

Antti Haavisto

**RAUHOITTAVIEN LÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ
AKUUTIN
SEPELVALTIMOTAUTIKOHTAUKSEN
SAIRASTANEILLA POTILAILLA**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävät opinnot
Joulukuu 2023

TIIVISTELMÄ

Antti Haavisto: Rauhoittavien lääkkeiden käyttö akuutin sepelvaltimotautikohtauksen sairastaneilla potilailla
Syventävien opintojen opinnäytetyö
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Joulukuu 2023

Sepelvaltimotauti on yleinen ja kansanterveydellisesti merkittävä sairaus Suomessa. Sepelvaltimotaudin merkittävä potilaan henkeä uhkaava komplikaatio on akuutti sepelvaltimotautikohtaus, joka jaetaan kliinisten löydösten ja sepelvaltimon tukoksen tyypin mukaan kolmeen luokkaan: epävakaaseen angina pectorikseen (UAP), sydäninfarktiin ilman ST-nousua (NSTEMI) ja ST-nousuinfarktiin (STEMI). Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen vuosittainen ilmaantuvuus Suomessa on noin 18 000 tapausta. Rauhoittavia lääkkeitä eli bentsodiatsepiineja ja niiden johdannaisia Z-läkkeitä käytetään pääosin ahdistuksen ja unettomuuden hoitoon. Niiden pitkäaikaiseen käyttöön liittyy riski toleranssin ja riippuvuuden kehittymiselle ja niillä on jopa hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Bentsodiatsepiineja käytetään kuitenkin myös akuutin sepelvaltimotautikohtauksen ensihoidossa potilaan rauhoittamisessa.

Tässä retrospektiivisessä rekisteridataa hyödyntävässä tutkimuksessa tarkasteltiin rauhoittavien lääkkeiden käytön yleisyyttä akuutin sepelvaltimotautikohtauksen yhteydessä. Tutkimusaineisto koostui Tampereen yliopistolaisen sairaalan Sydänsairaalassa akuutin sepelvaltimotautikohtauksen vuoksi vuosina 2007–2018 varjoainekuvausta potilaista. Tutkimuksessa arvioitiin rauhoittavien lääkkeiden käytön yhteyttä kuolleisuuteen hoitajakson jälkeen. Potilaiden tiedot kerättiin sähköisistä potilasasiakirjoista ja ne liitettiin osaksi laajempaa MADDEC-tutkimushanketta. Tiedot rauhoittavien lääkkeiden käytöstä kerättiin potilaiden kotiutumisen tai jatkohoitoon siirtymishetkellä. Tutkimusjoukosta selvitettiin rauhoittavien lääkkeiden käytön yleisyys ja vertailtiin lääkkeitä käyttävien potilaiden hoitajakson jälkeistä kuolleisuutta lääkkeitä käyttämättömiin potilaisiin.

Tutkimusjoukon koko oli 10 314 potilasta, joista 32,8 % oli naisia. Tutkimusjoukon iän keskiarvo oli 68,3 vuotta. Tutkimuksessa havaittiin rauhoittavien lääkkeiden käytön olevan yleisempää naisilla kuin miehillä ja vanhemmissa ikäryhmissä. Miehistä 10,2 % ja naisista 12,4 % käytti bentsodiatsepiineja ($p < 0,001$). Z-läkkeitä käytti 2,1 % miehistä ja 4,4 % naisista ($p < 0,001$). Rauhoittavia lääkkeitä käyttävät olivat myös keskimäärin vanhempia lääkkeitä ei-käyttäviin verrattuna. Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyi tilastollisesti merkitsevästi 1,33-kertainen (95 %:n luottamusväli [1,20-1,48], $p < 0,001$) kuoleman riski, kun tilastanalyysi vakioitiin iällä, sukupuolijakamalla, sydämen vajaatoiminnan yleisyydellä ja munuaisfunktiolla. Z-läkkeiden osalta ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa kuolleisuudessa (RR=1,18, 95 %:n luottamusväli [0,98, 1,42], $p = 0,081$)

Avainsanat: akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä, sepelvaltimotauti, rauhoittavat lääkkeet, kuolleisuus

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO.....	4
1.1 Tausta ja ongelma.....	4
1.2 Sepelvaltimotauti.....	4
1.2.1 Sepelvaltimotaudin patogeneesi ja riskitekijät.....	4
1.2.1.1 Ikä, perimä ja sukupuoli riskitekijöinä.....	5
1.2.1.2 Modifioitavat riskitekijät.....	6
1.2.2 Kroonisen sepelvaltimotaudin hoito.....	7
1.2.3 Sepelvaltimotautikohtauksen luokittelu.....	9
1.2.4 Sepelvaltimotautikohtauksen hoito ja komplikaatiot.....	9
1.3 Rauhoittavat lääkkeet.....	10
1.3.1 Bentsodiatsepiinien vaikutusmekanismit.....	11
1.3.2 Bentsodiatsepiinit ja sepelvaltimotauti.....	12
1.3.3 Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttöön liittyvät haitat sepelvaltimotautipotilailla.....	14
1.4 Tutkimuksen tavoitteet ja merkitys.....	15
2 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	15
2.1 Tilastoanalyysi.....	18
3 TULOKSET.....	18
3.1 Potilasjoukon kuvaus.....	18
3.2 Rauhoittavien lääkkeiden käyttö sukupuolen ja iän mukaan.....	20
3.3 Erot rauhoittavista lääkkeistä käyttävien ja ei-käyttävien välillä.....	21
3.4 Kuolleisuus hoitojakson ja seurannan aikana.....	22
3.4.1 Kuolleisuus hoitojakson aikana.....	22
3.4.2 Pitkäaikaiskuolleisuus.....	22
3.5 Bentsodiatsepiinien ja Z-lääkkeiden yhteys kuolleisuuteen kotiutumisen jälkeen.....	23
4 POHDINTA.....	24
4.1 Tuloksien vertailu aiemman tutkimustietoon.....	24
4.1.1 Rauhoittavien lääkkeiden käytön yleisyys akuutin sepelvaltimotautikohtauksen sairastaneilla potilailla sekä yleisyys iän ja sukupuolen mukaan.....	24
4.1.2 Rauhoittavien lääkkeiden käyttöön liittyvä kuolleisuus hoitojakson aikana ja seurannassa.....	26
4.2 Virhelähteet ja tutkimuksen luotettavuuden arviointi.....	28
4.3 Johtopäätökset.....	30
5 LÄHTEET.....	30

1 JOHDANTO

1.1 Tausta ja ongelma

Sepelvaltimotauti on yleinen ja kansanterveydellisesti merkittävä sairaus Suomessa. THL:n pitämän sydän- ja verisuonitautirekisterin mukaan Suomessa on ilmentynyt vuosien 1991–2014 välisenä aikana sepelvaltimotautikohtauksia keskimäärin 18 000 vuodessa. Vuonna 2012 sepelvaltimotautiin kuoli Suomessa 12 tuhatta henkilöä, vuonna 2018 luku oli enää 9500 henkilöä. Sepelvaltimotaudin riskitekijöiden hyvä hoito on keskeisessä asemassa sepelvaltimotautikuolemien ehkäisemisessä. (1) Koko väestössä sepelvaltimotaudin esiintyvyys on noin 3% (2).

Rauhoittavien lääkkeitä, bentsodiatsepiineja ja niiden johdannaisia käytetään yleensä unettomuuden ja ahdistuneisuuden hoitoon sekä vähäisemmissä määrin yleistyneessä epileptiakohtauksessa kohtauslääkkeenä. Pitkäaikaiseen käyttöön ja isoihin annoksiin liittyy merkittävä riski toleranssin kehittymiselle ja fyysiselle riippuvuudelle sekä vieroitusoireille. (3–5)

Sepelvaltimotauti ja sepelvaltimotautikohtaukset ovat niin yksittäisen potilaan kuin kansanterveydenkin kannalta merkittäviä sairaustiloja. Sepelvaltimotautikohtaus lisää merkittävästi kuolleisuutta. Se on kolmanneksi yleisin kuolinsyy globaalisti liittyen 17,8 miljoonaa kuolemaa vuosittain (6). Tämän vuoksi tutkimustieto sepelvaltimotautikohtauksen kuolleisuutta lisäävistä tekijöistä on tärkeää.

1.2 Sepelvaltimotauti

1.2.1 Sepelvaltimotaudin patogeneesi ja riskitekijät

Sepelvaltimotaudissa sydänlihasta suonittavat valtimorakenteen eli sepelvaltimot ahtautuvat usein vuosia kestävä, hitaasti etenevä prosessi, ateroskleroosin seurauksena. Tautiprosessiin liittyy myös sepelvaltimoiden seinämän rakenteen muuttuminen vaurioherkemmäksi sekä trombogeenisemmäksi eli tukosherkemmäksi. (7–9)

Ateroskleroottinen tautiprosessi etenee hiljalleen ja voi olla pitkäänkin oireeton (9,10).

Tällöin ei puhuta vielä sepelvaltimotaudista vaan sepelvaltimoiden ateroskleroosista (11). Sepelvaltimotaudin diagnoosiin vaaditaan potilaan oireisuus, aiempi sepelvaltimon revaskularisaatio tai sairastettu sepelvaltimotautikohtaus. Krooniselle sepelvaltimotaudille tyypillisiä oireita ovat rintakipu ja hengenahdistus. Oireet esiintyvät pääosin samantyyppisinä oirekohtauksista toiseen. (9,11)

Sepelvaltimotautipotilaat ovat yleensä suurimman osan ajasta vakaassa oireettomassa tilanteessa, ja sepelvaltimotauti voikin ilmentyä ensimmäistä kertaa suoraan sepelvaltimotautikohtauksena, jopa sydänäkkikuolemana (11,12).

Sepelvaltimotauti on yleisin syy sydänäkkikuoleman taustalla ja suurin osa sepelvaltimotautiin liittyvistä sydänäkkikuolemista ilmenee pääosin oireettomilla potilailla (12,13).

Ateroskleroosin kehittymiselle tunnetaan lukuisia riskitekijöitä. Osa riskitekijöistä on modifioitavia eli niihin voidaan vaikuttaa hoidolla ja elintavoilla. Riskitekijöitä, joihin ei voida vaikuttaa ovat ikä, perimä ja sukupuoli. (9)

1.2.1.1 Ikä, perimä ja sukupuoli riskitekijöinä

Ikä on merkittävä riskitekijä sepelvaltimotaudin syntymiselle, sillä vanhemmaksi eläminen mahdollistaa pidemmän altistusajan muille sepelvaltimotaudin riskitekijöille. Yhdysvalloissa arvioidaan sepelvaltimotaudin vallitsevuuden olevan yli 45-vuotiailla 10,9 % kun taas yli 65-vuotiailla 17 %. (14)

Sepelvaltimotaudin synnyn taustalla on kiistattomasti geneettinen komponentti (15). Sepelvaltimotaudin puhkeamiseen yhteydessä olevia geenejä on löydetty useita kymmeniä (16). Muun maassa identtisillä naiskaksosilla sepelvaltimotaudin korkondanssi 44 %, ollen ei-identtisillä vain 14 % (17). Perinnöllinen riski sairastua sepelvaltimotautiin kasvaa, kun lähisukulaisilla on todettu sepelvaltimotauti (18). Sepelvaltimotauti ilmenee nuorilla kuitenkin harvoin (19). Mitä nuoremmalla iällä tauti ilmenee, sitä vahvempi on geneettinen komponentti on taudin synnyn taustalla (15).

Familiaalinen hyperkolesterolemia on monogeeninen perinnöllinen sairaus, jossa LDL:n (Low Density Lipoprotein) reseptorissa on mutaatio (18). Tämä johtaa poikkeavan korkeisiin

plasman LDL-pitoisuuksiin, kolesterolin kertymiseen verisuonten seinämiin ja altistaa sepelvaltimotaudin varhaiselle keittymiselle (20).

Toinen sepelvaltimotaudille altistava perinnöllinen sairaus on autosomaalisesti periytyvä Tangierin tauti. Potilaalla on tällöin HDL:n (High Density Lipoprotein) puute, josta seuraa niin ikään kolesterolin kertyminen verisuonten seinämiin ja ateroskleroosin kehittyminen (21).

Sepelvaltimotauti kehittyy naisille keskimäärin 7–10 vuotta miehiä myöhemmin (22). Maailmanlaajuisesti elinikäinen sepelvaltimotaudin riski 40-vuotiaana on miehillä 50 % ja naisilla 33 % (23). Estrogeenin on ajateltu suojaavan naisia sepelvaltimotaudilta (22). Yhdysvalloissa premenopausaalisilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin estrogeenipuutteisilla naisilla olevan yli 7-kertainen riski sairastua sepelvaltimotautiin verrattuna ei-hormonipuutteisiin naisiin (24). Premenopausaalisilla naisilla sepelvaltimotauti onkin harvinainen ja liittyy useimmiten tupakointiin (25). Menopausin jälkeen sepelvaltimotaudin ilmaantuvuus naisilla lähtee kasvuun (22).

1.2.1.2 Modifioitavat riskitekijät

Dyslipidemia eli veren poikkeava rasva-arvojen koostumus on tärkein modifioitava riskitekijä. Mitä matalampi on veren LDL:n (Low Density Lipoprotein) pitoisuus, sitä hitaammin ateroskleroosi etenee potilaan sepelvaltimoissa. (26)

LDL-molekyylit kertyvät verisuonten seinämän sisäkerrokseen, jossa ne hapettuvat. Tämä houkuttelee paikalle makrofageja eli syöjäsoluja, jotka fagosytoivat eli syövät hapettuneita LDL-molekyylejä sisään. Näitä hapettuneita LDL-molekyylejä syöneitä makrofageja kutsutaan vaahtosoluiksi. Vaahtosolujen kertymistä verisuonen sisäkerrokseen kutsutaan rasvajuosteeksi, mikä on ateroskleroosin ensimuoto. Kun rasvajuosteiden ympärille muodostuu sileälihassolujen tuottamaa soluväliainetta, syntyy aterooma tai fibroaterooma, joka kalkkiutuu ja johtaa valtimon lumenin ahtautumiseen. (18)

HDL-molekyylit kuljettavat kolesterolia perifeerisistä kudoksista maksaan ja pienentävät plasman kolesterolipitoisuutta. Tämä ehkäisee LDL-molekyyliin kertymisestä verisuonten seinämiin hidastaen ateroskleroosin kehittymistä. (27)

Korkea veren HDL-molekyyliin pitoisuus suojaa sepelvaltimotautikohtauksilta (28).

Dyslipidemian lisäksi tupakointi ja verenpainetauti ovat keskeisiä modifioitavia sepelvaltimotaudin riskitekijöitä (11).

Tupakansavu vaurioittaa verisuonen sisäkerroksen pintasoluja eli endoteelisoluja sekä aktivoi verenkierron monosyyttejä siirtymään valtimoiden seinämiin (29). Tupakansavu myös lisää LDL-molekyylien hapettumista (30). Nämä tehostavat ateroskleroosin kehittymistä.

Verenpaineen katsotaan olevan koholla, kun systolinen verenpaine yli 140 mmHg tai diastolinen yli 90 mmHg (31). Kohonnut verenpaine aiheuttaa verisuonten endoteelisolujen normaalin fysiologisen toiminnan häiriintymisen, mikä johtaa aktiivisempaan monosyyttien ja LDL-molekyylien siirtymiseen verisuonten seinämään ja niin ikään ateroskleroosin kehittymiseen (18).

Diabetes mellituksen keskeinen piirre on hyperglykemia eli veren liian korkea glukoosipitoisuus, jota esiintyy sekä tyypin 1 että 2 diabeteksessa. Hyperglykemia edesauttaa ateroskleroosin kehittymistä sydämen sepelvaltimoissa, mutta myös muissa valtimo rakenteissa vaikuttamalla sekä lipoproteiineihin että verisuonten seinämien endoteelisoluihin. (32,33)

Yksi keskeinen diabeteksen verisuonikomplikaatioiden kohde-elin on munuainen, jonka munuaiskerästen hiussuonirakenne vaurioituu hyperglykemian seurauksena (32). Tällöin puhutaan diabeettisesta nefropatiasta, joka edetessään voi johtaa munuaisten vajaatoiminta (34). Heikentyneeseen munuaisfunktioon liittyy kohonnut riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, kuten sepelvaltimotautiin (35). Heikentynyt munuaistoiminta lisää myös sepelvaltimotautipotilaiden kuolleisuutta (36).

Diabetes suurentaa sepelvaltimotaudin riskiä naisilla noin kolminkertaiseksi ja miehillä noin kaksinkertaiseksi ja diabeetikon sepelvaltimotauti on ennusteeltaan vakavampi kuin tavallinen sepelvaltimotauti. Diabeetikoilla sepelvaltimotauti on usein laaja-alaisempi, minkä vuoksi verenkierron palauttaminen sepelvaltimoihin hoitotoimenpitein voi olla hankalampaa. (37)

1.2.2 Kroonisen sepelvaltimotaudin hoito

Kroonisen sepelvaltimotaudin hoidon keskiössä ovat potilaan modifioitavien riskitekijöiden minimointi sekä ennustetta parantava lääkehoito. Riskitekijät, joihin elämäntavoilla voidaan vaikuttaa, ovat tupakointi, ylipaino sekä liikunnan vähyys. Ennustetta parantava lääkehoito

pitää sisällään tehokkaan dyslipidemian hoidon ensisijaisesti statiineilla. Verisuonten seinämien plakkien trombosoitumista ehkäistään säännöllisellä asetyylisalisyylihappolääkityksellä tai trombosyyttien ADP-reseptorisalpaajalla kuten klopidoogreerillä. Kohonneen verenpaineen ja diabeteksen hyvä lääkehoito on myös ennustetta parantavaa hoitoa sepelvaltimotautipotilailla. (11)

Kroonisen sepelvaltimotaudin oireita kuten rintakipua ja hengenahdistusta voidaan lievittää sydämen sykettä hidastavalla lääkityksellä kuten beetasalpaajalla tai kalsiumsalpaajalla. Sykkeen hidastuessa sydämen hapen tarve pienenee ja iskemian aiheuttama rintakipu helpottuu. (11)

Rintakivun hoitoon voidaan myös käyttää pitkä- tai lyhytvaikutteisena lääkkeenä nitraatteja, joiden vaikutus perustuu sepelvaltimoiden seinämän sileänlihaksen relaksoitumiseen typpioksidin välityksellä. Seinämän relaksoituessa sepelvaltimoiden lumen laajenee ja verenvirtaus ja siten hapen tarjonta sydänlihakseen kasvaa, mikä helpottaa iskemiaa. (38)

Nitraateilla eikä sydämen sykettä hidastavalla lääkityksellä ole hyödyllistä ennustevaikutusta kroonista sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Beetasalpaajilla on kuitenkin ennustehyötyä kroonisessa sepelvaltimotaudissa potilailla, joilla vasemman kammion ejektiofraktio on alentunut. (11)

Mikäli lääkkeellisellä oirehoidolla ei saada riittävää vastetta, voidaan kroonisen sepelvaltimotaudin oireita hoitaa myös kajoavilla verenkierron palauttamiseen tähtäävillä revaskularisaatiotoimenpiteillä kuten pallolaajennuksella tai ohitusleikkauksella (11). Pallolaajennuksessa viedään ahtautuneisiin sepelvaltimoihin valtimoteitse katetri, jossa mukana olevan pallon avulla laajennetaan ahtautunut kohta valtimon seinämästä ja painetaan sen sisäpintaan metalliverkko eli stentti uudelleen ahtautumisen ehkäisemiseksi (39). Ohitusleikkauksessa ahtautunut sepelvaltimon kohta ohitetaan verisuonisiirteellä, joka kiinnitetään sepelvaltimoon ahtauman distaalipuolelle mahdollistaen taas verenkierron (40). Ohitusleikkauksella ja pallolaajennuksella on vain potilaan oireita lievittävä vaikutus. Ne eivät paranna ennustetta kroonisessa sepelvaltimotaudissa eikä niihin tule ryhtyä, mikäli vähäoireisuus on saavutettu pelkällä lääkehoidolla. (11)

1.2.3 Sepelvaltimotautikohtauksen luokittelu

Sepelvaltimotautikohtauksessa (ACS) sepelvaltimotautiprosessin vaurioittamat suonet tukkeutuvat tai ahtautuvat äkillisesti aiheuttaen sydänlihaksen iskemiaa, eli verenkierron vajavuutta sen tarpeisiin nähden, tai jopa täydellisen verenkierto loppumisen eli infarktin. Iskemiasta seuraa sydänlihaskudoksen hapen ja ravintoaineiden puute, mikä johtaa sydänlihassolujen toimintahäiriöön. Pitkittyessään hapenpuute johtaa sydänlihassolujen nekroottisen eli patologiseen solukuolemaan ja siten sydämen korjautumattomaan vaurioon. Tästä seuraavat oirekuvat jaetaan kliinisten löydösten ja tukoksen tyypin mukaan kolmeen luokkaan: epävakaaseen angina pectorikseen (UAP), sydäninfarktiin ilman ST-nousua (NSTEMI) ja ST-nousuinfarktiin (STEMI). (9,41)

Epävakaassa angina pectoriksessa ja sydäninfarktissa ilman ST-nousua vauriokohtaa suonittava sepelvaltimo tukkiutuu osittain suonen luumenia ahtauttavan ateroskleroottisen plakin vuoksi aiheuttaen siten osittaisen verenkierron estymisen ja siitä seuraavan iskemian (42). Iskemian ollessa riittävän lievää, se ei aiheuta sydänlihassolujen kuolemaa ja tällöin kyseessä on epävakaata angina pectoris. Sydänlihassolujen kuollessa sepelvaltimon tukkeuman seurauksena kyseessä on sydäninfarkti. Tällöin solukuoleman merkkinä nähdään sydänlihassoluista vapautuvan troponiini T:n plasmapitoisuuden nousu. ST-nousuinfarktissa sepelvaltimo tukkeutuu täysin revenneet ateroomaplakin aiheuttaman verihyytymän eli trombin seurauksena. Tällöin sydänlihaskudoksen hapenpuute on syvä ja iskemia ylettyy koko sydämen seinämän supistumiskykyisen sydänlihaskerroksen eli myokardiumin läpi, jolloin puhutaan transmuraalisesta iskemiasta. EKG:ssa nähdään tällöin ST-segmentin nousu vauriokohtaa tarkastelevassa kytkennässä iskemiasta kärsivien sydänlihassolujen aiheuttaman vauriovirran vuoksi. Infarktin ilman ST-nousua eroaa ST-nousuinfarktista siten, että siinä sepelvaltimo ei ole täysin tukossa ja tällöin vain osa sydänlihaksen seinämästä menee kuolioon. EKG:ssa nähdään tällöin ST-tason lasku vauriokohtaa tarkastelevassa kytkennässä kuten myös epävakaassa angina pectoris tilanteessa. (41,43–45)

1.2.4 Sepelvaltiotautikohtauksen hoito ja komplikaatiot

Sepelvaltimotautikohtaus on vakava, potilaan henkeä uhkaava sairaustila, joka vaatii pikaista lääkkeellistä ja operatiivista erikoissairaanhoidoa. Sepelvaltimotautikohtauksen hoito perustuu iskemiasta kärsivän sydänlihaksen pikaiseen reperfuusion eli verenkierron palauttamiseen

joko liuotushoidolla, PCI:llä eli pallolaajennuksella tai sepelvaltimon ohitusleikkauksella. Hoidon tarpeen arvioinnissa ja hoitolinjan valinnassa käytetään apuna sydämen ultraäänitutkimusta sekä sepelvaltimoiden varjoainekuvausta eli angiografiaa, EKG:n ja laboratoriomäritysten lisäksi. (41)

Sepelvaltimotautikohtauksesta, erityisesti sydäninfarktiin johtaessaan, voi seurata vakavia potilaan terveyttä ja toimintakykyä merkittävästi heikentäviä komplikaatioita. Sydämen supistumiskykyä ja siten sen verenkiertoa ylläpitävän toiminnan heikkeneminen on näistä vakavin ja usein potilaan henkeä uhkaava. Tähän syitä ovat sydämen laaja-alainen iskemia, mekaaninen komplikaatio tai sydänlihaksen vaurio. Laaja-alaisessa iskemiassa sydänlihaskudos ei saa tarpeeksi happea ja energiaan supistuakseen. Mekaaninen komplikaatio sydämässä voi ilmetä esimerkiksi eteiskammio-läppien sulkeutumista säätelevien nystylihaksen repeämänä ja johtaa läppävuotoon. Pumppausfunktion heikkeneminen voi johtaa sydämen vajaatoimintaan sekä akuutisti kardiogeeniseen eli sydänperäiseen verenkiertosokkiin. (41)

Hemodynamiikan nopeaan romahtamiseen voi olla syynä myös sydämen kammioväliseinän tai sen vapaan seinämän repeämä, joista jälkimäinen johtaa pahimmillaan myös sydänpussin tamponaatioon ja obstruktiiviseen verenkiertosokkiin (46). Sepelvaltimotautikohtaukseen liittyy myös rytmihäiriöitä sekä johtumishäiriöitä sydämen johtoratajärjestelmässä (41).

Sepelvaltimotauti on yksi yleisimmistä syistä sydämen vajaatoiminnan taustalla. Vajaatoiminta kehittyy sepelvaltimotaudissa joko akuutisti sydäninfarktin yhteydessä sydänlihaskudoksen pysyvä vaurioituminen ja pumppausfunktion heikentyminen seurauksena, jolloin kyseessä on systolinen vajaatoiminta, tai sydänlihaksen rappeutumisen ja arpeutumisen seurauksena, jolloin seurauksena on diastolinen vajaatoiminta. (47)

1.3 Rauhoittavat lääkkeet

Rauhoittavien lääkkeitä, betsodiatsepiineja, käytetään yleensä unettomuuden ja ahdistuneisuuden hoitoon sekä yleistyneessä epilepsia-kohtauksessa kohtauslääkkeenä. Niiden rauhoittava mekanismi perustuu inhibitorisen välittäjäaineen, GABA:n vaikutuksen tehostumiseen keskushermostossa. (5)

Bentsodiatsepiineja suositellaan pääsääntöisesti käytettäväksi lyhyitä aikoja kerrallaan, korkeintaan 2–4 viikkoa, ja niiden käyttöön liittyy vakavia haittavaikutuksia sekä riski toleranssin kehittymiselle. Lääkkeiden käytölle tulisi siten olla selkeä hoidollinen indikaatio.

Kuitenkin vuonna 2014 rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikaiskäyttäjää oli noin 2 prosenttia yli 50-vuotiaista suomalaisista. (48)

Z-lääkkeiksi kutsutaan vaikutusmekanismiltaan bentsodiatsepiinien kaltaisia rauhoittavia lääkkeitä, nämä lääkkeet eroavat kuitenkin kemialliselta rakenteeltaan bentsodiatsepiineista. Yleisimmät käytössä olevat Z-lääkkeet ovat tsopikloni ja tsolpideemi, joita käytetään pääosin lyhytaikaisen ja tilapäisen unettomuuden hoitoon. (5,49)

Naiset käyttävä miehiä enemmän sekä bentsodiatsepiineja että Z-lääkkeitä kaikissa ikäryhmissä (50).

Monien masennus- ja psykoosilääkkeiden on osoitettu altistavan käyttäjää sydänperäiselle äkkikuolemalle. Bentsodiatsepiinien suorat lyhyen aikavälin vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön ovat kuitenkin vähäisiä. Myöskään tarkkaa tietoa niiden käytön vaikutusta sepelvaltimotautikohtauksen ilmaantuvuuteen ei ole. (5)

1.3.1 Bentsodiatsepiinien vaikutusmekanismit

Bentsodiatsepiinien keskeisimmät vaikutukset välittyvät ihmisen keskushermoston kautta. Tyypillisimmät vaikutukset ovat tuskaisuutta, ahdistusta sekä häpeän ja pelon tunnetta lievittävät vaikutukset. Bentsodiatsepiineilla on myös merkittäviä väsyttäviä, unta edistäviä ja sedatiivisia vaikutuksia, joita hyödynnetään erityisesti unilääkkeinä käytettävien Z-lääkkeiden kohdalla. Niillä on myös lihaksia rentouttavia ja kouristuksia estäviä vaikutuksia. Bentsodiatsepiineilla on myös suoria perifeerisiä vaikutuspaikkoja esimerkiksi sydänlihaksessa. (5,51)

Bentsodiatsepiinit agonisoivat keskushermostossa olevia GABA:n A-tyypin reseptoreita olemalla niiden allosteerisia säätelijöitä. GABA_A-reseptorin aktivoitumisesta seuraa kloridi-ionien virtaus hermosolun sisään aiheuttaen sen hyperpolarisaation, eli kalvopotentiaalın suurenemisen yli normaalin lepopotentiaalın. (4,52)

Näitä reseptoreita on sekä aivokuorella, striatumissa eli aivojuoviossa, pikkuaivoissa, hippokampuksessa sekä selkäytimessä. Aivokuorelta välittyvät bentsodiatsepiinien rauhoittavat ja kourituskyynnystä nostavat vaikutukset. Lihasten relaksaatio välittyy selkäytimen kautta. Bentsodiatsepiinit saavat aikaan myös vasodilataatiota, eli verisuonten seinämän relaksoitumista, sekä voivat ehkäistä sydämen rytmihäiriöiden kehittymistä sitoutumalla leukosyyttien ja sydänlihaksen pinnalla oleviin reseptoreihin. Edellä mainittujen perifeeristen reseptorivaikutusten kliininen merkitys on vielä osittain epäselvä. (51)

Bentsodiatsepiinien keskushermostoa rauhoittavien vaikutusten seurauksena lisämunuaisen ytimen tuottamien katekoliamiinihormonien kuten adrenaliinin ja noradrenaliinin pitoisuus veressä pienenee (51).

Katekoliamiineilla on välittömiä sydän- ja verenkiertoelimistöä kiihdyttäviä vaikutuksia. Ne lisäävät sydämen sykettä ja inotropiaa eli supistuvuutta sekä supistavat perifeerisiä verisuonia aiheuttaen perifeerisen verenkiertovastuksen ja siten sydämen työmäärän ja verenpaineen kasvun. Sydämen työmäärän kasvaessa kasvaa myös sen energian ja hapen tarve. Bentsodiatsepiinit siten laskevat verenpainetta ja hidastavat sydämen sykettä estämällä katekoliamiinien edellä mainittuja vaikutuksia. Katekoliamiinien pitoisuuden pienenemisestä seuraa sekä systeemi- että koronaariverenkierron paineen lasku. Bentsodiatsepiinit laskevat myös sydämen vasemman kammion loppudistolistista painetta. (51)

Tästä saattaa reflektorisesti kuitenkin seurata perifeeristen verisuonten supistumisesta johtuva perifeerisen verenkiertovastuksen nousu systeemiverenpaineen ylläpitämiseksi (53). Sepelvaltimotautipotilaille tehdyssä tutkimuksessa laskimonsisäisesti annostellun diatsepaamin jälkeen seurasi kuitenkin systeeminen vasodilataatio, kun sekä sympaattisen että parasympaattisen hermoston vaikutuksen verenkiertoelimistöön oli estetty (54).

Bentsodiatsepiineilla saattaa siis itsenäisesti olla perifeerisiä suonia laajentava vaikutus, mutta niiden sydämen minuuttitulavuutta pienentävän vaikutuksen seurauksena tapahtuu reflektorinen perifeeristen verisuonten supistuminen verenpaineen laskun myötä.

Bentsodiatsepiinien sykettä hidastavaa ja verenpainetta laskevaa vaikutusta hyödynnetään esimerkiksi kokaiinin aiheuttaman sydänlihaskemian hoidossa (55).

Terveillä noin 20-vuotiailla miehillä tehdyssä plasebokontrolloidussa unilaboratoriossa tehdyssä tutkimuksessa on havaittu tosin unenaikainen sydämen sykkeen nousu, kun tutkimushenkilöille annettiin oraalisesti bentsodiatsepiini-ryhmän lääkettä (53).

1.3.2 Bentsodiatsepiinit ja sepelvaltimotauti

Vuoden 2023 alussa julkaistussa hollantilaiseen väestöön pohjautuvassa kohorttitutkimuksessa tutkittiin bentsodiatsepiinien ja Z-lääkkeiden käytön yhteyttä 60–80-vuotiaiden sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden kuolleisuuteen sydän- ja verisuonisairauksiin sekä ylipäätään. 8,9 % tutkimukseen osallistuneista sydäninfarktin sairastaneista potilaista käytti bentsodiatsepiineja ja niiden käyttö oli yleisempää naisilla. Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyi suurentunut tilastollisesti merkitsevä riski kuolemaan.

Riski oli 1,31-kertainen kuolemaan minkä tahansa syyn vuoksi ja 1,43-kertainen sydän- ja verisuonisairauksiin, kun tyypilliset sydän- ja verisuonitautien riskitekijät oli vakioitu. Tutkimuksessa havaittiin myös, että riski vain tarvittaessa bentsodiatsepiineja käyttävillä oli samaa luokkaa ei käyttävien kanssa, ja riski kasvoi annosriippuvaisesti bentsodiatsepiiniannoksen kanssa, kun lääke oli säännöllisessä käytössä. (5)

Suomessa vuonna 2020 julkaistussa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa selvitettiin pitkäaikaisen bentsodiatsepiinien käytön yleisyyttä ja sille altistavia tekijöitä suomalaisessa väestössä. Tutkimuksen aineisto koostui 130 000:sta uudesta bentsodiatsepiinien käyttäjästä. Tutkimuksessa havaittiin, että bentsodiatsepiinien käyttö lisääntyy iän kasvaessa ja oli yleisempää sepelvaltimotautia sairastavilla. Tutkimuksessa havaittiin, että 12,0 %:lla bentsodiatsepiininen pitkäaikaiskäyttäjistä ja 6,2 %:lla lyhytaikaiskäyttäjistä oli todettu sepelvaltimotauti. (56) Koko väestössä sepelvaltimotaudin esiintyvyys on noin 3% (2).

Bentsodiatsepiinien USA:ssa 1990-luvulla USA:ssa tehdyssä retrospektiivisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli bentsodiatsepiini lääkitys, oli 1,6-kertaa todennäköisemmin myös sepelvaltimotauti, kun vakioitiin ihonväri, sukupuoli, asuinalue, potilaan itsearvio omasta somaattisesta ja psyykkisestä terveydestä ja unilääkitys. (57)

Ruotsissa vuosina 1976–1978 sydäninfarktin sairastaneilla alle 61-vuotiailla miehillä tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa bentsodiatsepiinien ensi kertaa määräämiseen sairaalahoitoon aikana liittyi kohonnut riski masennuksen kehittymiselle sadan kuukauden seurannan aikana (58).

Eri sedatiivien käyttöön sydäninfarktipotilailla liittyvää kuolleisuutta arvioitiin kiinalaisessa vuonna 2021 julkaistussa retrospektiivisessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa vertailtiin keskenään midatsolaamia, propofolia ja dexmedetomidiniä saaneita sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden kuolleisuutta 28 päivän seuranta-aikana sydäninfarktin jälkeen. Ainoastaan midatsolaamia saaneilla potilailla oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuolleisuus muita sedatiiveja saaneisiin verrattuna. (59)

USA:ssa vuonna 2002 tehdyssä kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltiin bentsodiatsepiinien hyödyllisyyttä rintakipupotilailla. Katsauksessa selvitettiin myös bentsodiatsepiinien sydän vaikutusmekanismeja. Katsauksen mukaan bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa sepelvaltimoiden laajentumista, estää trombosyyttien aggregaatiota ja ennaltaehkäistä rytmihäiriöiden kehittymistä. Bentsodiatsepiineista näyttäisi olevan hyötyä myös potilaan rauhoittamisessa ennen sairaalahoitoa sepelvaltimotautikohtauksessa, sillä ne helpottavat

potilaan kipua ja ahdistusta sekä sydämen työmäärää. Katsauksen todettiin bentsodiatsepiinien olevan hyvin siedettyjä ja turvallisia lääkkeitä lyhytaikaisessa käytössä, sillä tällöin riski toleranssin, vieroitusoireiden ja riippuvuuden kehittymiselle on pieni. (51)

Bentsodiatsepiinit kuuluvat ahdistuneisuuden ja rintakivun ensihoitoon akuutissa sepelvaltimotautikohtauksessa, yleensä käytetään diatsepaamia tai loratsepaamia suonensisäisesti (41). Sydäninfarktipotilaan ahdistuksen ja kivun hoito on tärkeää, sillä rauhattomuus ja kipu lisäävät elimistön hapen tarvetta sympaattisen hermoston aktivoitumisen seurauksena, mikä ei ole toivottavaa hapenpuutteesta kärsivän sydänlihaksen kannalta.

Korkeat veren katekoliamiini pitoisuudet, jotka liittyvät sympaattisen hermoston aktivoitumiseen, ovat yhdistetty kammiovärinän, sydänlihaksen iskemian sekä kardiogeenisen shokin kehittymiseen. Toisaalta bentsodiatsepiinien vakaviin, mutta harvinaisiin haittavaikutuksiin kuuluu riski hengityslaman ja hypotension kehittymiseen. (51) Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyvän hengityslaman riski kasvaa merkittävästi annosriippuvaisesti yhteiskäytössä opiaattien kanssa (4).

Bentsodiatsepiinien käyttö akuuttitilanteessa voi pienentää annettavan lisähapen sekä kipulääkkeenä käytettävien opiaattien tarvetta (41,60). Riittävä kivunhoito vähentää sympaattisen hermoston aktivaatiota ja vasokonstriktiota pienentäen perifeeristä virtausvastusta, jota vastaa sydän joutuu verta pumpaamaan. Tämän myötä sydämen työmäärää laskee, mikä helpottaa iskemiasta kärsivien sydänlihassolujen tilannetta.

1.3.3 Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttöön liittyvät haitat sepelvaltimotautipotilailla

Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiseen käyttöön ja isoihin annoksiin liittyy yleisesti merkittävä riski toleranssin kehittymiselle ja fyysiselle riippuvuudelle sekä vieroitusoireille. Pitkäaikainen käyttö voi pahimmillaan johtaa psykoottiseen tilaan kuten deliriumiin tai epileptisiin kouristuksiin. Tämän vuoksi lääkitys tulee purkaa asteittain annosta laskemalla pahojen vieroitusoireiden ehkäisemiseksi. Tyypillisimmät vieroitusoireet pitkäaikaiskäytön yhteydessä ovat kuitenkin lievempiä kuten hermostuneisuuden ja levottomuuden paheneminen sekä lihasperäinen vapina. (61,62)

Ruotsissa vuonna 2023 julkaistussa kohorttitutkimuksessa bentsodiatsepiinien ja Z-lääkkeiden käyttö oli yhteydessä korkeampaa kuolleisuuteen 40–60-vuotiailla sydäninfarktin sairastaneilla potilailla 12,4 vuoden seurannassa itsenäisenä riskitekijänä, kun tyypilliset sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijät oli otettu huomioon. Kuolleisuus oli suoraan verrannollinen käytettyjen bentsodiatsepiinien määrälle. (5)

Laajassa tanskalaiseen väestöön pohjautuvassa tutkimuksessa bentsodiatsepiinien käyttö liittyi korkeampaan kuolleisuuteen myös aivoinfarktipotilailla (63).

Vuonna 2005 USA:ssa on myös raportoitu tapaus, jossa laskimonsisäisen midatsolaamin ja fentanylin infuusion keskeytyminen aiheutti voimakkaan hypertension ja takykardian. Tästä seurasi EKG:ssa ja sydänentsyymeissä nähtävät iskemiamuutokset, jotka ohittuivat vieroitusoireiden hoidolla. (64)

1.4 Tutkimuksen tavoitteet ja merkitys

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää rauhoittavien lääkkeiden (bentsodiatsepiinit ja Z-lääkkeet) käytön yleisyyttä akuuttisepelvaltimotautipotilailla. Tavoitteena on myös selvittää, onko näiden lääkkeiden käyttö yhteydessä korkeampaan kuolleisuuteen akuuttisepelvaltimotautipotilailla. Tarkoituksena on myös lisätä ymmärrystä rauhoittavien lääkkeiden käytön hyödyllisyydestä sepelvaltimotautipotilailla.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Kyseessä on retrospektiivinen rekisteridataan perustuva tutkimus. Potilasaineisto koostuu Tampereen yliopistollisen sairaalan Sydänsairaalassa varjoainekuvatuista akuutin sepelvaltimotautikohtauksen tai sen epäilyn vuoksi hoidetuista potilaista vuosien 2007–2018 välillä. Tutkimuksessa käytetyt tiedot ovat osa MADDEC-hanketta (Mass Data in Detection and Prevention of Serious Adverse Events in Cardiovascular Disease) (65), ja niitä on täydennetty sähköisistä potilasasiakirjoista kerätyillä tiedoilla.

MADDEC-hanke on retrospektiivinen laajaa rekisteridataa hyödyntävä ja yhdistävä tutkimushanke. Tiedot koostuvat potilastietojärjestelmään potilaista automaattisesti kertyneistä tiedoista sekä hoitavien lääkäreiden potilaista keräämistä klinisiä

fenotyyppitiedoista KARDIO-rekisteristä. MADDEC-tietokanta sisältää potilaiden sairaskertomusmerkintöjen tietoja vuodesta 1992 lähtien ja klinisiä fenotyyppitietoja vuodesta 2004 lähtien. (65)

Aineiston suuruus on (n = 10 314) potilasta. Pirkanmaan Sairaanhoidopiirin URANUS-potilastietojärjestelmästä haettiin tietoa potilaista henkilötunnusten avulla mekaanisesti sairaskertomustekstejä ja lääkelistoja lukemalla. Tiedot kerättiin potilaiden historiasta Sydänsairaalaan kotiutumisen- tai jatkohoitoon siirtymishetkeen saakka. MADDEC-tietokantaa täydentävät tiedot kerättiin kevään 2022 aikana useiden eri henkilöiden toimesta. Kaikilla tietojen kerääjillä oli sama ohjeistus siitä, miten tietoja kerätään ja tiedot yhdistettiin lopuksi yhdeksi isoksi aineistoksi.

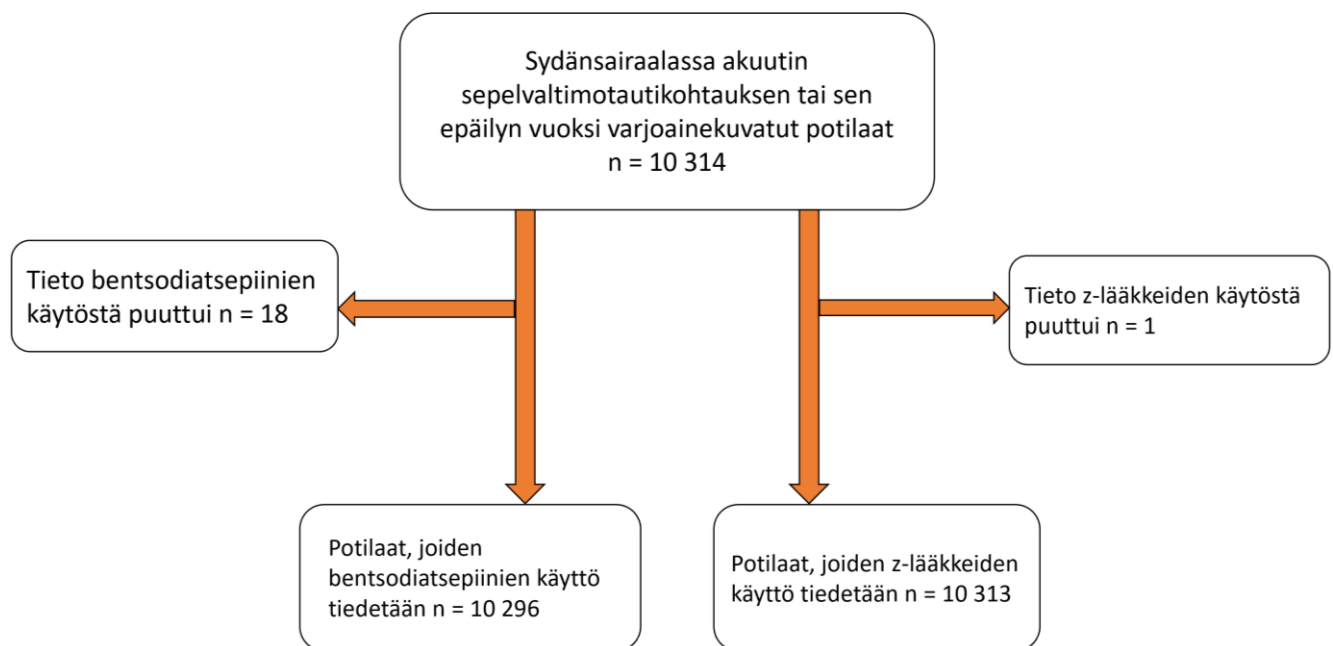
Potilaista kerättiin tietoa heidän lääkityksestään, hoidonrajoituksista, todetuista psyykkisistä sairauksista, dementian esiintyvyydestä, sydämen vajaatoiminnan tilasta, todetuista maligniteeteista, elvytystarpeesta hoitajakson aikana ja kuolleisuudesta hoitajakson sekä vähintään kahden vuoden seurannan aikana. Lääkityksen osalta tiedot kerättiin käytössä olevien lääkkeiden tarkkuudella, tarkoista annosmääristä ja annostelutavoista ei kerätty tietoa. Taustasyistä, joiden vuoksi potilailla oli rauhoittava lääke käytössä, ei kerätty tietoa tässä tutkimuksessa. Potilaiden psyykkisestä sairastavuudesta kerättiin tietoa selvittämällä psykoottistasoisten mielenterveyden häiriöiden sekä depression ilmaantuvuutta. Potilaan katsottiin olevan psykoottisesti sairas, kun hänellä oli todettu ennen hoitajaksoa kaksisuuntaisen mielialahäiriön, skitsofrenian tai muun psykoottistasoisen mielenterveydenhäiriön. Potilaan katsottiin sairastavan dementiaa, mikäli hänellä oli todettu jokin muistisairaus kuten Alzheimerin tauti, Parkinsonin tauti, Lewyn kappale -tauti tai vaskulaarinen dementia.

Sydämen vajaatoiminnan vaikeutta arvioitiin Killip-luokituksen avulla. Tietojen kerääjä teki potilaan sairaskertomusmerkintöjen perusteella arvion hänen sydämen vajaatoiminnan tilasta ja asetti Killip-luokituksen tämän mukaan. Potilaan katsottiin kuuluvan Killip-luokkaan 1, mikäli sairaskertomusteksteissä ei ollut mainintaa dekompensointiin viittaavista oireista.

Potilaan katsottiin käyttävän rauhoittavia lääkkeitä, jos hänellä oli säännöllisenä tai tarvittavana lääkkeenä bentsodiatsepiini-ryhmään kuuluva lääke (diatsepaami, alpratsolaami, loratsepaami jne.) tai sen johdannainen (tsopikloni tai tsolpideemi) hoidon aikana tai

kotiutumisvaiheessa. Tutkimusjoukosta rajattiin ulkopuolelle henkilöt, joiden rauhoittavien lääkkeiden käytöstä ei ollut tietoa saatavilla, sekä bentsodiatsepiinien (n = 18) että Z-lääkkeiden (n = 1) osalta.

Tarkasteltavien lääkeryhmien välistä yhteyttä kuolleisuuteen tarkasteltiin poissulkemalla ensin kaikki sairaalajaksolla kuolleet potilaat analyseistä, sillä on erittäin todennäköistä, että bentsodiatsepiinien käyttäjien suurempi määrä sairaalasta selviytyneillä selittyy sillä, että näiden lääkkeiden käyttöä tarkasteltiin vain kotiutumisen yhteydessä tai potilaan siirryttyä jatkoseurantaan. Todella sairailta potilailla, jotka myös kuolivat todennäköisemmin sairaalahoitajakson aikana, ei todennäköisesti ollut rauhoittavaa lääkettä käytössä sairaalassa. Potilaat, joiden osalta tietoa bentsodiatsepiinien käytöstä ei pystytty luotettavasti määrittelemään (n = 23), luokiteltiin tässä tutkimuksessa kuuluvan ei-bentsodiatsepiineja käyttävien ryhmään. Näillä potilailla rauhoittava lääke oli ollut aiemmin käytössä eikä sairaskertomustekstien perusteella pystytty luotettavasti saamaan kuvaa oliko lääke edelleen käytössä hoitajakson päättyessä. Alla olevassa kaaviossa on havainnollistettu potilaiden valintaprosessi (Kuva 1).



Kuva 1 – Tutkimusjoukon valintaprosessi

2.1 Tilastoanalyysi

Kerätystä aineistosta analysoitiin tutkittavien lääkkeiden käytön yleisyys prosenttiosuutena kaikista potilaista sekä bentsodiatsepiinien että Z-lääkkeiden osalta. Lisäksi tutkittiin rauhoittavien lääkkeiden käytön yleisyyttä miesten ja naisten välillä sekä viidessä eri ikäryhmässä: alle 50-vuotiaat, 50–60-vuotiaat, 60–70-vuotiaat, 70–80-vuotiaat ja yli 80-vuotiaat. Potilaiden kuolleisuutta verrattiin myös hoitojakson ja seurannan aikana lääkkeitä käyttävien ja ei-käyttävien välillä. Pearson Chi-toiseen -testin avulla arvioitiin edellä mainittujen luokkamuuttujien tilastollista merkitsevyyttä. Logistisen regressioanalyysin avulla tutkittiin bentsodiatsepiinien vaikutusta kuolleisuuteen vakioimalla ikä, sukupuoli, sydämen vajaatoiminnan vaikeus sekä eGFR. Tämän tutkimuksen havaintojen katsottiin oleva tilastollisesti merkitseviä, kun p-arvon oli alle 0,05. Tilastolliset analyysit toteutettiin IBM SPSS -ohjelman versiolla 27.

3 TULOKSET

3.1 Potilasjoukon kuvaus

Tutkimuksessa mukana olleen potilasjoukon ikä oli normaalisti jakautunut. Iän keskiarvo hoitojakson alussa oli 68,3 vuotta. Kokonaisuudessaan mukana oli yhteensä 10 314 potilasta, joista 67,2 % oli miehiä. Potilasjoukon munuaisten laskennallisen suodatusnopeuden eli eGFR:n (estimated Glomerular Filtration rate) keskiarvo oli 78,6 ml/min/1,73 m². ASO-tauti (arteriosclerosis obliterans) oli todettu 7,6 %:lla ja minkä tahansa tyypin diabetes mellitus 25,2 %:lla potilaista.

Sydämen vajaatoiminta oli todettu 2 542:lla potilaalla. 78,1 % potilaista kuului Killip luokkaan 1 (ei kliinisiä dekompensointimerkkejä), 13,1 %, luokkaan 2 (lievä dekompensointi), 6,1 % luokkaan 3 (keuhkoödeema) ja 2,2 % luokkaan 4 (kardiogeeninen shokki).

Potilaista 4,3 %:lla oli todettu kliininen depressio, 0,5 %:lla psykoottistasoinen mielenterveyden häiriö ja 0,2 %:lla kaksisuuntainen mielialahäiriö. 3,4 % eli 347 potilasta kuoli hoitojakson aikana Sydänsairaalassa ja 56:lle potilaalle valittiin palliatiivinen hoitolinja.

Rahoittavista lääkkeistä bentsodiatsepiineja käytti 10,9 % (n = 1 123) potilaista. Z-lääkkeitä käytti 2,9 % (n = 294). Tiedot bentsodiatsepiinien käytöstä puuttui 18:sta potilaasta ja Z-lääkkeiden käytöstä yhdestä potilaasta. Tarkemmat tiedot tutkimusjoukosta on esitetty alla. (Taulukko 1)

Taulukko 1 - Tutkimusjoukon yleinen kuvaus

	Tiedossa	Tieto puuttuu/ei pystytty määrittelemään (n)
Ikä (vuosina), - keskiarvo (keskihajonta)	68,3 (11,8)	-
Sukupuoli %(n) - miehet	67,2 (6 934)	-
eGFR (ml/min/1,73m ²) - keskiarvo (keskihajonta)	78,6 (21,5)	71
ASO-tauti %(n)	7,6 (788)	25
Diabetes mellitus %(n)	25,2 (2 601)	65
Sydämen vajaatoiminta %(n) - Killip-luokka 1 - Killip-luokka 2 - Killip-luokka 3 - Killip-luokka 4	24,6 (2 542) 78,1 (8 057) 13,1 (1 355) 6,1 (629) 2,2 (228)	39
Dementia %(n)	2,5 (254)	38
Depressio %(n)	4,3 (447)	121
Psykoottisuus %(n)	0,5 (56)	64
Kaksisuuntainen mielialahäiriö %(n)	0,2 (25)	50
Potilas kuollut seurannan aikana %(n)	3,4 (347)	19
Palliativinen hoitolinja hoitajaksolla %(n)	0,5 (56)	32
DNR %(n)	4,0 (408)	27
Bentsodiatsepiinit %(n)	10,9 (1 123)	18
Z-lääkkeet %(n)	2,9 (294)	1

3.2 Rauhoittavien lääkkeiden käyttö sukupuolen ja iän mukaan

Miehistä 10,2 % (n = 704) käytti bentsodiatsepiineja ja naisista 12,4 % (n = 419) (p < 0,001). Z-lääkkeitä käytti 2,1 % miehistä (n = 144) ja naisista 4,4 % (n = 150) (p<0,001). Rauhoittavien lääkkeiden käytön yleisyys havainnointijoukossa kasvoi iän myötä. Alle 50-vuotiasta 7,5 % käytti bentsodiatsepiineja ja Z-lääkkeitä käytti 1,3 %. Yli 80-vuotiaista bentsodiatsepiineja käytti 13,6 % ja Z-lääkkeitä 5,0 %. Erot ikäryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitseviä molempien lääkeaineryhmien osalta (p < 0,001). Bentsodiatsepiini käyttö Z-lääkkeisiin verrattuna näyttäisi olevan yleisempää kaikissa ikäryhmissä. Tarkemmat tiedot lääkkeiden käytön yleisyydestä eri ikäryhmissä on koottu ja havainnollistettu alle. (Tauluko 2 ja Kuva 2)

Taulukko 2 – Rauhoittavien lääkkeiden käyttäjien määrä ja osuus ikäryhmästä.

	Käytti bentsodiatsepiineja	Käytti Z-lääkkeitä
Alle 50vuotiaat n(%)	55 (7,5)	10 (1,3)
50–60-vuotiaat n(%)	164 (9,2)	35 (1,9)
60–70-vuotiaat n(%)	290 (10,0)	57 (2,0)
70–80-vuotiaat n(%)	371 (12,1)	103 (3,4)
Yli 80-vuotiaat n(%)	243 (13,6)	89 (5,0)



Kuva 2 – Rauhoittavia lääkkeitä käyttävien osuus ikäryhmittäin

3.3 Erot rauhoittavia lääkkeitä käyttävien ja ei-käyttävien välillä

Vertaillessa bentsodiatsepiinien ja Z-lääkkeiden käyttäjiä ei-käyttäjiin, havaittiin rauhoittavia lääkkeitä käyttävien olevan keskimäärin vanhempia. Muitakin merkittäviä eroja havaittiin poikkeavien ikä- ja sukupuolijakaumien rinnalla. Bentsodiatsepiinien käyttäjien munuaisfunktio ja sydämen pumppausteho LVEF (systolisesta toiminnasta kertova vasemman kammion ejektiofraktio) olivat heikompia verrattuna ei-käyttäjiin ja heidän sairaalassa mitatut troponiini- sekä tulehdusarvot olivat keskimäärin suuremmat. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä pois lukien troponiiniarvot. Z-läkkeitä käyttävillä ei-käyttäjiin verrattuna erot olivat edellä mainituissa suureissa saman tyyppiset kuin bentsodiatsepiinien kanssa. Poikkeuksena havaittiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat troponiiniarvot Z-läkkeitä ei-käyttävillä verrattuna niitä käyttäviin, kun bentsodiatsepiineilla lääkettä käyttävillä olivat troponiiniarvot suuremmat verrattuna ei-käyttäjiin. Potilaiden painoindeksi (BMI) eivät eronneet lääkkeitä käyttävien ja ei-käyttäjien välillä tilastollisesti merkitsevästi. Tarkemmin potilasryhmien erot on esitetty alla. (Taulukko 3)

Taulukko 3 - Erot rauhoittavia lääkkeitä käyttävien ja ei käyttävien välillä

	Bentsodiatsepiini käytössä	Bentsodiatsepiini ei käytössä	p-arvo	Tieto puuttuu (n)	Z-lääke käytössä	Z-lääke ei käytössä	Tieto puuttuu (n)	p-arvo
Ikä (vuosina) - Keskiarvo	70,3	68,0	<0,001	40	72,7	68,1	-	<0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²) - Keskiarvo	75,5	79,1	<0,001	107	71,3	78,9	71	<0,001
LVEF (%) - Keskiarvo	48,9	51,6	<0,001	837	51,2	51,3	813	0,739
Korkein TnT-arvo (ng/l) - Keskiarvo	2133	1959	0,196	533	1442	1999	511	0,027
Korkein CRP-arvo (mg/l) - Keskiarvo	87,5	47,6	<0,001	463	57,1	50,0	437	0,117
BMI (kg/m ²) - Keskiarvo	28,2	28,1	0,818	3870	27,8	28,2	3856	0,379

3.4 Kuolleisuus hoitojakson ja seurannan aikana

3.4.1 Kuolleisuus hoitojakson aikana

Potilaista, jotka eivät käyttäneet bentsodiatsepiineja 3,5 % menehtyi akuutin sepelvaltimotautikohtauksen sairaalahoitojakson aikana, kun taas bentsodiatsepiineja käyttävistä 1,6 % menehtyi hoitojakson aikana. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$). Z-lääkkeitä käyttäneistä potilaista 1,4 % menehtyi sairaalahoitojakson aikana, kun taas ei Z-lääkkeitä käyttävistä 3,4 % menehtyi sairaalahoitojakson aikana. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

3.4.2 Pitkäaikaiskuolleisuus

Potilaiden kuolleisuutta seurattiin sairaalahoitojakson jälkeen vähintään kaksi vuotta. Seuranta-aikojen mediaani oli 5,48 vuotta. Kvartaaliväli oli 3,23–9,42 vuotta. Bentsodiatsepiineja käyttävistä potilaista 36,2 % potilaista menehtyi seurannan aikana, kun ei bentsodiatsepiineja käyttävistä osuus 31,9 %. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,004$). Z-lääkkeiden osalta lääkkeitä käyttäneistä 37,1 % menehtyi seurannan aikana ja lääkkeitä ei käyttäneistä 32,3 %. Tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,087$) (Taulukko 4).

Taulukko 4 – Kuolleisuus hoitojakson ja seurannan aikana rauhoittavien lääkkeiden käytön mukaan.

	Bentsodiatsepiini käytössä	Bentsodiatsepiini ei käytössä	p-arvo	Z-lääke käytössä	Z-lääke ei käytössä	p-arvo
Kuolemat hoitojakson aikana n(%)	18 (1,6 %)	318 (3,5 %)	<0,001	4 (1,4 %)	343 (3,4 %)	0,053
Kuolemat seurannan aikana n(%)	407 (36,2 %)	2921 (31,9 %)	0,004	109 (37,1 %)	3239 (32,3 %)	0,087

3.5 Bentsodiatsepiinien ja Z-lääkkeiden yhteys kuolleisuuteen kotiutumisen jälkeen

Kun sairaalahoitajakson aikana kuolleet potilaat oli suljettu pois analyyseista, havaittiin ennen vakiointeja bentsodiatsepiinien ja Z-lääkkeiden käyttäjillä olevan huomattavasti suurempi kuoleman riski verrattuna ei-lääkkeitä käyttäjiin kotiutumisen jälkeen hoitajaksolta akuutin sepelvaltimotautikohtauksen vuoksi. Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyi yksinään 1,7-kertainen ja Z-lääkkeiden käyttöön 1,6-kertainen kuoleman riski ei-käyttäjiin verrattuna. Molemmat olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,001$).

Kun vakioitiin lisäksi ikä ja sukupuoli, oli bentsodiatsepiinien käyttöön liittyvä kuoleman riski 1,47-kertainen ja Z-lääkkeiden käyttöön 1,2-kertainen ei-käyttäjiin verrattuna. Bentsodiatsepiinien osalta ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$), mutta Z-lääkkeiden osalta tilastollista merkitsevyyttä ei havaittu ($p = 0,057$).

Lopuksi vakioitiin rauhoittavien lääkkeiden käytön lisäksi ikä, sukupuoli, eGFR ja Killip-luokitus. Tällöin bentsodiatsepiinien käyttöön liittyi 1,33 kertainen tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$) kuoleman riski. Z-lääkkeiden osalta riski oli 1,18-kertainen, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,081$).

Naissukupuoleen liittyi analyyseissa aina tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuoleman riski ja ikään, sydämen vajaatoimintaan sekä heikompaan munuaisfunktioon tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuoleman riski molemmissa lääkeaineryhmissä (Taulukko 5a ja 5b).

Taulukko 5a – Bentsodiatsepiinien ja vakioitujen muuttujien yhteys kuolleisuuteen kotiutumisen jälkeen

	Vain bentsodiatsepiinit	Bentsodiatsepiinit, ikä ja naissukupuoli	Bentsodiatsepiinit, ikä, naissukupuoli, Killip ja eGFR
Bentsodiatsepiinit OR (CI 95 %)	1,70 (1,54–1,88) $p < 0,001$	1,47 (1,33–1,63) $p < 0,001$	1,33 (1,20–1,48) $p < 0,001$
Ikä OR (CI 95 %)		1,07 (1,06–1,07) $p < 0,001$	1,07 (1,06–1,07) $p < 0,001$
Naissukupuoli OR (CI 95 %)		0,79 (0,74–0,85) $p < 0,001$	0,78 (0,73–0,84) $p < 0,001$
Killip OR (CI 95 %)			
- Killip-luokka 2			1,81 (1,67–1,97) $p < 0,001$
- Killip-luokka 3			2,51 (2,24–2,81) $p < 0,001$
- Killip-luokka 4			2,16 (1,66–2,82) $p < 0,001$
eGFR OR (CI 95 %)			0,98 (0,98–0,99) $p < 0,001$

Taulukko 5b - Z-lääkkeiden ja vakioitujen muuttujien yhteys kuolleisuuteen kotiutumisen jälkeen

	Vain Z-lääkkeet	Z-lääkkeet, ikä ja naissukupuoli	Z-lääkkeet, ikä, naissukupuoli, Killip ja eGFR
Z-lääkkeet OR (CI 95 %)	1,60 (1,33–1,92) p < 0,001	1,20 (0,99–1,44) p = 0,057	1,18 (0,98–1,42) p = 0,081
Ikä OR (CI 95 %)		1,09 (1,09–1,09) p < 0,001	1,07 (1,06–1,07) p < 0,001
Naissukupuoli OR (CI 95 %)		0,79 (0,74–0,85) p < 0,001	0,78 (0,73–0,84) p < 0,001
Killip OR (CI 95 %)			
- Killip-luokka 2			1,82 (1,68–1,98) p < 0,001
- Killip-luokka 3			2,55 (2,27–2,86) p < 0,001
- Killip-luokka 4			2,28 (1,75–2,97) p < 0,001
eGFR OR (CI 95 %)			0,98 (0,98–0,99) p < 0,001

4 POHDINTA

4.1 Tuloksien vertailu aiemman tutkimustietoon

Tässä laajassa retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin rauhoittavien lääkkeiden käytön yleisyyttä akuutin sepelvaltimotautikohtauksen vuoksi varjoainekuvatuilla potilailla, sekä liittyikö lääkkeiden käyttöön korkeampi kuolleisuus akuutin sepelvaltimokohtauksen jälkeen.

4.1.1. Rahoittavien lääkkeiden käytön yleisyys akuutin sepelvaltimotautikohtauksen sairastaneilla potilailla sekä yleisyys iän ja sukupuolen mukaan

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että rauhoittavien lääkkeiden (bentsodiatsepiinien sekä Z-lääkkeiden) käyttö oli yleisempää naisilla kuin miehillä tutkimusjoukossa. Havainto on vastaava aiemman tutkimustiedon kanssa, sillä rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikaiskäytön on todettu olevan yleisempää naisilla Suomessa (50). Myös bentsodiatsepiinien sekä pitkä- että lyhytaikaisista käyttäjistä on suuremman osan havaittu olevan naisia Suomessa (56). Lisäksi sepelvaltimotautipotilailla on rauhoittavien lääkkeiden käyttö todettu olevan yleisempää naisilla (5).

Tässä tutkimuksessa havaittiin myös sekä bentsodiatsepiinien että Z-lääkkeiden käytön olevan sitä yleisempää, mitä vanhempi potilas on. Aiemmissa rauhoittavien lääkkeiden käytön

yleisyyttä tarkastelleissa tutkimuksissa suomalaisesta väestössä on tehty saman tyyppisiä havaintoja.

Suomalaisessa vuonna 2018 julkaistussa rekisteritutkimuksessa tarkasteltiin rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikaiskäytön yleisyyttä vuosina 2006–2014. Tutkimuksessa havaittiin vuonna 2014 bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäytön olevan yleisintä 50–64-vuotiailla ja Z-lääkkeiden käytön yli 75-vuotiailla muihin ikäryhmiin verrattuna. Rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikaiskäytön havaittiin myös pääosin vähentyneen vuonna 2014 vuoteen 2006 verrattuna. (50)

Toisessa suomalaiseen väestöön perustuvassa tutkimuksessa havaittiin bentsodiatsepiinien sekä pitkä- että lyhytaikaisista käyttäjistä suurimman osan kuuluvan 50–64-vuotiaiden ikäryhmään, kun tarkasteltiin koko väestössä uusien bentsodiatsepiinireseptien saaneiden potilaiden ikää. Tutkimuksessa havaittiin myös lyhytaikaisista käyttäjistä olevan suurempi osa nuoremmista ikäryhmissä, kun taas pitkäaikaiskäyttäjistä vanhemmissa. Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäytöksi katsottiin tutkimuksessa yli 180 päivän yhtäjaksoinen käyttö. (56)

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin rauhoittavien lääkkeiden käyttöä ylipäätään eikä pitkä- tai lyhytaikaista käyttöä eritelty. Kuitenkin havainto siitä, että tässä tutkimusjoukossa rauhoittavien lääkkeiden käyttö yleistyi iän kasvaessa ei poikkea merkittävästi aiemmasta tiedosta rauhoittavien lääkkeiden käytöstä eri ikäryhmissä. Tutkimuspopulaation havaittu rauhoittavien lääkkeiden käytön yleistymisen iän kasvaessa selittyy niiden käytön olevan ylipäätään yleisempää vanhemmissa ikäryhmissä suomalaisessa taustaväestössä.

Tässä tutkimuksessa bentsodiatsepiineja käytti 10,9 % ja Z-lääkkeitä 2,9 % tutkimusjoukosta. Rauhoittavien lääkkeiden käyttö oli huomattavasti yleisempää kuin mitä keskimäärin suomalaisessa väestössä. Vuonna 2007 Lääkärilehdessä julkaistussa artikkelissa arvioitiin suomalaisista 3–5 % käyttävän bentsodiatsepiineja ja 2 % muita rauhoittavia lääkkeitä päivittäin Suomen lääkkeiden käyttötilastojen pohjalta (66). Tässä tutkimuksessa tutkimusjoukon keski-ikä oli 68-vuotta, mikä osittain selittänee korkeamman rauhoittavien lääkkeiden käytön, sillä käyttö on yleisempää vanhemmissa ikäryhmissä (50,56). Toisaalta rauhoittavien lääkkeiden käytön ollessa yleisempää naisilla kuin miehillä, oli tästä tutkimusjoukosta ainoastaan 32,8 % naisia. Suomalaisessa väestössä naisten ja miesten osuudet väestöstä ovat lähes yhtä suuria (67). Tässä tutkimuksessa miehistä 10,2 % ja naisista 12,4 % käytti bentsodiatsepiineja. Suomalaisista vuonna 2014 käytti 65–74-vuotista miehistä

1,8 % ja naisista 2,2 % bentsodiatsepiineja pitkäaikaisesti ja Z-lääkkeitä 3,4 % miehistä ja 4,7 % naisista pitkäaikaisesti (50). Tarkkaa tutkimustietoa rahoittavien lääkkeiden käytöstä ylipäätään (sekä pitkä- että lyhytaikaisesta käytöstä) ikäryhmittäin ei väestötasolta Suomesta ole paljoa saatavilla. Tässä tutkimuksessa luokiteltiin rauhoittavia lääkkeitä käyttäväksi myös potilaat, joilla lääke ei välttämättä ollut pitkäaikaisessa käytössä ja se sen vuoksi tämän tutkimuksen tuloksen vertailu Suomessa rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikaisikäytön yleisyyteen ei ole luotettavaa.

Tässä tutkimusjoukossa havaittu suomalaista väestöä keskimäärin korkeampi rauhoittavien lääkkeiden käyttö selittyy osittain tutkimusjoukon korkealla iällä, mutta osa havaitusta erosta voi selittyä sepelvaltimotaudilla. Aiemmissa kansainvälisissä tutkimuksissa on rauhoittavien lääkkeiden käyttö havaittu olevan yleisempää, mikäli potilaalla on todettu sepelvaltimotauti (37) ja bentsodiatsepiinien käyttäjillä on myös havaittu olevan suurempi riski sairastua sepelvaltimotautiin (57). Hollantilaiseen väestöön pohjautuvassa kohorttitutkimuksessa 60–80-vuotiaista sydäninfarktin sairastaneista potilaista 8,9 % potilaista käytti bentsodiatsepiineja (5), mikä on samaa suuruusluokkaa tässä tutkimuksessa havaitun lääkkeiden käytön yleisyyden kanssa. Toki kyseessä oli eri maan väestöön pohjautuva tutkimus, missä tutkimusjoukon ikäryhmä oli myös erilainen ja taustaväestön rauhoittavien lääkkeiden käytön yleisyys voi poiketa suomalaisesta väestöstä.

4.1.2 Rauhoittavien lääkkeiden käyttöön liittyvä kuolleisuus hoitjakson aikana ja seurannassa

Potilaiden kuolleisuus oli pienempää hoitjakson aikana, kun potilas oli bentsodiatsepiineja tai Z-lääkkeitä käyttävä kuin bentsodiatsepiineja ei-käyttävä. Tämä havainto selittyy kuitenkin todennäköisesti valikoitumisharhalla, sillä todella sairailta potilailla ei todennäköisesti ole ollut rauhoittavia lääkkeitä käytössä hoitjakson aikana ja toisaalta tiedot lääkkeiden käytöstä kerättiin vasta kotiutumisen yhteydessä tai potilaan siirryttyä jatkohoitoon, eli tietoa akuuttihoitoajan aikaisesta lääkkeiden käytöstä ei ollut. Toki bentsodiatsepiinit kuuluvat akuutin sepelvaltimotautikohtauksen akuuttihoitoon ja niillä on havaittu olevan sydämen työmäärää helpottavia sekä kipulääkkeiden ja lisähapen tarvetta lievittäviä vaikutuksia akuutti sepelvaltimotauti potilailla (41,51), mikä voi osittain selittää havaittua eroa kuolleisuudessa sairaalahoitjakson aikana, sillä potilailla, joilla rauhoittava lääke oli kotiutumisvaiheessa käytössä, on saattanut olla se myös akuuttitilanteessa käytössä.

Kuitenkin, kun tarkasteltiin rauhoittavien lääkkeiden käytön ja sairaalahoitajakson jälkeisen kuolleisuuden välistä yhteyttä, edellä mainittujen syiden vuoksi poissuljettiin analyyseista kaikki sairaalajaksolla kuolleet potilaat.

Tässä tutkimuksessa havaittiin bentsodiatsepiinien käyttöön liittyvän 1,33-kertainen kuoleman riski seurannassa, kun ikä, sukupuoli, sydämen vajaatoiminta ja munuaisfunktio oli vakioitu. Hollantilaiseen väestöön pohjautuvassa kohorttitutkimuksessa on saatu samantyyppisiä tuloksia bentsodiatsepiinien ja Z-lääkkeiden käytön yhteydestä koholla olevaan kuolleisuuteen sydäninfarktin sairastaneilla potilailla. 60–80-vuotiailla sydäninfarktin sairastaneilla potilailla liittyi bentsodiatsepiinien käyttöön 1,31-kertainen riski kuolla minkä tahansa syyn vuoksi ja 1,43-kertainen riski kuolla sydän- ja verisuonisairauksiin, kun maantieteelliset ja sepelvaltimotaudin tyyppilliset riskitekijät olivat vakioitu. Tutkimuksessa havaittiin myös, että riski vain tarvittaessa bentsodiatsepiineja käyttävillä oli samaa luokkaa ei käyttävien kanssa, ja riski kasvoi annosriippuvaisesti bentodiatsepiiniannoksen kanssa, kun lääke oli säännöllisessä käytössä. (5)

Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyvän korkeamman kuolleisuuden takana voi olla useita eri tekijöitä. Ensinnäkin bentsodiatsepiinien käyttäjät voivat olla muuta väestöä sairaampia muuten ja tämä lisätä kuolleisuutta ilman, että bentsodiatsepiinit aiheuttaisivat tämän kuolleisuuden lisääntymisen. Tämän tutkimuksen analyyseissä ei kaikkia kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä pystytty myöskään vakioimaan.

Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyy esimerkiksi suurempi riski sairastua mielenterveyden häiriöihin ja bentsodiatsepiineja käyttävät käyvät lääkärissä useammin ja heillä on todennäköisemmin käytössä myös useita lääkkeitä yhtä aikaa sekä kokevat oman terveydentilansa heikommaksi muuhun väestöön verrattuna. (68)

Toisaalta bentsodiatsepiinien käyttöön saattaa liittyä itsenäisesti potilaiden ennustetta sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen heikentävä komponentti. Bentsodiatsepiineilla on todettu olevan suoria sydänvaikutuksia (51).

Bentsodiatsepiinit saattavat myös heikentää potilaiden perussairauksien tilaa ja altistaa siten kuolemalle. Niiden hengitystä lamaavat vaikutukset voivat vaikeuttaa uniapneaa ja COPD:ta ja heikentää unta, mikä voi altistaa rytmihäiriöille, kuten eteisvärinälle ja pahentaa sydämen vajaatoimintaa. (5)

Toisaalta bentsodiatsepiinit saattavat myös suojata sepelvaltimotautikohtauksilta. Niiden havaittujen hyödyllisten sydämen työmäärää helpottavien sekä kipulääkkeiden ja lisähapen tarvetta vähentävien vaikutuksien (41,51) lisäksi myös psyykkisiä stressiä lievittäviä vaikutuksia, jotka saattavat suojata sepelvaltimotautikohtauksilta (69).

Akuutit stressaavat tilanteet, kuten voimakkaat vihan, surun, ahdistuksen tai pelon tunteet ovat liitetty suurempaan riskiin sairastua akuuttiin sepelvaltiotautikohtaukseen (70).

Ahdistuneisuus ennustaa myös itsenäisesti korkeampaa riskiä sepelvaltimotautikohtaukselle (69).

Ahdistukseen taipuvat ihmiset ovat helpommin psyykkisesti stressaantuneita ja siten alttiimpia saada sepelvaltimotautikohtaus. Sairastettu sydäninfarkti on myös riskitekijä masennuksen ja ahdistuneisuuden kehittymisellä, mitkä puolestaan ovat riskitekijöitä sydäninfarktille. Masennuksen ja ahdistuksen hoito sydäninfarktin jälkeen voi siten ehkäistä uusia kohtauksi. Taiwanilaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa on havaittu sairastetun sydäninfarktin jälkeen pieneen bentsodiatsepiiniannokseen liittyvän pienentynyt riski sydänperäiseen kuolleisuuteen. Kuitenkin lääkannoksen kasvaessa suojaava vaikutus hävisi ja potilaiden sydänperäinen kuolleisuus lisääntyi. (69)

Siten potilailla, joilla stressi on merkittävänä komponenttina sepelvaltiotautikohtaukselle altistajana, voi pieniannoksisella bentsodiatsepiinilla olla kohtauksilta suojaavaa vaikutusta. Ne ovatkin lyhytkestoisessa käytössä pääosin turvallisia ja hyvin siedettyjä (61).

Z-lääkkeiden käyttöön liittyi tässä tutkimuksessa 1,18-kertainen riski kuolemaan lääkkeitä ei-käyttäviin verrattuna. Ero ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä, joka voi johtua useista eri syistä. Z-lääkkeet eroavat rakenteeltaan bentsodiatsepiineista, vaikka vaikuttavat pääosin niiden kaltaisesti (71). Z-lääkkeitä käytetään myös pääosin useimmiten unettomuuden hoitoon toisin kuin bentsodiatsepiineja. Bentsodiatsepiineja käyttäjien tutkitusti heikompi yleinen terveyden tila ei välttämättä liity Z-lääkkeiden käyttöön. Tässä tutkimuksessa Z-lääkkeiden käyttäjiä oli myös huomattavasti vähemmän kuin bentsodiatsepiinien käyttäjiä, mikä heikentää Z-lääkkeiden käyttöön liittyvien havaintojen tilastollista voimaa.

4.2 Virhelähteet ja tutkimuksen luotettavuuden arviointi

Aineiston keräämistapaan liittyy riski sekä systemaattisille että satunnaisille virheille. Kuitenkin tutkimuksen aineiston laajuus tukee havaintojen luotettavuutta. Aineiston

keräämiseen osallistui useita eri henkilöitä, mikä pienentää aineiston keräämiseen liittyvää systemaattisen virheen mahdollisuutta. Toki eri henkilöt ovat voineet kerätä aineistoa eri standardien mukaan, jonka takia potilaista on kerätty virheellisesti tietoja esimerkiksi lääkkeiden käyttöön liittyen. Potilaiden sydämen vajaatoiminnan vaikeutta arvioitiin tietojen kerääjien toimesta heidän potilasasiakirjoista tekemiensä havaintojen perusteella. Eri henkilöt ovat voineet luokitella samanlaisen oirekuvauksen omaavat potilaat eri Killip-luokkiin. Tutkimus on retrospektiivinen potilasasiakirjamerkintöihin perustuva. Potilasasiakirjamerkinnöissä lääkelistoissa on voinut olla puutteita. Aineiston laajuus kuitenkin parantaa luotettavuutta.

Rauhoittavia lääkkeitä käyttävä potilasjoukko on heterogeeninen. Tässä tutkimuksessa ei otettu huomioon mitä rauhoittavia lääkkeitä potilaat käyttivät, eikä annosmääriä. Joillakin bentsodiatsepiinien käyttö voi olla päivittäistä isoilla annoksilla tapahtuvaa ja joillain lääke on voinut olla tarvittavana lääkkeenä pienenä annoksena. Lisäksi potilaat, joilla ei ollut rauhoittavaa lääkitystä käytössä hoitajakson aikana jäivät lääkkeitä käyttävän ryhmän ulkopuolelle, vaikka lääkkeiden käyttöä olisikin ollut pitkäaikaisesti ennen tätä. Lisäksi potilas on voinut käyttää rauhoittavia lääkkeitä katukaupasta ilman, että tästä on potilastietojärjestelmässä tietoa.

Aineisto koostuu suurelta osin pirkanmaalaisista potilaista. On mahdollista, että rauhoittavien lääkkeiden määräämiskäytännöissä on alueellisia eroja.

Tutkimusjoukko oli myös iältään melko vanhaa (iän keskiarvo 68 vuotta). Tutkimuksen havaintoja yleistettäessä tutkimusjoukon ikäryhmän ulkopuolelle on syytä noudattaa varovaisuutta. Toki sepelvaltimotautipotilaat ovat keskimäärin iäkkäitä.

Tutkimuksesta jätettiin ulkopuolelle henkilöt, joiden rauhoittavien lääkkeiden käytöstä ei ollut tietoa saatavilla tai sitä ei pystytty luotettavasti määrittämään. Pois jääneitä potilaita kuitenkin todella vähän, joten tämän vaikutus tulokseen voidaan katsoa olevan todella pieni.

Tässä tutkimuksessa ei pystytty vakioimaan kaikkia kuolleisuutta lisääviä tekijöitä akuutissa sepelvaltimotautikohtauksessa sekä sen jälkeisessä hoidossa. Esimerkiksi potilaille tehty DNR-päätös tai palliatiivinen hoitolinja olisi voitu ottaa mukaan monimuuttuja analyysiin, sillä ne todennäköisesti ennustavat suurempaa kuoleman riskiä. Myös osa sepelvaltimotaudin keskeisistä riskitekijöistä kuten diabetes, LDL-kolesteroli, tupakointi ja geneettinen komponentti jäi analyysien ulkopuolelle, sillä näitä tietoja ei potilaista aineistosta kerätty.

4.3 Johtopäätökset

Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyy pitkäaikaiskäytössä vakavia haittavaikutuksia sekä riski riippuvuuden ja toleranssin kehittymiselle ja nämä tulee myös ottaa huomioon lääkityksen hyödyllisyyttä arvioitaessa.

Johtopäätöksenä voidaan kuitenkin pitää, että bentsodiatsepiinien käyttö on yhteydessä suurempaan kuolleisuuteen akuutin sepelvaltimokohtauksen jälkeen ja niiden käytön olevan yleisempää naisilla ja vanhemmissa ikäryhmissä. Tutkimuksen havainnot eivät ole ristiriidassa bentsodiatsepiinien jo tiedossa olevia hyödyllisten vaikutuksien osalta sepelvaltimotautikohtauksen akuuttihoidossa (41,57). Bentsodiatsepiinien käyttö onkin annosriippuvaisesti liitetty korkeampaan kuolleisuuteen sekä sydän- että aivoinfarktin jälkeen (5,63). Lisäksi bentsodiatsepiinien käyttö suurilla annoksilla sydäninfarktin jälkeen on liittynyt suurentunut riski sydänperäiselle kuolemalle (69). Tätä tukee myös tämän tutkimuksen havainnot bentsodiatsepiineja käyttävien suuremmasta kuolleisuudesta sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen.

Sepelvaltimotautipotilailla bentsodiatsepiinit ovat todennäköisesti pieninä annoksina pääosin turvallisia ja hyvin siedettyjä lääkkeitä ja niillä saattaa olla akuutissa sepelvaltimotautikohtauksessa sydämen kannalta hyödyllisiä vaikutuksia. Rauhoittavia lääkkeitä käytettäessä on kuitenkin syytä muistaa riski toleranssin ja riippuvuuden kehittymiselle sekä haittavaikutukset ja kuolleisuuden lisääntyminen erityisesti lääkemuotojen kasvaessa ja käytön pitkittyessä.

5 LÄHTEET

1. Sydän- ja verisuonitautirekisteri [Internet]. THL; 2020 [viitattu 30. maaliskuuta 2022]. Saatavissa: <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautirekisteri>
2. Sydän- ja diabetesriskitesti [Internet]. [viitattu 15. lokakuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.mehilainen.fi/sydan-ja-verisuonitaudit/hertta-riskitesti>
3. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and Other Benzodiazepines. Teoksessa: Schüttler J, Schwilden H, toimittajat. Modern Anesthetics [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [viitattu 4. joulukuuta 2023]. s. 335–60. (Handbook of Experimental Pharmacology). Saatavissa: https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_16

4. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214–23.
5. Liu S, Soedamah-Muthu SS, van Meerten SC, Kromhout D, Geleijnse JM, Giltay EJ. Use of benzodiazepine and Z-drugs and mortality in older adults after myocardial infarction. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2023;38(1):e5861.
6. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors for Coronary Artery Disease. Teoksessa: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [viitattu 6. joulukuuta 2023]. Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/>
7. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, ym. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 21. kesäkuuta 2020;41(24):2313–30.
8. Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, Finn AV, Davis HR, Joner M, ym. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* helmikuuta 2016;13(2):79–98.
9. Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* joulukuuta 2009;84(12):1130–46.
10. Atherosclerosis: An overview - Comai - 1985 - Drug Development Research - Wiley Online Library [Internet]. [viitattu 7. joulukuuta 2023]. Saatavissa: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ddr.430060203>
11. Krooninen sepelvaltimo-oireyhtymä [Internet]. [viitattu 27. syyskuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50102>
12. Sara JD, Eleid MF, Gulati R, Holmes DR. Sudden Cardiac Death From the Perspective of Coronary Artery Disease. *Mayo Clin Proc.* 1. joulukuuta 2014;89(12):1685–98.
13. Vähätalo J, Holmström L, Pakanen L, Kaikkonen K, Perkiömäki J, Huikuri H, ym. Coronary Artery Disease as the Cause of Sudden Cardiac Death Among Victims < 50 Years of Age. *Am J Cardiol.* 15. toukokuuta 2021;147:33–8.
14. Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Coronary Artery Disease. *Surg Clin North Am.* 1. kesäkuuta 2022;102(3):499–516.
15. Suomalaiset sepelvaltimotautigeenit [Internet]. [viitattu 8. joulukuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo40149>
16. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet.* kesäkuuta 2017;18(6):331–44.
17. Harvald B, Hauge M. Coronary occlusion in twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1970;19(1):248–50.

18. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 1. lokakuuta 2019;234(10):16812–23.
19. Cole JH, Miller JI, Sperling LS, Weintraub WS. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol.* 19. helmikuuta 2003;41(4):521–8.
20. Familiaalinen hyperkolesterolemia - geenivirheestä kolesterolin kertymään [Internet]. [viitattu 8. joulukuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo20259>
21. Burnett JR, Hooper AJ, McCormick SP, Hegele RA. Tangier Disease. Teoksessa: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, ym., toimittajat. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [viitattu 8. joulukuuta 2023]. Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549920/>
22. Maas AHEM, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J.* joulukuuta 2010;18(12):598–602.
23. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet Lond Engl.* 9. tammikuuta 1999;353(9147):89–92.
24. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, Bittner V, Berga SL, Braunstein GD, ym. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol.* 5. helmikuuta 2003;41(3):413–9.
25. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ.* 4. huhtikuuta 1998;316(7137):1043–7.
26. Güleç' 'Sadi, Erol' 'Cetin. High-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease [Internet]. *Vsk.* 19. [viitattu 9. joulukuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/high-density-lipoprotein-cholesterol-and-risk-of-cardiovascular-disease>, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/high-density-lipoprotein-cholesterol-and-risk-of-cardiovascular-disease>
27. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport: Basic Mechanisms and their Roles in Vascular Health and Disease. *Circ Res.* 10. toukokuuta 2019;124(10):1505–18.
28. Sirtori CR, Ruscica M, Calabresi L, Chiesa G, Giovannoni R, Badimon JJ. HDL therapy today: from atherosclerosis, to stent compatibility to heart failure. *Ann Med.* 2019;51(7–8):345–59.
29. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J Am Coll Cardiol.* 19. toukokuuta 2004;43(10):1731–7.
30. Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, Vlachopoulos C, ym. Smoking and Atherosclerosis: Mechanisms of Disease and New Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem.* 21(34):3936–48.

31. Kohonnut verenpaine [Internet]. [viitattu 9. joulukuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi04010>
32. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. tammikuuta 2011;34(Suppl 1):S62–9.
33. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 6. maaliskuuta 2020;21(5):1835.
34. Ejaz A, LoGerfo FW, Pradhan L. Diabetic neuropathy and heart failure: role of neuropeptides. *Expert Rev Mol Med*. 10. elokuuta 2011;13:e26.
35. van der Burgh AC, Stricker BH, Rizopoulos D, Ikram MA, Hoorn EJ, Chaker L. Kidney function and the risk of sudden cardiac death in the general population. *Clin Kidney J*. 17. helmikuuta 2022;15(8):1524–33.
36. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, ym. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 8. lokakuuta 2019;74(14):1823–38.
37. Diabetes ja sepelvaltimotauti - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 25. syyskuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/kar01130/do>
38. Nitraatit kroonisen sepelvaltimotaudin hoidossa - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 27. syyskuuta 2023]. Saatavissa: https://www.oppoportti.fi/op/kar01258/do?p_haku=nitraatit%20kroonisen#q=nitraatit%20kroonisen
39. Sepelvaltimoiden pallolaajennuksen suoritus - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 27. syyskuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/kar01238/do>
40. Ohitusleikkausmenetelmien peruseriaatteet - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 27. syyskuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/kar01602/do>
41. Sepelvaltimotautikohtaus [Internet]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä; 2022 [viitattu 29. maaliskuuta 2022]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50130#R6>
42. Sepelvaltimotautikohtausten luokittelu - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 6. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/kar01325/do>
43. EKG sepelvaltimotautikohtauksen diagnostiikassa - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 6. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/kar01327/do>
44. Sepelvaltimotautikohtauksen diagnoosi - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 6. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/kar01326/do>
45. Epävaka angina pectoris ja ST-nousuton sydäninfarkti (NSTEMI): vaaran arviointi ja ennuste - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 6. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/kar01292/do>

46. Sokkityypit verenkiertovajauksessa - Duodecim Oppiportti [Internet]. [viitattu 7. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiportti.fi/op/ajt00575/do>
47. Sydämen vajaatoiminnan syysairaudet - Duodecim Oppiportti [Internet]. [viitattu 25. syyskuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiportti.fi/op/kar01706/do>
48. Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyvät hoitokäytännöt [Internet]. [viitattu 7. joulukuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/nix02647>
49. Kay AL, Stober KR, Serota R, Weinstein SP. Chapter 60 - Drug Abuse, Dependency, and Withdrawal. Teoksessa: Barkoukis TJ, Matheson JK, Ferber R, Doghramji K, toimittajat. Therapy in Sleep Medicine [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012 [viitattu 7. joulukuuta 2023]. s. 749–59. Saatavissa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978143771703710060X>
50. Terhi Kurko, Saastamoinen L, Tuulio-Henriksson A, Tero Taiminen, Jari Tiihonen, Marja Airaksinen, ym. Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö on vähentynyt [Internet]. Lääkärilehti 20/2018 vsk 73 s. 1292 - 1299; 2018 [viitattu 30. maaliskuuta 2022]. Saatavissa: <https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/alkuperaistutkimukset/bentsodiatsepiinien-pitkaaikaiskaytto-on-vahentynyt/>
51. Huffman JC, Stern TA. The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain: a review of the literature. J Emerg Med. 1. marraskuuta 2003;25(4):427–37.
52. Esa R. Korpi. Bentsodiatsepiinit [Internet]. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia (online). Kustannus Oy Duodecim; 2018 [viitattu 28. maaliskuuta 2022]. Saatavissa: https://www.oppiportti.fi/op/lft00120/do?p_haku=bentso#q=bentso (vaatii käyttäjätunnuksen)
53. Muzet A, Johnson LC, Spinweber CL. Benzodiazepine hypnotics increase heart rate during sleep. Sleep. 1982;5(3):256–61.
54. Côté P, Noble J, Bourassa MG. Systemic vasodilatation following diazepam after combined sympathetic and parasympathetic blockade in patients with coronary heart disease. Cathet Cardiovasc Diagn. 1976;2(4):369–80.
55. Huumeiden sydänvaikutukset - Duodecim Oppiportti [Internet]. [viitattu 11. lokakuuta 2023]. Saatavissa: https://www.oppiportti.fi/op/kar01348/do?p_haku=huumeiden%20syd%C3%A4n#q=huumeiden%20syd%C3%A4n
56. Taipale H, Särkilä H, Tanskanen A, Kurko T, Taiminen T, Tiihonen J, ym. Incidence of and Characteristics Associated With Long-term Benzodiazepine Use in Finland. JAMA Netw Open. 29. lokakuuta 2020;3(10):e2019029.
57. Gleason PP, Schulz R, Smith NL, Newsom JT, Kroboth PD, Kroboth FJ, ym. Correlates and Prevalence of Benzodiazepine Use in Community-Dwelling Elderly. J Gen Intern Med. huhtikuuta 1998;13(4):243–50.

58. PROGNOSTIC IMPORTANCE OF SOMATIC AND PSYCHOSOCIAL VARIABLES AFTER A FIRST MYOCARDIAL INFARCTION | American Journal of Epidemiology | Oxford Academic [Internet]. [viitattu 28. syyskuuta 2023]. Saatavissa: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/128/4/786/131756>
59. Jiang X, Yan M. Comparing the impact on the prognosis of acute myocardial infarction critical patients of using midazolam, propofol, and dexmedetomidine for sedation. *BMC Cardiovasc Disord.* 7. joulukuuta 2021;21(1):584.
60. Sundström BW, Bång A, Karlsson T, Winge K, Lundberg C, Herlitz J. Anxiolytics in patients suffering a suspected acute coronary syndrome: multi-centre randomised controlled trial in Emergency Medical Service. *Int J Cardiol.* 9. lokakuuta 2013;168(4):3580–7.
61. Bentsodiatsepiinien haitat - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 20. syyskuuta 2023]. Saatavissa: https://www.oppoportti.fi/op/lft00805/do?p_haku=bentsodiatsepiinit#q=bentsodiatsepiinit
62. Rauhoittavat lääkkeet, unilääkkeet, anestesia-aineet - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 28. syyskuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/lft00145/do>
63. Jennum P, Baandrup L, Iversen HK, Ibsen R, Kjellberg J. Mortality and use of psychotropic medication in patients with stroke: a population-wide, register-based study. *BMJ Open.* 8. maaliskuuta 2016;6(3):e010662.
64. Biswas AK, Feldman BL, Davis DH, Zintz EA. Myocardial Ischemia as a Result of Severe Benzodiazepine and Opioid Withdrawal. *Clin Toxicol* 15563650. huhtikuuta 2005;43(3):207–9.
65. Hernesniemi JA, Mahdiani S, Tynkkynen JA, Lyytikäinen LP, Mishra PP, Lehtimäki T, ym. Extensive phenotype data and machine learning in prediction of mortality in acute coronary syndrome – the MADDEC study. *Ann Med.* 51(2):156–63.
66. Lääkärilehti.fi [Internet]. 2007 [viitattu 19. lokakuuta 2023]. Mitä asioita PKV-lääkkeistä ja huumausaineita sisältävistä lääkkeistä kysytään Kuopion Lääkeinformaatiokeskuksesta. Saatavissa: <https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/terveydenhuoltoartikkelit/mita-asioita-pkv-laakkeista-ja-huumausaineita-sisaltavista-laakkeista-kysytaan-kuopion-laakeinformaatiokeskuksesta/?public=46eed85bdd02e4215728bf276e61a955>
67. Tilastokeskus. Tilastokeskus [Internet]. Tilastokeskus; [viitattu 19. lokakuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.stat.fi/tup/poimintoja-tilastovuodesta/kansainvalinen-naistenpaiva.html>
68. Alvarenga JM, Loyola Filho AI de, Firmo JOA, Lima-Costa MF, Uchoa E. A population based study on health conditions associated with the use of benzodiazepines among older adults (The Bambuí Health and Aging Study). *Cad Saude Publica.* maaliskuuta 2009;25(3):605–12.
69. Wu CK, Huang YT, Lee JK, Jimmy Juang JM, Tsai CT, Lai LP, ym. Anti-anxiety drugs use and cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction: A national wide assessment. *Atherosclerosis.* 1. elokuuta 2014;235(2):496–502.

70. Anger, Anxiety, and Depression as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Problems and Implications of Overlapping Affective Dispositions [Internet]. [viitattu 15. lokakuuta 2023]. Saatavissa: <https://oce-ovid-com.libproxy.tuni.fi/article/00006823-200503000-00009/HTML>
71. Esa R. Korpi. Tsopikloni ja tsolpideemi nukahtamislääkkeinä [Internet]. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia (online). Kustannus Oy Duodecim; 2018 [viitattu 28. maaliskuuta 2022]. Saatavissa: https://www.oppiportti.fi/op/lft00122/do?p_haku=tsopikloni#q=tsopikloni (vaatii käyttäjätunnuksen)