

Potentiaalisesti epäsuotuisien lääkkeiden käyttö yli 65-vuotiailla

Antti Hupli
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Helmikuu 2017

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Immunofarmakologian tutkimusryhmä

ANTTI HUPLI: POTENTIAALISESTI EPÄSUOTUISTEN LÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ YLI 65-
VUOTIAILLA

Kirjallinen työ, 20 s.

Ohjaajat: Professori Riina Nieminen, LKT Pirkko Paakkari, FM, farm. Marja Forsell

Helmikuu 2017

Avainsanat: lääkehoito, yhteisvaikutus, haittavaikutus, SFINX, PHARAO, monilääkitys, vanhus

Iäkkäiden lääkehoito on monimutkaista. Tämä johtuu suurelta osin ikääntymiseen liittyvistä fysiologisista muutoksista, monista eri sairauksista sekä useasta päällekkäisestä lääkkeestä. Näistä muutoksista johtuen ikääntyneet ovat suuremmassa vaarassa potentiaalisesti epäsuotuisille lääkemääräyksille ja tätä kautta lääkkeiden yhteis- ja haittavaikutuksille. Tästä seuraa lisääntyvää sairastavuutta, sairaalaan joutumisia, turhia kustannuksia ja jopa kuolleisuutta.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin yhdessä suomalaisessa kaupungissa terveyskeskuksessa tiettyä ajankohtana asioineita yli 65-vuotiaita potilaita ja katsottiin kuinka paljon he käyttivät potentiaalisesti epäsuotuisia lääkkeitä. Yhteensä aineistossa yli 65-vuotiaita oli 2 391, heidän keski-ikä oli 75,1 vuotta ja heillä oli käytössä keskimäärin 5,3 lääkettä. Näiden potilaiden lääkelistat ajettiin Terveysportin SFINX-PHARAO -tietokannan läpi. Huomasimme, että potilaista 584:lla (24,4 %:lla) oli vähintään yksi C- tai D-luokan interaktio. Lisäksi 1 407:llä (59 %:lla) potilaista oli joko C- tai D-luokan haittavaikutusriski.

Tämän tutkimuksen perusteella suomalaisilla yli 65-vuotiailla on kohtalaisen paljon potentiaalisesti epäsuotuisia lääkkeitä. Iäkkäillä vältettävistä lääkeryhmistä tässäkin tutkimuksessa nousivat eniten esille useiden psyykenlääkkeiden ja useiden keskushermoston kautta vaikuttavien muidenkin lääkkeiden samanaikainen käyttö sekä tulehduskipulääkkeiden ja antikolinergien käyttö.

Tutkimuksessa käytetyt tietokannat ovat hyödyllisiä apuvälineitä lääkitysongelmien selvittämisessä. Niiden avulla ei voida kuitenkaan kliinisesti arvioida onko lääkitys täysin sopimaton. Iäkkäiden lääkehoidon kokonaisarvioinnissa tulisi miettiä kokonaisuutta. Onko lääkkeet määrätty diagnostisten kriteerien perusteella. Oireiden perusteella määrättyjen lääkkeiden osalta tulisi pohtia oireiden syytä, lääkityksen tarpeellisuutta, tehoa ja haittoja. Lisäksi tulisi pohtia onko todettujen sairauksien hoidot suositusten mukaiset ja ovatko niiden lääkehoidot nimenomaan iäkkäälle tarpeellisia tai riittäviä. Turhia lääkehoitoja tulisi karsia, mutta hyödyllisiä lääkkeitä ei pidä välttää.

Sisällys

Johdanto	1
Menetelmät	4
1) Aineiston kuvaus	4
2) SFINX-PHARAO	6
3) Rajoitukset	7
Tulokset	7
Pohdinta	11
Lähteet	17

Johdanto

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää satunnaisotannan avulla, kuinka hyvin Suomessa on otettu huomioon yli 65-vuotiaiden potilaiden mahdolliset lääkeaineinteraktiot sekä mahdollinen lääkkeen haittavaikutusriski lääkityksiä määrättäessä.

Taustaa

Väestöhistoriallisista syistä vanhojen ikäryhmien kasvu on Suomessa lähivuosisikymmeninä poikkeuksellisen nopeaa. Tämän lisäksi kuolleisuus Suomessa on alentunut jo pitkään eikä elinajanodotteen kasvu näytä hidastumisen merkkejä. Vuonna 2010 yli 65-vuotiaiden määrä Suomessa oli 943 985 (17,6 % koko väestöstä), kun 2020 määrän arvioidaan olevan 1 290 143 (22,9 %) ja 2030 jo 1 525 155 (26,1 %) [1], [2]. Vanhuksilla on paljon pitkäaikaissairauksia ja tästä johtuen käytössä useita lääkkeitä. Lisäksi diagnostiikan ja lääkehoidon parantuessa yhä useammat vanhuksilla esiintyvät sairaudet ovat tulleet lääkehoidon piiriin, kuten Alzheimerin tauti, osteoporoosi ja eturauhasen liikakasvu. Lääkkeiden määrää lisää myös uudet hoitolinjat. Yhdistelmähoitoja, joissa yhtä sairautta pyritään hoitamaan yhden lääkkeen sijasta kahdella tai useammalla eri mekanismilla vaikuttavalla lääkkeellä, käytetään yleisesti mm. verenpaineen, diabeteksen, kivun ja tromboembolisten sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa [3]. Vuonna 2015 yli 65-vuotiaat saivatkin keskimäärin 20,8 reseptimääräystä vuoden aikana [4]. Kuopiossa 2011 tehdyssä Iäkkäillä vältettävät lääkkeet -tutkimuksessa tutkimusväestöllä oli käytössä keskimäärin 7,7 lääkettä, tutkimusväestön keski-ikä oli 82,6 vuotta [3].

Iän myötä tapahtuvat fysiologiset muutokset

Vanhuksilla kudosten suhteellinen rasvapitoisuus lisääntyy, vesipitoisuus vähenee ja toiminnallisen kudoksen osuus vähenee. Siten rasvaliukoisten lääkeaineiden jakaantumistilavuus ja puoliintumisaika elimistössä suurenevat. Nämä muutokset johtavat rasvaliukoisten lääkkeiden kertymiseen rasvakudokseen ja kertymisen seurauksena lääkkeiden haittavaikutukset voivat ilmetä iäkkäillä yllättävän myöhään ja ne voivat kestää poikkeuksellisen kauan. Sen sijaan vesiliukoisilla lääkeaineilla elimistön jakaantumistilavuus vanhetessa pienenee aiheuttaen korkeamman plasmapitoisuuden ja mahdollisten haittavaikutusten yleistymisen [5].

Munuaisten toiminta (glomerulaarinen suodatus ja tubulaarinen erityis) heikkenee iän myötä merkittävästi, 80-vuotiaalla on toiminnallisesti jäljellä vain puolet nuoren ihmisen munuaisten

toiminnasta. Tällöin lääkeaineiden erittyminen munuaisten kautta heikentyy ja lääkeaineet kumuloituvat helpommin elimistöön aiheuttaen yliannostusoireita. Lisäksi munuaistoksiset lääkkeet aiheuttavat helpommin vaurioita. Erityisen paljon ongelmia tiedetään aiheutuvan mm. verenohennuslääkkeiden, tiettyjen antibioottien ja kipulääkkeiden liian suurten annosten käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla [6], [7]. Maksan massa pienenee, sytokromientsyymien (CYP) määrä hieman vähenee ja verenkierto sekä aineenvaihdunta hidastuvat, mikä hidastaa maksassa metaboloituvien lääkkeiden eliminaatiota. Keskeisimmät farmakodynaamiset muutokset tapahtuvat reseptoreiden määrässä, herkkyydessä ja sitoutumismekanismieissa. Yleissääntönä voidaan pitää keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden (esim. psykoosilääkkeet, rauhoittavat, antikolinergisesti vaikuttavat lääkkeet, opioidit) tehon ja haittavaikutusten korostumista ikääntymisen myötä. Antikolinergisten lääkkeiden haittavaikutukset korostuvat myös parasympaattisen hermoston toiminnan heikkenemisen seurauksena [3], [8].

Monilääkitys

Monilla ikääntyneillä on useampi krooninen sairaus, joiden lääkehoidoista he hyötyvät. Kuitenkin ikääntyneet ovat edellä mainituista iän tuomista muutoksista johtuen myös suuremmassa vaarassa lääkkeiden haittavaikutuksille. Lääkelistojen kasvaessa myös lääkkeiden epäsuotuiset vaikutukset lisääntyvät, lisäten sairastuvuutta ja jopa kuolleisuutta. Lääkemäärien kasvaessa etenkin lääkkeiden yhteisvaikutukset lisääntyvät [9], [10]. Vaikka monilääkitys on merkittävin vaaratekijä lääkkeiden haitta- ja yhteisvaikutuksille, ei lääkkeiden määrän vähentäminen saa olla itsetarkoitus. Tärkeämpää on välttää potentiaalisesti epäsuotuisia lääkkeitä (lääkkeitä, jotka aiheuttavat enemmän haittaa kuin hyötyä). Monet näistä epäsuotuisista lääkkeistä voitaisiin välttää paremmalla farmakologisella tuntemuksella ja säännöllisellä potilaan lääkityksen tarkistamisella [27]. Vanhusten monilääkitys ei kuitenkaan ole ainut iäkkäiden lääkehoidon ongelma. Vaikka monelle lääkehoidolle olisi näyttöön perustuvaa tietoa, vanhuksia myös alihoidetaan. Muun muassa kivun hoidossa (erityisesti terminaalivaiheen) olisi vielä kehitettävää. Lisäksi osteoporoosilääkkeiden ja D-vitamiinin määräämistä vanhuksille tulisi lisätä, etenkin kun vanhukset todennäköisesti hyötyisivät absoluuttisesti eniten murtumien estosta. Alihoidon estämiseksi on kehitelty Irlannissa STOPP/START-luokitus, jossa START-osio sisältää 22 näyttöön perustuvaa indikaatiota lisätä tietty lääkeaine kun vanhuksella on tietty sairaus tai oire [28].

Tavallisimmat haitalliset lääkkeet

Vanhuksille sopimattomia lääkkeitä on määritelty muun muassa lääkkeiden aiheuttamien haittatapahtumien tai mahdollisten vakavien yhteisvaikutusten perusteella eri maiden asiantuntijapaneeleissa. Eniten käytettyjä kriteereitä kansainvälisesti ovat olleet ns. Beersin yhdysvaltalaisessa asiantuntijapaneeleissa määrittämät kriteerit. Ranskalainen Laroche'n lista ja irlantilainen STOPP/START-luokitus ovat muita kansainvälisesti tunnettuja suosituksia. Ulkomaiset kriteeristöt eivät kuitenkaan täysin täsmää suomalaisten lääkeaineiden kanssa. Tästä syystä iäkkäiden lääkityksen (Lääke75+) -tietokannan valmistelu aloitettiin Lääkehoidon kehittämiskeskuksen (ROHTO) asettamassa työryhmässä ja se valmistui elokuussa 2010. Merkittävän antikolinergisen vaikutuksen omaavien lääkeaineiden, pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien, tulehduskipulääkkeiden ja psyykenlääkkeiden luokittelu iäkkäille huonosti sopiviksi on kuitenkin yhtenäistä kaikissa kriteeristöissä [11].

Antikolinergien aiheuttamia yleisiä haittoja vanhuksilla ovat suun kuivuminen, syketiheyden nopeutuminen, lähinäön vaikeutuminen, ummetus ja virtsaamisen vaikeutuminen.

Antikolinergit vähentävät kolinergisten dementialääkkeiden tehoa, ja aiheuttavat herkästi muistihäiriöitä tai sekavuutta ja lisäävät myös kaatumisriskiä [12]. Bentsodiatsepiinien ja muiden sedatiivisten lääkkeiden kuten lihasrelaksanttien merkittävimmät haittavaikutukset ovat kaatumiselle altistavat tasapainohäiriöt, lihasheikkous, suojarefleksin heikkeneminen, sekavuus ja väsymys [13], [18].

Muita iäkkäillä vältettäviä lääkkeitä ovat SSRI-lääkkeet (serotoniinin selektiivinen takaisinoton estäjä). Jo yhden serotonergisen lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä lievempiä oireita, kuten ripulia ja vapinaa. Serotonergistä aktiivisuutta lisäävät myös monet muut masennuslääkkeet ja opioidit. Kun keskushermoston serotoniiniaktiivisuus on kasvanut tarpeeksi, on seurauksena serotoniinioireyhtymä [14]. Myös tulehduskipulääkkeiden pitkäaikainen käyttö on vanhuksilla verrattain yleistä. Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy maha-suolikanavan verenvuotoriskin suureneminen kun sitä suojaavien prostaglandiinien määrä vähenee [15]. Lisäksi tulehduskipulääkkeet heikentävät munuaisten verenvirtausta ja toimintaa [16]. Suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski liittyy myös tulehduskipulääkkeiden käyttöön [17].

Haitallisten lääkitysten yleisyys

Sopimattomien lääkkeiden käyttö on melko yleistä iäkkäillä. Tästä seuraa epäsuotuisia lääketapahtumia, sairaalaan joutumisia, turhia kustannuksia ja kuolemia [19]. Tuoreessa

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa vuonna 2016 todettiin, että 34,5 % yli 65-vuotiaiden päivystykseen joutumisista johtuivat lääkkeiden haittavaikutuksista [29]. Lääkehoidon virheitä ja ongelmia lisäävät ikääntyneiden kognitiiviset häiriöt, toiminnalliset vaikeudet sekä apujoukkojen puute [20]. Erityisesti laitoshoidossa olevilla vanhuksilla on paljon sopimattomia lääkkeitä käytössä. Tämä saattaa johtua siitä, että laitoshoidossa olevat vanhukset ovat keskimäärin sairaampia ja sitä myöten heillä on enemmän lääkkeitä. Ongelmat hoitokodeissa eivät kuitenkaan ole vain epäsuotuisissa lääkkeissä ja niiden määrissä vaan myös ajankohdissa milloin lääkkeitä annetaan. Lisäksi lääkkeiden sekoittaminen potilaiden kesken on yleisempää hoitokodeissa [21].

Menetelmät

Aineiston kuvaus

Alkuperäinen aineisto kerättiin Sipoon terveystieteiden tutkimuskeskuksessa 6/2009–12/2010 sähköistä päätöksentukea testanneen RCT-tutkimuksen (randomized clinical trial) aineistosta. Pohja-aineiston lääkitystiedot ja GFR-arvot kerättiin potilastietojärjestelmän (Mediatri) tietojen pohjalta, jossa potilaita oli yhteensä 15 809 (miehiä N=8 215 ja naisia N=7 593). Alkuperäisen tutkimusaineiston potilaiden keski-ikä oli 37 vuotta. Yhteensä aineistossa yli 65-vuotiaita oli 2 391 (miehiä N=1 108 ja naisia N=1 283), heidän keski-ikä oli 75,1 vuotta ja heillä oli käytössä keskimäärin 5,3 lääkettä. Kokonaislääkemääriä on havainnollistettu taulukossa 1. Näiden yli 65-vuotiaiden lääkelistat ajettiin SFINX–PHARAO -tietokannan läpi. Tässä tutkimuksessa keskityn lääkkeiden yhteisvaikutuksiin. Tutkimukseen on otettu mukaan alkuperäisestä aineistosta kaikki yli 65-vuotiaat, joilla oli vähintään yksi C- tai D-luokan eli kliinisesti merkittävä interaktio (yhteensä 584 potilasta). Lisäksi tässä tutkimuksessa tarkastellaan lääkkeiden mahdollisia haittakuormia, tähän otettiin mukaan kaikki yli 65-vuotiaat, joiden kokonaislääkitys aiheutti vähintään yhden C- tai D-luokan riskitason johonkin haittavaikutukseen (yhteensä 1 407 potilasta).

Lääkkeitä	Potilaiden määrä
1	2 321
2	1 815
3	1 619
4	1 419
5	1 206
6	978
7	815
8	656
9	510
10	395
11	301
12	227
13	163
14	124
15	89
16	63
17	45
18	36
19	22
20	16
21	12
22	9
23	7
24	4
25	4
26	4
27	4
28	2

Taulukko 1. Tutkimuksessa mukana olleiden kokonaislääkemäärä.

SFINX-PHARAO

SFINX on lääkeinteraktiotietokanta, joka sisältää lyhyen ja perustellun tiedon yli 20 000 lääkeyhteisvaikutuksesta. Mukana on myös lääkkeiden ja joidenkin yleisten ravintovalmisteiden (esim. maito, greippi- ja karpalomehu) sekä tärkeimpien luontaistuotteiden välisiä interaktiotietoja. Yhteisvaikutukset ovat lääkeainekohtaisia ja lääkemuodon vaikutus on huomioitu. SFINX on integroituna useissa eri potilastietojärjestelmissä, kuten tutkimuksen potilasaineiston keräyksessä mukana olleessa Mediatri-potilastietojärjestelmässä. SFINX-varoitteet perustuvat potilaan tiedoista poimittuihin lääkelistoihin. Kun potilaalle tehdään uusi lääkeresepti, tietokannan tekemä lääkkeen vaikuttavan aineen haku kohdistuu automaattisesti lääkelistalla jo olleisiin vaikuttaviin aineisiin ja tietokanta antaa tiedon yhteisvaikutuksista neliportaista värikoodijärjestelmää hyväksikäyttäen.

Varotteiden luokitus:

A Interaktio on vähäpätöinen, eikä sillä ole kliinistä merkitystä.

B Interaktion kliiniset seuraukset ovat epäselvät ja/tai ne voivat vaihdella.

C Kliinisesti merkittävä interaktio, joka voidaan selvittää esimerkiksi annosmuutoksilla.

D Kliinisesti merkittävä interaktio, jota on parasta välttää.

PHARAO on lääkkeiden haittoihin johtavista ominaisuuksista kertova tietokanta, jossa yli 1 400 lääkeainetta on kuvattu haittojen kannalta 9 keskeisen vaikutuksen osalta (antikolinergisyys, verenvuotoriski, ummetus, ortostatismi, QTajan pidentyminen, munuaistoksisuus, sedaatio, kouristusriski, serotonergisyys). Yksittäisen lääkeaineen osalta näytetään lääkeaineen haittavaikutusprofiili asteikolla 0–3 (0=ei vaikutusta, 1=lievä vaikutus, 2=kohtalainen vaikutus, 3=voimakas vaikutus) kunkin haittavaikutuksen osalta.

PHARAO:n avulla voidaan tarkastella yksittäisen lääkkeen haittavaikutusprofiilia esim. lisättäessä uutta lääkettä potilaan aikaisempaan lääkitykseen, tai analysoida koko lääkitykseen liittyvät haittavaikutusriskit (lääkehoidon kokonaisarviointi). Hakupalaute osoittaa

haittavaikutusten riskitasot ja edelleen yksittäisten lääkkeiden riskitasot kunkin haittavaikutuksen osalta. Kullekin haittavaikutukselle on määritelty oma riskitasonsa, jonka ylitettyään riskin todennäköisyys suurenee ja luokitus muuttuu. On tärkeää huomata, että riskitason nousulla ei välttämättä ole juuri kliinistä merkitystä mutta riskitason tietäminen auttaa esimerkiksi arvioitaessa mikä voi olla lääkityksen osuus jonkin oireen aiheuttajana.

Varotteiden luokitus:

A	Ei tiedossa olevaa suurentunutta riskiä
B	Riski on lievästi suurentunut
C	Riski on kohtalaisesti suurentunut
D	Riski on merkittävästi suurentunut

Rajoitukset

Tutkimuksen rajoitteiksi osoittautuivat tuloksia tutkiessa se, että aineistossa ei eritellä erikseen ovatko lääkkeet olleet säännöllisessä vai tarvittavassa käytössä. Tämä vaikuttaa luonnollisesti yhteisvaikutusten ja haittavaikutusten kliiniseen merkittävyyteen. Tutkimukseen tarvittavat haut sekä aineistojen laskennat suoritettiin käsin, joten inhimillisen virheen riski on olemassa.

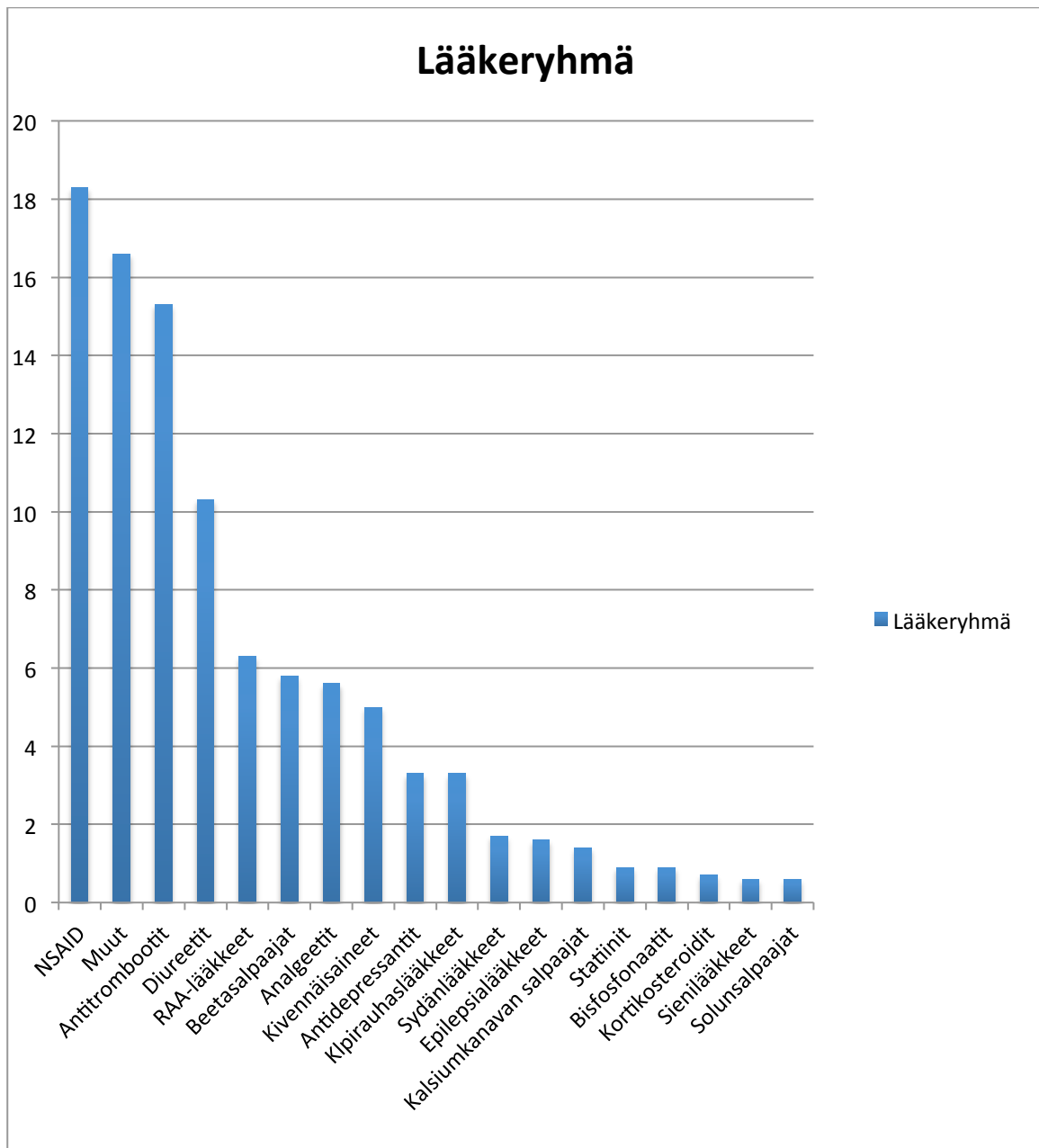
Tulokset

SFINX

Tämän aineiston potilaista 584:lla (24,4 %) oli vähintään yksi C- tai D-luokan interaktio. C-luokan interaktio oli 470:lla (19,7 %) ja D-luokan interaktioita oli 114 (4,8 %). Yhteensä C-luokan interaktioita oli 1 141 kappaletta ja D-luokan interaktioita oli 138 kappaletta. Yleisimmät lääkeaineryhmät, jotka aiheuttivat interaktioita olivat tulehduskipulääkkeet, antitrombootit/antikoagulantit, diureetit, verenpainelääkkeet, beetasalpaajat ja analgeetit (kuva 1). Interaktioiden määriä yhdellä potilaalla on kuvailtu taulukkoon 2.

Interaktiot	Potilaiden määrä
1	584
2	315
3	160
4	90
5	55
6	33
7	19
8	15
9	10
10	6
11	3
12	2

Taulukko 2. Lääkeaine interaktioiden määrä potilasta kohden.



Kuva 1. Eniten interaktioita aiheuttaneet lääkeaineryhmät.

PHARAO

Tämän aineiston potilaista 799:llä (33 %) oli vähintään yksi C-luokan haittavaikutusriski ja 608:lla (25 %) oli vähintään yksi D-luokan haittavaikutusriski. Yhteensä siis 1 407:llä (59 %) potilaalla oli joko C- tai D-luokan haittavaikutusriski. Haittavaikutus ja se, kuinka monella potilaalla riski kyseiseen haittavaikutukseen oli koholla sekä yleisimmät haittavaikutusriskiä nostavat lääkkeet kuvataan taulukossa 3.

Haitta	Potilaat, joilla C- luokan riski	Potilaat, joilla D- luokan riski	Yleisimmät haittavaikutusriskiä nostavat lääkkeet (yleisyysjärjestyksessä)
Antikolinergisyys	124	205	opioidit, trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, virtsatiespasmolyytit, lihasrelaksantit, inhaloitavat antikolinergit, SSRI
Verenvuotoriski	286	246	ASA, tulehduskipulääkkeet, varfariini, kortikosteroidit, klopidogreeli
Ummetus	200	296	diureetit, opioidit, bisoprololi, ator- ja rosuvastatiini, pantopratsoli, glukosamiini, psykoosilääkkeet, rauta, trisykliset masennuslääkkeet
Ortostatismi	330	135	nitrot, opioidit, psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, tamsulosiini, mirtatsapiini

QT-ajan pidentyminen	65	37	psykoosilääkkeet, donepetsiili, fluorokinolonit, titsanidiini, hydroksitsiini, oksikodoni, SSRI
Munuaistoksisuus	16	4	tulehduskipulääkkeet, spironolaktoni, sulfasalatsiini, metotreksaatti, tsoledoroni happo
Sedaatio	66	119	bentsodiatsepiinit, opioidit, psykoosilääkkeet, mirtatsapiini, trisykliset masennuslääkkeet
Kouristusriski	0	9	psykoosilääkkeet, opioidit
Serotonergisyys	10	3	SSRI, trisykliset masennuslääkkeet, tramadoli, venlafaksiini
YHTEENSÄ	1 097	1 054	

Taulukko 3. Haittavaikutus ja se, kuinka monella potilaalla riski kyseiseen haittavaikutukseen oli koholla sekä yleisimmät haittavaikutusriskiä nostavat lääkkeet. SSRI= Serotoniinin selektiivinen takaisinoton estäjä, ASA=Asetyyliisalisyylihappo

Pohdinta

Tämän tutkimuksen perusteella suomalaisilla yli 65-vuotiailla on kohtalaisen paljon potentiaalisesti epäsuotuisia lääkkeitä. Iäkkäillä vältettävistä lääkeryhmistä tässäkin tutkimuksessa nousivat eniten esille useiden psyykenlääkkeiden ja keskushermoston kautta vaikuttavien muidenkin lääkkeiden samanaikainen käyttö sekä tulehduskipulääkkeiden ja antikolinergien käyttö.

Tässä tutkimuksessa yhteisvaikutusten prevalenssi (C-luokan interaktioita 19,7 %:lla ja D-luokan interaktioita 4,8 %:lla) oli hieman pienempi verrattuna ruotsalaisten vuonna 2007

tekemään katsaukseen (C-luokan interaktioita 26 %:lla ja D-luokan interaktioita 5 %:lla) [25]. Tässä tutkimuksessa tulehduskipulääkkeet oli yleisin yhteisvaikutuksia lisäävä lääkeryhmä. Sen yleisimmät yhteisvaikutukset olivat verenpainelääkkeiden (ACE:n estäjien, ATR-salpaajien, beetasalpaajien ja diureettien) antihypertiivisten vaikutusten alentaminen, asetyylisalisyylihapon kardioprotektiivisen vaikutuksen mahdollinen heikkeneminen sekä verenvuotoriskin lisääntyminen yhteiskäytössä varfariinin tai SSRI-lääkkeiden kanssa. Verenvuotoriskiä yhteisvaikutuksilla oli lisäämässä myös varfariinin yhteiskäyttö SSRI-lääkkeiden, kortikosteroidien, asetyylisalisyylihapon tai parasetamolin kanssa. Samat lääkeaineet olivat myös yksin tai yhdessä nostamassa verenvuotoriskiä tässä tutkimuksessa, jossa yhteensä 532:lla (22,3 %:lla) oli kohonnut riski verenvuotoihin. Kyseiset lääkeaineet ovat myös aikaisemmissa tutkimuksissa olleet yleisimmät verenvuotoriskiä nostavat lääkkeet [26].

Muita yleisiä yhteisvaikutuksia olivat hyperkalemian riskiä nostavat parit, kuten ACE:n estäjä/ATR-salpaaja/kaliumvalmisteet + kaliumia säästävä diureetti sekä levotyroksiinin, bisfosfonaattien ja fluorokinolonien imeytymistä vaikeuttavan kalsiumin samanaikainen käyttö. Lisäksi varfariinin pitoisuuksia nostivat lääkeaineet, kuten fluvastatiini, moksifloksasiini ja levotyroksiini.

Yhteensä 329:lla (13,8 %:lla) oli kohonnut antikolinergisten haittavaikutusten riski. Eniten riskiä suurensivat opioidit, trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, virtsatiespasmolyytit, lihasrelaksantit, inhaloitavat antikolinergit sekä SSRI-lääkkeet. Kaikkien näiden lääkkeiden antikolinergiset haittavaikutukset ilmenevät lähinnä muskariinireseptorien salpauksen myötä [31]. Trisykliset masennuslääkkeet, tietyt psykoosilääkkeet ja lihasrelaksantit ovat vahvimpia antikolinergejä [38]. Inhaloitavat antikolinergit ovat myös vahvoja, mutta vähäisen systeemivaikutuksensa vuoksi yleensä varsin hyvin siedettyjä ja ne aiheuttavat harvemmin haittavaikutuksia [45]. Mahdollisia haittavaikutuksia ovat suun kuivuminen, ummetus, virtsantulovaikeus tai virtsarentio, näöntarkkuuden heikentyminen, kaatumisriski, kognitiivisten toimintojen heikentyminen ja sekavuus [12], [39].

Yhteensä 496:lla (20,7 %:lla) oli kohonnut ummetuksen riski. Eniten riskiä lisäsivät diureetit, opioidit, bisoprololi, atorvastatiini ja rosuvastatiini, pantopratsoli, glukosamiini, psykoosilääkkeet, rauta ja trisykliset masennuslääkkeet. Diureettien ummettava vaikutus johtuu nesteiden poistumisesta suolistosta [33]. Opioidit lisäävät ruuansulatuskanavan tonusta, hidastavat motiliteettia ja mahalaukun tyhjenemistä ja aiheuttavat tällä mekanismilla ummetusta. Nämä ruuansulatuskanavan peristaltiikkaa vähentävät vaikutukset välittyvät sekä keskushermoston että suoliston opioidireseptorien kautta. Lisäksi opioidit lisäävät veden imeytymistä suolesta,

jolloin uloste kovenee [34]. Statiinit lisäävät typpioksidisynteesiä ja typpioksidin uskotaan vaikuttavan inhibitorisesti suoliston hermostoon, vähentäen suoliston motiliteettia [35]. Useat psykoosilääkkeet ja trisykliset masennuslääkkeet sitoutuvat myös kolinergisiin reseptoreihin ja aiheuttavat ummetusta, antikolinergisten vaikutustensa kautta [31]. Protonipumpun estäjät kuten pantopratsoli saattavat hidastaa suolen peristaltiikkaa [43].

Yhteensä 465:lla (19,4 %:lla) oli kohonnut ortostaattisen hypotension riski. Eniten riskiä suurensivat nitrot, opioidit, psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, tamsulosiini ja mirtatsapiini. Orgaanisten nitraattien ortostatismien riski johtuu niiden verisuonia laajentavasta vaikutuksesta ja sen aiheuttamasta hypotensiosta [46]. Opioidit voivat aiheuttaa hypotensiota ja bradykardiaa. Tämä vaikutus välittyy ydinjatkoksen kautta [34]. Psykoosilääkkeillä verisuonien laajeneminen ja verenpaineen lasku voivat johtua paitsi sentraalisesta ja perifeerisestä α -reseptorisalpauksesta, myös suoraan verisuonten endoteelisoluissa tapahtuvasta kalmoduliinin estosta. Trisyklisillä masennuslääkkeillä ortostatismi lienee seurausta vasomotorisen keskuksen ja verisuonten α -reseptorien salpauksesta. Myös mirtatsapiinin ortostaattista hypotensiota aiheuttava vaikutus liittyy sen perifeeriseen alfa₁-reseptoreita salpaavaan vaikutukseen [38]. Tamsulosiini on alfa₁-adrenoreseptoriantagonisti, jolloin hypotensiivinen vaikutus johtuu sekä pienten valtimoiden että laskimoiden laajentumisesta, minkä seurauksena sekä perifeerinen vastus että laskimoveren paluu sydämeen vähenevät [36].

Yhteensä 102:lla (4,3 %:lla) oli kohonnut QT-ajan pidentymisen riski. Eniten riskiä lisäsivät psykoosilääkkeet, donepetsiili, fluorokinolonit, titsanidiini, hydroksitsiini, oksikodoni ja SSRI-lääkkeet. Useat lääkkeet voivat pidentää QT-aikaa sitoutumalla suoraan HERG-geenin koodaamaan kaliumkanavaan. Piilevä mutaatio missä tahansa repolarisaatioon vaikuttavassa ionikanavassa herkistää haitalliselle lääkevaikutukselle [37].

Yhteensä 185:lla (7,7 %:lla) oli kohonnut sedaattoririski. Eniten riskiä suurensivat bentsodiatsepiinit, opioidit, psykoosilääkkeet, mirtatsapiini ja trisykliset masennuslääkkeet. Bentsodiatsepiinit ovat GABA_A-agonisteja, eli ne edistävät inhibitorisen välittäjäaineen GABA:n vaikutusta. Opioidien sedatiiviset vaikutukset välittyvät myy, kappa- ja sigma-reseptorien kautta. Psykoosilääkkeiden sedatiiviset vaikutukset johtuvat α_1 -reseptorisalpauksesta sekä antihistamiinivaikutuksesta H₁-reseptorisalpauksen myötä. Myös mirtatsapiinin ja trisyklisten masennuslääkkeiden sedatiiviset vaikutukset välittyvät H₁-reseptorisalpauksen myötä [38]. Monilla näistä lääkkeistä sedatiiviset vaikutukset voivat olla haluttujakin, jos potilaat kärsivät esimerkiksi univaikeuksista. Mutta kuten muidenkin haittavaikutusten kohdalla, jos lääkelistalla on liian monta sedatiivista lääkettä tai jos yhdelläkin lääkkeellä sedatiiviset vaikutukset ovat

liian suuret, haittavaikutuksena seuraa liiallista päiväväsymystä, suojarefleksien puutetta, kognition alentumaa sekä kaatumisia [13], [39].

Yhteensä 9:llä (0,4 %:lla) oli kohonnut kouristusriski. Eniten kouristusriskiä lisäsivät psykoosilääkkeet. Monet psykoosilääkkeet ja masennuslääkkeet nostavat kouristusriskiä. Eniten psykoosilääkkeistä kouristusriskiä nostavat klotsapiini, levometasiini ja klooripromatsiini ja vähiten haloperidoli ja risperidoni. Trisyklisillä masennuslääkkeillä taas on suurempi kouristusriski kuin SSRI-lääkkeillä, joista alhaisin riski on fluoksetiinilla, paroksetiinilla ja sertraliinilla [40], [41].

Yhteensä 13:lla (0,5 %:lla) oli kohonnut riski serotonergisyydelle. Eniten riskiä suurensivat SSRI-lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, tramadoli ja venlafaksiini. Serotoniinioireyhtymä johtuu serotoniinin liiallisesta vapautumisesta tai määrästä synapsiraossa. Se on myrkytystila, joka voi seurata serotoniinin solunulkoista pitoisuutta lisäävien aineiden liika-annostuksesta tai lääkkeiden yhteisvaikutuksesta. Kliiniseen kuvaan kuuluvat kognitiiviset muutokset (sekavuus, levottomuus), autonomisen hermoston häiriöt (kuume, hikoilu) ja neuromuskulaariset ongelmat (lihasnykäykset, hyperrefleksia). Oireyhtymän patofysiologia ei ole täysin selvä, mutta siihen osallistuvat todennäköisesti useat serotoniinireseptorialatyypit [42].

Yhteensä 20:llä (0,8 %:lla) oli kohonnut munuaistoksisuuden riski. Eniten riskiä suurensivat tulehduskipulääkkeet, spironolaktoni, sulfasalatsiini, metotreksaatti ja tsoledoronihappo. Samasta alkuperäisaineistosta on aikaisemmin havaittu, että 15 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tehdyistä lääkemääräyksistä oli vasta-aiheisia ja 22 % lääkemääräyksistä annokseltaan liian suuria [30]. Vastaavasti keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla prosenttiosuudet olivat 3 % ja 12 %. Munuaisten vajaatoimintaa käsittelevään tutkimukseen karsittiin mukaan kaikki yli 65-vuotiaat keskivaikeaa (GFR 30–50 ml/min) tai vaikeaa (GFR 10–30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavat (yhteensä 129 potilasta). Yleisimpiä haittojen aiheuttajia edellä mainitussa tutkimuksessa olivat antitromboottiset lääkkeet, opioidit, tulehduskipulääkkeet, ACE:n estäjät sekä antibiootit.

Ikääntymisen myötä useiden sairauksien samanaikainen esiintyminen ja spontaani paranemistaipumus heikentyy. Käypä hoito -ohjeet ohjaavat meillä Suomessa vahvasti läikehoitoa ja tämä onkin yksittäisten sairauksien hoidossa erinomainen työkalu. Hoito-ohjeiden kirjallinen noudattaminen ikääntyneillä yksittäisten sairauksien ja niiden riskitekijöiden hoidossa voi kuitenkin johtaa huonoon lopputulokseen. Iäkkäiden potilaiden kokonaistilanteen huomioiminen on tärkeämpää kuin yksittäisen lukuarvon saaminen kohdalleen.

Lääkemääräyksiä tehtäessä ei tule miettiä vain lääkkeiden farmakologisia vaikutuksia, vaan myös kliinisiä, epidemiologisia, sosiaalisia, kulttuurisia ja taloudellisia vaikutuksia. Lisäksi ennen lääkemääräyksiä tulisi miettiä hoidon tavoitteet ja ottaa huomioon ikääntyneen odotettavissa oleva elinikä. Vanhusten sitoutumiseen lääkehoitoon vaikuttavat lääketieteelliset, henkilökohtaiset ja taloudelliset tekijät sekä vanhuksen kognition tila ja suhde lääkäriin. Hoitoon sitoutumattomuuden havaitseminen on välttämätön perusedellytys pätevälle hoidolle ja potilaan tietoisuuden nostaminen on hoitoon sitouttamisen kulmakiviä.

Yksittäisten lääkkeiden farmakologisia ominaisuuksia, saati useiden vaikuttavien aineiden yhteiskäytön seurauksia ikääntyneen hauraassa elimistössä on tutkittu niukalti. Monien sairauksien kliiniset ilmentymät poikkeavat iäkkäillä verrattuna nuorempien vastaaviin. Tästä johtuen on vaikea selvittää, johtuvatko äkilliset oireet taudista, lääkehoidosta vai lääkehoidon ja taudin yhteisvaikutuksista. Vaihtuvissa terveydenhuollon kontakteissa ja kiireessä uusi lääke tulee helposti entisten päälle, usein oireenmukaisin käyttöaihe ja näin iäkkään lääkelista jälleen kasvaa.

Päätöksentuki

Virhearviot lääkemääräyksissä ja ennen kaikkea epäsuotuisten lääkkeiden käytön on huomattu vähentyvän kun käytössä on ollut erilaisia tietokantoja terveydenhuollon ammattilaisten apuna. Vältettävien lääkkeiden määrääminen ja toimittaminen apteekeissa on vähentynyt kun käytössä on ollut sähköisiä tietokantoja. Myös haittavaikutusten ennaltaehkäisyssä ovat tietokannat olleet tehokkaita. Täydennyskoulutuksilla terveydenhuollon ammattihenkilöille on pystytty myös kehittämään iäkkäiden lääkehoitoa [22], [23], [24].

Lääkkeiden määräämis- ja arviointivaiheessa sähköiset päätöksenteon tukivälineet ohjaisivat lääkäreitä suunnitelmallisempaan iäkkäiden lääkkeiden käyttöön. Yksi uusi tällainen apuväline on Terveysportista löytyvä Lääkityksen kokonaisarvio –tietokanta. Kokonaisarvioraportista löytyy mm. tietoja syötettyjen lääkkeiden käytöstä munuaisten vajaatoiminnassa (Renbase), haitallisimmista yhteisvaikutuksista (SFINX), haittavaikutusten kokonaisriskistä (PHARAO), vasta-aiheista sekä mahdollisesta yliannostelusta. Lisäksi näytetään suosituksia ja varoituksia liittyen lääkkeiden, diagnoosien sekä laboratoriotuloksien yhdistelmiin Duodecimin päätöksentukisääntöihin perustuvasta tietokannasta. Lisäksi Fimean iäkkäiden lääkityksen tietokanta on oiva apuväline arvioitaessa iäkkäille sopivia lääkkeitä ja tietoisuutta tästä tietokannasta tulisi lisätä lääkäreiden keskuudessa.

SFINXin lääkeinteraktioiden analyysi perustuu lääkeparien arvioon, paljolti sen takia, että tieteellinen näyttökin perustuu kahden lääkeaineen välisen interaktion tutkimuksiin. Tämä analyysi soveltuu erityisesti farmakokineettisten lääkeinteraktioiden kuvaamiseen. SFINX sisältää myös farmakodynaamisia interaktioita (esim. QT-ajan pitenemiseen johtavia tai verenvuotoriskiä lisääviä interaktioita), mutta edellä mainittu lääkepareihin perustuva lähestymistapa on usein hankala ajatellen koko potilaan lääkityksen farmakodynaamisia haittaongelmia.

PHARAO:n avulla voidaan kokonaislääkitysarvioita tehdessä huomioida farmakodynaamisiin lääkeinteraktioihin perustuvat ongelmat paremmin. Arvion perusteina on käytetty lääkeainekohtaisesti sekä lääkeaineen perusfarmakologisia ominaisuuksia että kliinisiä tietoja lääkkeen haittavaikutusprofiilista. Arvioon on vaikuttanut sekä haittojen yleisyys, niiden voimakkuus että reseptoritason tieto lääkkeen (haitta)vaikutuksista. Lähteinä on käytetty sekä lääketieteellistä kirjallisuutta että EMA:n ja FDA:n hyväksymissä myyntiluvan haltijan valmisteyhteenvedoissa antamaa tietoa [32].

Tutkimuksessa käytetyt tietokannat ovat hyödyllisiä apuvälineitä lääkitysongelmien selvittämisessä. Niiden avulla ei voida kuitenkaan kliinisesti arvioida onko lääkitys täysin sopimaton. Iäkkäiden lääkehoidon kokonaisarvioinnissa tulisi miettiä kokonaisuutta ja onko jokainen lääke määrätty diagnostisten kriteerien perusteella. Jos lääkityksessä on oireiden perusteella määrättyjä lääkkeitä, tulisi pohtia oireiden syitä, lääkityksen tarpeellisuutta, tehoa ja haittoja. Lisäksi tulisi pohtia onko todettujen sairauksien hoito suositusten mukaista ja ovatko käytössä olevat lääkehoidot nimenomaan iäkkäälle tarpeellisia tai riittäviä. Turhia lääkehoitoja tulisi karsia, mutta hyödyllisiä lääkkeitä ei pidä välttää.

Lähteet

- [1] Tilastokeskus; Myrskylä 2010: http://www.stat.fi/artikkelit/2010/art_2010-02-18_001.html
- [2] Tilastokeskus; Väestöennuste 2009-2060:
http://www.stat.fi/til/vaenn/2009/vaenn_2009_2009-09-30_tie_001_fi.html
- [3] Ahonen J. (2011). Iäkkäiden lääkehoito, vältettävät lääkkeet ja yhteisvaikutukset. Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto.
http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-0500-0/urn_isbn_978-952-61-0500-0.pdf
- [4] Suomen lääketilastot 2015:
http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/131495/Suomen_1%C3%A4%C3%A4ketilasto_2015.pdf
- [5] Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. Department of Pharmacy of Union Hospital, 2011 Sep;12(7):601-10. PubMed Id: 21495970
- [6] Amos Pasternack ym. Nefrologia. Duodecim, 2012
- [7] Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. Advances in Chronic Kidney Disease. 17(4):302-7, 2010 Jul. PubMed Id: 20610357
- [8] Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. American Journal of Geriatric Pharmacotherapy. 5(3):263-303, 2007 Sep. PubMed ID: 17996666
- [9] Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):796-807. doi: 10.1111/bcp.12596. Epub 2015 May 22. PubMed ID: 25619317
- [10] Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines. Acta Medica Academica. 2015;44(2):159-68. doi: 10.5644/ama2006-124.142. PubMed ID: 26702910
- [11] Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. Archives of gerontology and geriatrics. 2016 Sep 14;68:55-61. PubMed ID: 27649514
- [12] Spence MM, Karim FA ym.. Risk of Injury in Older Adults Using Gastrointestinal Antispasmodic and Anticholinergic Medications. Journal of american geriatric society. 2015 Jun;63(6):1197-202. PubMed ID: 26096393
- [13] Schroeck JL, Ford J ym. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. Clinical Therapeutics. 2016 Nov;38(11):2340-2372. PubMed ID: 27751669
- [14] Somes J, Donatelli NS. Serotonin syndrome-muscle rigidity and confusion in the older adult. Journal of Emergency Nursing. 2012 Jan;38(1):76-8. PubMed ID: 22079646
- [15] Shim YK, Kim N. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. The Korean Journal of Gastroenterology 2016 Jun; 067(06): 300-312. PubMed ID: 27312830
- [16] Harris RC Jr. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. Am J Cardiol 2002 Mar 21;89(6A):10D-17D. PubMed ID: 11909556

- [17] MacDonald TM, Hawkey CJ ym. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *European heart journal*. 2016 Oct 4. PubMed ID: 27705888
- [18] Spence MM, Shin PJ ym.. Risk of injury associated with skeletal muscle relaxant use in older adults. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013 Jul-Aug;47(7-8):993-8. PubMed ID: 23821610
- [19] Hill-Taylor B, Sketris I ym. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013 Oct;38(5):360-72. PubMed ID:23550814
- [20] Gallagher PF, O'Conner Mn, O'Mahoney D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jun;89(6):845-54. PubMed ID: 21508941
- [21] Szczepura A, Wild D, Nelson S. Medication administration errors for older people in long-term residential care. *BMC Geriatr*. 2011 Dec 7;11:82. PubMed ID: 22151472
- [22] Topinkova E, Baeyens JP ym.. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs & Aging* 2012 Jun 1;29(6):477-94. PubMed ID:22642782
- [23] Baysari MT, Westbrook J ym. The role of computerized decision support in reducing errors in selecting medicines for prescription: narrative review. *Drug Safety* 2011 Apr 1;34(4):289-98. PubMed ID: 21417501
- [24] Nieuwlaat R, Connolly SJ ym. Computerized clinical decision support systems for therapeutic drug monitoring and dosing: a decision-maker-researcher partnership systematic review. *Implement Sci* 2011 Aug 3;6:90. PubMed ID: 21824384
- [25] Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety* 2007;30(10):911-8. PubMed ID: 17867728
- [26] Masclee GM, Valkhoff VE ym. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014 Oct;147(4):784-792. PubMed ID: 24937265
- [27] Hill-Taylor B, Walsh KA ym. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2016 Apr;41(2):158-69. PubMed ID: 26990017
- [28] O'Mahony D, O'Sullivan D ym. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people. *Age and ageing* 2015 Mar;44(2):213-8. PubMed ID: 25324330
- [29] Shehab N, Lovegrove MC ym. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA* 2016 Nov 22;316(20):2115-2125. PubMed ID: 27893129
- [30] Tamminen L. Lääkkeiden käyttö munuaisten vajaatoiminnan aikana yli 65-vuotiailla : RCT-tutkimus Sipoon terveystieteiden keskuksen aineistossa 6/2009 - 12/2010. Itä-Suomen Yliopisto, 2016. http://epublications.uef.fi/pub/urn_nbn_fi_uef-20160608/

- [31] Scheinin M, Macdonald E. Kolinerginen neurotransmission ja siihen vaikuttavat lääkkeet. Teoksessa Pelkonen O et al. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim. 2014.
- [32] Kari L, Janne L, Tuomas K. Pharao – lisäpotkua Sfinxiin. Farmaseuttinen Aikakauskirja Dosis. 2.4.2013.
- [33] Brenda G. Schuster ym. Constipation in older adults. *Can Fam Physician*. 2015 Feb; 61(2): 152–158. PubMed ID: PMC4325863
- [34] Kalso E. Keskushermoston kautta vaikuttavat kipulääkkeet. Teoksessa Pelkonen O et al. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim. 2014.
- [35] Roland F. ym. Possible association between statin use and bowel dysmotility. *BMJ*. 2012. PubMed ID: PMC3291011
- [36] MacDonald E, Scheinin M. Adrenerginen neurotransmissio ja siihen vaikuttavat lääkkeet. Teoksessa Pelkonen O et al. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim. 2014.
- [37] Raatikainen P. Pitkä QT -oireyhtymä (LQTS). Lääkäriin käsikirja. Duodecim. 2016.
- [38] Pelkonen O, Korpi ER. Psykykenlääkkeet. Teoksessa Pelkonen O et al. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim. 2014.
- [39] Dauphinot V ym. Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: an elderly inpatient, multicenter cohort. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Oct;34(5):565-70. PubMed ID: 25133790
- [40] Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Jan;23 Suppl 1:15-26. PubMed ID: 18098217
- [41] Pisani F ym. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Safety* 2002;25(2):91-110. PubMed ID: 11888352
- [42] Scheinin M, Korpi ER, Pesonen U. Keskushermoston välittäjäaineet ja reseptorit. Teoksessa Pelkonen O et al. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim. 2014.
- [43] Lichtenberger LM ym. Suppression of contractile activity in the small intestine by indomethacin and omeprazole. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 May 1; 308(9): G785–G793. PubMed ID: 25721304
- [44] Rinne J, Scheinin M. Alzheimerintauti. Teoksessa Pelkonen O et al. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim. 2014.
- [45] Lehtimäki L, Saano V, Moilanen E. Hengityselimistöön vaikuttavat lääkeaineet. Teoksessa Pelkonen O et al. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim. 2014.
- [46] Ruskoaho H. Sepelvaltimotautilääkkeet. Teoksessa Pelkonen O et al. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia 4. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim. 2014.