

Yang Y-X, Lewis J, Epstein S, Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006; 296: 2947–2953.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982–1983; 17: 37–49.

Yildiz A, Sever MS, Türkmen A, Ecder T, Türk S, Akkaya V, Ark E. Interaction between cyclosporine A and verapamil, felodipine, and isradipine. *Nephron.* 1999; 81: 117–118.

Zhan C, Correa-de-Araujo R, Bierman AS, Sangl J, Miller MR, Wickizer SW, Stryer D. Suboptimal prescribing in elderly outpatients: potentially harmful drug-drug and drug-disease combinations. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 262–267.

Zahn C, Sangl J, Bierman AS. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 medical expenditure panel survey. *JAMA.* 2001; 286: 2823–2829.

Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, Orwig D, Byrns PJ, Simoni-Wastila L, Magaziner J. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care.* 2006; 44: 722–730.

Åstrand B, Åstrand E, Antonov K. Detection of potential drug interactions - a model for a national pharmacy register. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 749–756.

**HHS-TUTKIMUS
PROVIISORIN SUORITTAMAN LÄÄKITYKSEN TARKASTELU**

ID- tunnus: _____

Yleisarvio:

1. Lääkityksessä selvitettävää 0 = ei 1 = kyllä

Kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus mahdollisuus

2. Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia 0 = ei, 1 = 1 kpl, 2 = 2 kpl, 3 = 3 kpl jne.

3. Kliinisesti merkittäviä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia 0 = ei, 1 = 1 kpl, 2 = 2 kpl, 3 = 3 kpl

4. Onko yhteisvaikutuksilla mahdollisesti yhteyttä potilaan kokemaan tai hoitajan/omaisen havaitsemaan haittaan 0=e, 1 = kyllä

Haittavaikutukset

5. Potilaan kokema tai hoitajan/omaisen havaitsema haittavaikutus 0 = ei, 1 = kyllä ja 99 = ei tiedossa
6. Haittavaikutuksen numero(t): _____
7. Mikä haittavaikutus: 1 = sekavuus, 2 = kipu., 3 = hengenahdistus, 4 = tasapainohäiriö tai huimaus, 5 = turvotukset, 6 virtsaamisvaikeudet, 7 = ummetus, 8 = anemia, 9 = verenpaine, 10 = yskä 11 = sydämen syke, 12 = suonenvedot, 13 = korvien soiminen, 14 = näköhäiriö, 15 = väsyminen, 16 = jäykkyys, 17 = limakalvojen kuivuminen, 18 = verenkiertohäiriö, 19 = verenvuoto, 20 = äänen käheys, 21 = uniongelmät, 22 = huono muisti, 23 = painon nousu, 24 = happoivat, 25 = verta ulosteessa, 26 = mielialan lasku, 27 = ripuli, 28 = hikoilu, 29 = hiustenlähtö, 30 = oksentelu
8. Proviisorin havaitsema mahdollinen yhteys lääkkeellä ja haittavaikutuksella 0 = ei, 1 = kyllä

Huomioitavaa lääkityksessä

9. Uuden lääkkeen aloitus 0 = ei, 1 = 1 kpl, 2 = 2 kpl, 3=3 kpl

10. Lääkkeen lopettaminen 0 = ei, 1 = 1 kpl, 2 = 2 kpl, 3 = 3 kpl

11. Annoksen suurentaminen 0 = ei, 1 = 1 kpl, 2 = 2 kpl, 3 = 3 kpl

12. Annoksen vähentäminen 0 = ei, 1 = 1 kpl, 2 = 2 kpl, 3 = 3 kpl

13. Päällekkäislääkitystä 0 = ei, 1 = 1 kpl, 2 = 2 kpl, 3 = 3 kpl

④ Ottoajankohdan muuttaminen 0 = ei, 1 = kyllä

15. Lääkkeen vaihtaminen halvempaan 0 = ei, 1 = 1 kpl, 2 = 2 kpl, 3 = 3 kpl

④ Lääkkeen vaihtaminen muun kuin hinnan perusteella 0 = ei, 1 = 1 kpl, 2 = 2 kpl, 3 = 3 kpl

17. Laboratorioarvojen tarkastaminen 0 = ei, 1 = kyllä

18. Antikolinergisyys 0 = ei, 1 = kyllä

19. Serotonergisyys 0 = ei, 1 = kyllä

20. Ottaa lääkkeitä epäsäännöllisesti 0 = ei, 1 = kyllä

21. Lisäohjelääkkeen ottamisesta 0 = ei, 1 = kyllä

JOUNI AHONEN
Iäkkäiden lääkehoito

Vältettävät lääkkeet ja yhteisvaikutukset

Suomen väestö ikääntyy voimakkaasti seuraavien vuosikymmenien aikana. Sairastuvuuden pysyessä korkeana kasvavat myös iäkkäiden käyttämät lääkemäärät altistaen heitä lääkitysongelmille. Tässä tutkimuksessa selvitetään kahta keskeistä iäkkäiden lääkitysongelmaa vältettävien lääkkeiden käyttöä ja potentiaalisesti kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten esiintyvyyttä. Tutkimus perustuu 75 vuotta täyttäneillä kuopiolaisilla tehtyyn Hyvän hoidon strategia tutkimukseen.



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

PUBLICATIONS OF THE UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND
Dissertations in Health Sciences

ISBN 978-952-61-0499-7