

Lk Kimmo Nikula

Iäkkäiden polyfarmasia ennen ja nyt

Kliininen laitos, geriatria

Lääketieteellinen tiedekunta

Turun yliopisto

Kevätlukukausi 2019

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO

1.1 Yleistä polyfarmasiasta

1.2 Ikääntymiseen liittyvät fysiologiset muutokset

2 POLYFARMASIA

2.1 Polyfarmasian iäkkäille aiheuttamat riskit

2.2 Keinoja polyfarmasian vähentämiseen

2.3 Alilääkitys

3 TUTKIMUSTULOKSET

3.1 Tutkimusmenetelmät

3.2 Tutkimustulokset

3.3 Pohdinta

LÄHTEET

1 JOHDANTO

1.1 Yleistä polyfarmasiasta

Polyfarmasialle eli monilääkitykselle on kirjallisuudessa useita erilaisia määritelmiä (1). Usein polyfarmasialla tarkoitetaan vähintään viiden reseptilääkkeen yhtäaikaista käyttöä. Tällöin polyfarmasia voi olla myös perusteltua erityisesti monisairailta potilailta, joiden sairauksien asianmukainen hoito vaatii useaa eri lääkettä (2). Toisaalta polyfarmasialla voidaan tarkoittaa tarpeettoman usean lääkkeen yhtäaikaista käyttöä, jolloin polyfarmasia ei ole määritelmällisesti koskaan perusteltua (1).

Vanhusten määrä väestössä on kasvanut viime vuosikymmenten ajan ja elinajanodotteen edelleen pidentyessä kehityssuunta tulee jatkossakin olemaan samansuuntainen. Iäkkäiden sairastavuus on myös muuta väestöä suurempaa, minkä vuoksi iäkkäät käyttävät muita enemmän lääkkeitä. (3, 4). Iäkkäillä on siten muita suurempi riski altistua polyfarmasialle. Vuonna 2018 tehdyn FIMEAn tutkimuksen mukaan vuonna 2017 yli 75-vuotiaista 11,3 % käytti kymmentä tai useampaa lääkeainetta. (5.)

Lääkkeiden käyttö sekä koko väestössä että erityisesti iäkkäässä populaatiossa on Suomessa kasvanut viime vuosikymmenten aikana (4). Vuonna 2006 julkaistussa Kuopio 75+ -kohorttitutkimuksessa yli 75-vuotiaan kohortin keskuudessa polyfarmasia yleistyi (54 % – 67 %), kohortin käyttämien lääkkeiden keskiarvo nousi (6,3–7,5) ja yli kymmentä lääkettä käyttävien määrä lisääntyi (19 % – 28 %). Polyfarmasia yhdessä ikääntymiseen liittyvien fysiologisten muutosten kanssa altistaa vanhuksia lääkkeiden haitallisille sivu- ja yhteisvaikutuksille. (6.)

Iäkkäät potilaat on usein rajattu lääkeainetutkimusten ulkopuolelle, minkä vuoksi lääkeaineiden soveltuvuudesta vanhuksille on tutkimusten määrään suhteutettuna vähän tietoa. Lääkeaineiden soveltuvuudesta vanhuksille on luotu kansainvälisiä suosituksia, jotka perustuvat pääasiassa retrospektiiviseen tiedonkeruuseen ja vanhustenhoitoon perehtyneiden asiantuntijaneelien kliiniseen kokemukseen. Näistä suosituksista kerrotaan lisää kappaleessa 4. (7.)

Tutkimuksessani tarkastelen kotona asuvien 70-vuotiaiden turkulaispotilaiden lääkehoitojen kehittymistä vuodesta 1991 vuoteen 2011. 1920-syntyneen kohortin aineisto (n = 1033) on kerätty vuonna 1991 ja 1940-syntyneen kohortin aineisto (n = 974) vastaavasti vuonna 2011. Tutkimuksessa tarkastellaan käytössä olevien lääkkeiden lukumäärän kehitystä ja muutoksia tiettyjen lääkeaineryhmien käytössä. Tutkittuja lääkeaineryhmiä olivat beetasalpaajat, nitrovalmisteet, kalsiumsalpaajat, ATR-salpaajat/ACE-estäjät, dipyridamoli, ASA, diureetit, digoksiini ja muut verenpainelääkkeet.

1.2 Ikääntymiseen liittyvät fysiologiset muutokset

Lääkkeiden käyttäytyminen elimistössä voidaan jakaa farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan. Farmakokinetiikka käsittelee lääkeaineen vaiheita elimistössä. Farmakokinetiikan osa-alueita ovat lääkeaineen imeytyminen, jakautuminen, aineenvaihdunta ja erityis. Farmakodynamiikka eli lääkkeenvaikutusoppi käsittelee lääkeaineen vaikutuksia elimistössä. Farmakodynamiikan tarkkoja mekanismeja ja syitä yksilöjenvälisiin eroihin tunnetaan farmakokinetiikkaa huonommin. (8.)

Ikääntymiseen liittyy merkittäviä fysiologisia muutoksia kehossa (9). Kudoksissa vesipitoisuus vähenee ja suhteellinen rasvapitoisuus taas lisääntyy. Normaaliin ikääntymiseen liittyy myös elinten suorituskyvyn heikkenemistä, mikä heijastuu muutoksina lääkkeiden farmakokinetiikassa ja -dynamiikassa elimistössä. (3.) Vanhuksilla kehon säätelyjärjestelmämekanismien kapasiteetti laskee, mikä lisää altistumista lääkeaineiden haittavaikutuksille (7).

Lääkeaineiden imeytyminen ruoansulatuskanavasta voi olla iäkkäillä, erityisesti vuodepotilailla, hidastunutta vaimentuneen peristaltiikan vuoksi. Suoliston imeyttävä pinta-ala ja verenkierto vähenevät, mikä hidastaa lääkkeiden imeytymistä. Hypoklorhydrya eli mahalaukun vähähappoisuus hidastaa happamien lääkeaineiden ja nopeuttaa emäksisten lääkeaineiden imeytymistä. (3.)

Vanhuksilla, erityisesti sairailta, verenkierron albumiinipitoisuus on madaltunut ikääntymiseen liittyvien fysiologisten muutosten vuoksi. Useat lääkeaineet, mm. fenytoiini ja varfariini, sitoutuvat albumiiniin, joten hypoalbuminemisessa tilassa albumiiniin

voimakkaasti sitoutuvien lääkeaineiden vapaan aktiivisen muodon määrä veressä on oletettua suurempi. Muutokset vaikeuttavat lääkeaineiden pitoisuuksien määrittystä ja voivat myös aiheuttaa muutoksia lääkkeiden vaikutusprofiileissa. (3.)

Ikääntyessä kehon koostumuksessa tapahtuu farmakokinetiikan kannalta merkittäviä muutoksia. Kehon suhteellinen rasvapitoisuus lisääntyy suhteellisen vesipitoisuuden vähentyessä. Tällöin rasvaliukoisten lääkeaineiden, mm. lidokaiinin ja diatsepaamin, jakaantumistilavuus suurenee, mikä pidentää lääkeaineen puoliintumisaikaa. (3.)

Maksan ja munuaisten kautta tapahtuu valtaosa lääkeaineiden metaboliasta ja erittymisestä. Elinten ikääntymiseen liittyvien fysiologisten muutosten vaikutus lääkeaineiden farmakokinetiikkaan ja -dynamiikkaan on lääkeainekohtaista. Maksan kautta tapahtuva hepaattinen lääkeainemetabolia on vanhuksilla hidastunut 10–50 % nuoriin aikuisiin verrattuna. Maksan heikentynyt toimintakyky heijastuu ensikierron metabolian hidastumisena ja heikentyneenä konjugoitumiskykyä. Lääkeaineen konjugointi mahdollistaa erityksen sappeen tai virtsaan, joten konjugoitumiskyvyn heikentyminen hidastaa lääkeaineen erittymistä elimistöstä. Munuaisten toimintakyky laskee ikääntymisen myötä arviolta 1 %:n vuodessa 30 ikävuoden jälkeen, mikä edelleen johtaa lääkeaineiden hidastuneeseen erittymiseen. (3.)

Steady-state-taso tarkoittaa farmakodynamiikassa pistettä, jossa lääkeaineen saanti- ja eliminaationopeus ovat yhtä suuret. Tällöin lääkeaineen konsentraatio pysyy vakaana. Lääkkeen puoliintumisaika tarkoittaa aikaa, jossa lääkeaineen määrä elimistössä vähenee puoleen aineenvaihdunnan ja erittymisen vuoksi. Aiemmissä kappaleissa kuvailtujen muutosten vuoksi lääkeaineiden puoliintumisajat ovat vanhuksilla yleensä normaalia pidemmät, minkä vuoksi steady-state-taso saavutetaan myöhemmin kuin nuorilla potilailla. Steady-state-pitoisuus saavutetaan yleensä noin 3-5 puoliintumisajan jälkeen, mikä tarkoittaa esimerkiksi diatsepaamin kohdalla vanhuksilla useita viikkoja. Puoliintumisajan pidentyminen voi aiheuttaa lääkeaineen kertymistä, jolloin lääkeaineen haittavaikutukset voivat ilmetä odottamattoman myöhään ja toisaalta jatkua jonkin aikaa lääkeaineen tauottamisen jälkeen. (3.)

Ikääntymisen myötä myös lääkeaineiden vaikutusmekanismeissa tapahtuu muutoksia, minkä vuoksi sama lääkeainekonsentraatio vaikuttaa iäkkäällä eri tavoin nuorempiin potilaisiin

verrattuna. Vaste-eroa selittävät muun muassa muuntunut reseptorisensitiivisyys ja latenttien sairauksien aiheuttamat muutokset lääkeaineiden farmakodynamiikassa. Muutosten suunta ja suuruus on lääkeryhmäkohtaista. Esimerkiksi bentsodiatsepiinit ja opioidit vaikuttavat vanhuksilla nuorempia potilaita voimakkaammin, kun taas beetasalpaajien verenpainetta alentava vaikutus on vanhuksilla heikompi. (3.)

2 POLYFARMASIA

2.1 Polyfarmasian iäkkäille aiheuttamat riskit

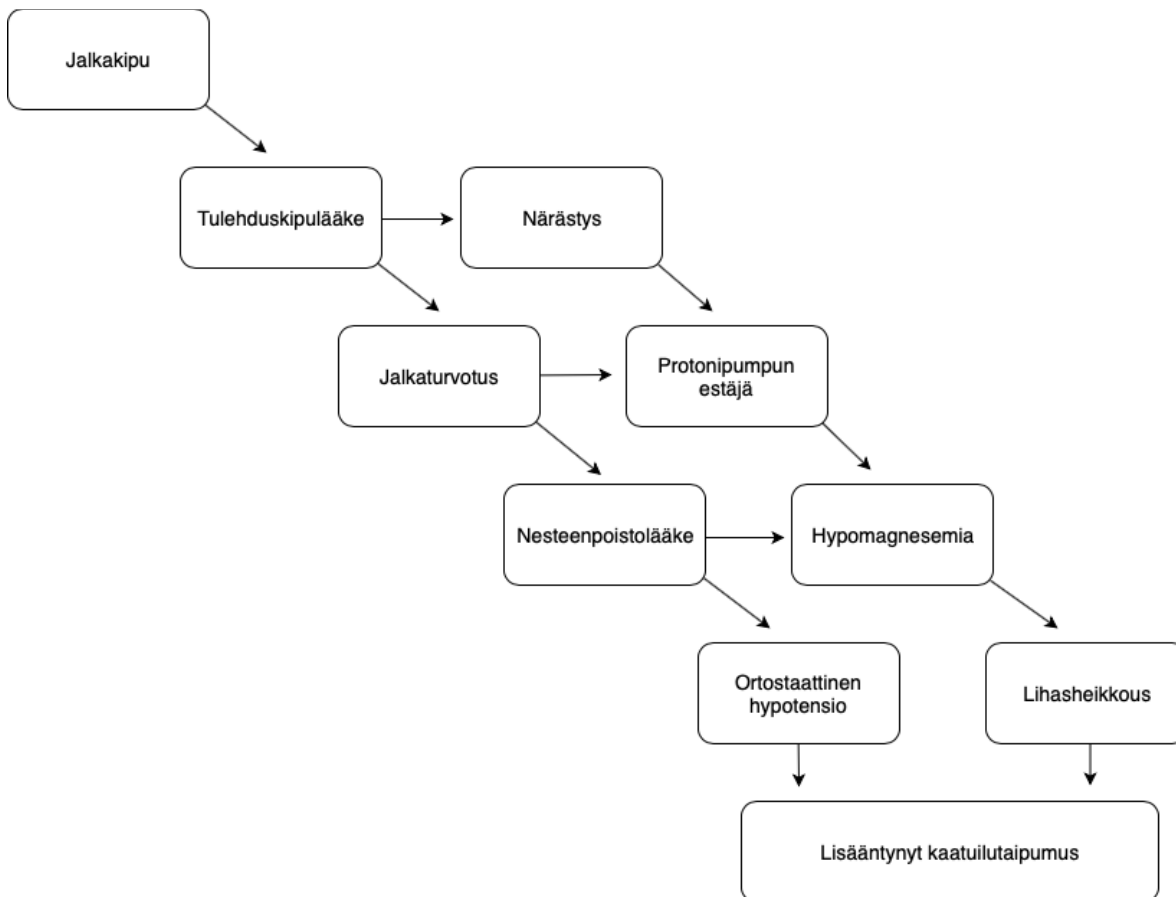
Iäkkäiden lääkehoidon tavoitteena on lisätä toimintakykyisten elinvuosien määrää, ylläpitää tai parantaa toimintakykyä ja/tai lievittää oireita. Asianmukaisessa lääkehoidossa hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin mahdolliset haitat (7). Pelkkä korkea ikä ei ole este aktiiviselle hoidolle. Iäkkäät potilaat ovat heterogeeninen ryhmä, joiden hoidon tavoitteet tulee iän sijaan suhteuttaa toimintakykyyn. 80-vuotiaillekin aloitettu verenpainetaudin lääkitys ja systolisen verenpainetason lasku alle arvon 150 mmHg vähentää sydämen vajaatoimintaa ja kokonaiskuolleisuutta. (10.)

Luvussa 1.2 kuvatut ikääntymiseen liittyvät muutokset ja monilääkitys tekevät vanhuksista muita alttiimpia lääkkeiden haitta- ja yhteisvaikutuksille. (7.) Haittavaikutusten riski korreloi käytössä olevien lääkkeiden lukumäärän kanssa (3). Kuopio 75+ -tutkimuksessa polyfarmasialle altistavia riskitekijöitä olivat korkea ikä, naissukupuoli, laitoshoido ja monisairastavuus eli multimorbiditeetti (6). Multimorbiditeetin lisäksi tietyt krooniset sairaudet, kuten diabetes, verenpainetauti, sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta, keuhkohtaumatauti ja krooninen munuaisten vajaatoiminta, ovat itsenäisiä polyfarmasian riskitekijöitä (11).

Polyfarmasialla on todettu yhteys vanhusten lisääntyneisiin päivystyskäynteihin, sairaalajaksoihin ja kuolemiin (12). Pitkään jatkunut polyfarmasia on itsenäinen riskitekijä vanhusten heikentyneelle kognitiiviselle, fyysiselle ja emotionaaliselle kapasiteetille (13). Polyfarmasia myös heikentää suoliston mikrobiflooran biodiversiteettiä, millä voi olla vaikutuksia muun muassa potilaan kognitioon, kivun aistimukseen ja psyykeen (14, 15).

Kaatumiset ovat iäkkäämmillä potilailla merkittävä ongelma. Arviolta puolet yli 65-vuotiaista potilaista kaatuu vuosittain, mikä aiheuttaa merkittäviä kustannuksia yksilölle ja terveydenhuollolle. Polyfarmasian on todettu lisäävän kaatumisriskiä. (14, 16). Geriatrisissa avohoidon potilaissa kaatumisriski nousi 14 % yhden kokonaislääkitykseen lisätyn säännöllisesti käytettävän lääkkeen myötä. Erityisen suuren riskin lääkeaineryhmiin (fall-risk-increasing-drugs, FRIDD) kuuluvat muun muassa pääasiassa keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, tulehduskipulääkkeet, Alzheimerin taudin lääkkeet, kalsiuminestäjät, diureetit, beetasalpaajat, digoksiini ja hypoglykemialle altistavat lääkkeet. (17).

Useiden lääkkeiden samanaikaisen käytön tiedetään lisäävän riskiä lääkkeiden haitta- ja yhteisvaikutuksille. Monilääkityn potilaan uusien oireiden taustalla saattaakin tautiperäisen syyn sijaan olla lääkkeiden aiheuttama haittavaikutus. Pahimmillaan haittavaikutusperäisten oireiden hoitaminen lääkkeillä voi johtaa lääkitsemiskaskadiin (engl. prescribing cascade), jolloin uuden lääkkeen sivuvaikutuksena ilmenevään oireeseen aloitetaan uusi lääke, joka voi kokonaislääkitykseen lisättynä aiheuttaa taas uusia oireita. Tilanne voi johtaa haittavaikutusten noidankehään, jonka purkaminen on hidasta ja vaivalloista. (18).



Esimerkki lääkitsemiskaskadista. Jalkakipuun määrätty tulehduskipulääke aloitti lääkitsemiskaskadin, jonka lopuksi potilaalle on aloitettu alkutilanteeseen nähden kolme uutta lääkettä. Lääkitsemiskaskadin myötä potilas saa 5 uutta oiretta ja riski kaatumiseen nousee.

Kuva 1. Lääkitsemiskaskadi. Yllä oleva esimerkki lääkitsemiskaskadista on mukailtu alkuperäistutkimuksesta Classic Challenges and Emerging Approaches to Medication Therapy in Older Adults (Alagiakrishnan, Mah and Padwal, 2018).

2.2 Keinoja polyfarmasian vähentämiseen

Luvuissa 1 ja 2 on kuvattu, miten lääkkeiden käyttö ja polyfarmasia on yleistynyt viime vuosikymmenten aikana erityisesti iäkkäämmässä ikäryhmässä. Iäkkäämillä myös sairastavuus ja alttius lääkkeiden haitta- ja yhteisvaikutuksille on muuta väestöä korkeampi. Iäkkäiden lääkehoidon mahdollisten haittojen ja riskien arviointiin on kehitetty erilaisia suosituksia, joiden avulla lääkäri tai muu hoitovastuussa oleva henkilö voi arvioida lääkityksen hyöty-haittasuhdetta.

Tunnetuin tällaisista suosituksista on alun perin vuonna 1991 luodut Beers-kriteerit (Beers Criteria, Beers List), jota on sittemmin päivitetty useita kertoja. Asiantuntijapaneeli loi kriteerit Delfoi-menetelmällä yhdistelemällä tutkimusnäyttöä ja asiantuntijalausuntoja. Kriteerit on tarkoitettu terveydenalan ammattilaisille ohjenuoriksi, joita hyödyntämällä voi purkaa iäkkäiden mahdollisesti turhia tai haitallisia lääkityksiä, pienentää polyfarmasian riskiä ja välttää lääkkeiden haitallisia yhteis- tai sivuvaikutuksia. (19).

Nykyisessä muodossaan Beersin kriteerit sisältävät listan vanhuksille mahdollisesti sopimattomista lääkkeistä (Potentially Inappropriate Medication, PIM), lääkkeiden välisistä interaktioista ja lääkkeistä, joiden käyttöä tai annostusta tulisi suhteuttaa potilaan munuaistoimintaan. Beersin kriteerejä voi soveltaa kaikkiin vanhuksiin lukuun ottamatta vanhuksia, jotka ovat saatto- tai palliatiivisessa hoidossa. PIM-lääkkeiden käytön on todettu olevan yhteydessä huonomman terveydentilan, sekavuuden, kaatuilun ja lisääntyneen kuolleisuuden kanssa. (20).

Suomessa lääkehoidon kehittämiskeskus ROHDOn vuonna 2010 luoma ja lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus FIMEAn ylläpitämä Lääke75+-tietokanta sisältää tietoa yli 500 lääkeaineen tai lääkeaineyhdistelmien käytöstä vanhuksilla. Työryhmä keräsi reseptikeskuksesta tietoa lääkkeistä, joista vähintään 500 iäkästä potilasta oli saanut korvauksia vuoden aikana. Lääkeaineiden sopivuutta vanhuksille arvioitiin useiden eri suositusten, oppikirjojen ja tietokantojen avulla. Apuna käytettiin muun muassa Beersin kriteeristöä ja Terveysportista löytyvää RenBase-järjestelmää, joka sisältää lääkeainekohtaiset suositukset munuaisten vajaatoiminnan eri asteilla. (21).

Lääke75+-tietokannassa jokaisesta tietokannan lääkeaineesta on annettu A-D-luokan suositus käytöstä vanhuksella. A-luokan lääkeaineet sopivat iäkkäille nuorempien potilaiden tapaan, eikä ikääntymiseen liittyvät muutokset oletettavasti aiheuta merkittäviä muutoksia lääkkeen vaikutusprofiilissa. D-luokan lääkeaineiden käyttöä on vältettävä iäkkäillä, koska ikääntymismuutosten vuoksi riski haitalliseen tai vaaralliseen sivuvaikutukseen on merkittävästi suurentunut. Lääkeaineiden tietolaatikkoihin on sisällytetty lyhyt perustelu, miksi lääkeaine ei sovi vanhukselle ja käyttöä tulisi välttää tai annosta muuttaa.

Iäkkäiden lääkitysten järjestelmällinen arviointi on tärkeää. Tällöin voidaan tunnistaa ne lääkitykset, jotka ovat potilaalle mahdollisesti haitallisia tai joista saatava oletettu hyöty on

pienempi kuin odotettavissa olevat haitat. Tällaisten lääkitysten purkaminen on keino vähentää polyfarmasiasta aiheutuvia riskejä. Lääkityksen purkamisen tulee aina olla tarkasti valvottua. Mahdollisesti haitallisten lääkitysten tunnistamisessa voi hyödyntää Beersin kriteeristön tai Lääke75+-kaltaisia suosituksia. (22).

2.3 Alilääkitys

Polyfarmasian ja iäkkäille sopimattomien lääkkeiden käytön lisäksi alilääkitys on merkittävä ongelma iäkkäiden lääkehoidossa (23). Muun muassa eteisvärinän ja masennuksen hoidossa käytettäviä lääkkeitä määrätään usein liian pienellä annoksella iäkkäille. Myös rokotteita käytetään iäkkäillä tutkimusnäyttöön nähden liian vähän. (8.) Alilääkitys määritellään lääkitysindikaatiot ja potilaskohtaiset muuttujat huomioiden vajavaiseksi tai puutteelliseksi lääkitykseksi (24).

Tyypillisiä liian niukasti käytettyjä lääkeaineryhmiä ovat kolesterolilääkkeet, rautalääkkeet, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet, keuhkoputkia avaavat lääkkeet, kipulääkkeet, kaliumlisät ja laksatiivit. Alilääkityksen tunnistaminen vaatii perehtymistä potilaan sairaushistoriaan, pitkäaikaissairauksiin ja ajankohtaiseen lääkelistaan. (25.)

Alilääkityksen vaikutuksista iäkkäiden potilaiden terveydentilaan on vielä niukasti tutkimuksia. Alihoidettuna verenpainetaudin tai masennuksen kaltaiset tilat todennäköisesti kuitenkin heikentävät elämänlaatua ja lisäävät kuolleisuutta. Vuonna 1981 julkaistussa tutkimuksessa todettiin iäkkäiden lääkityksiin liittyvistä sairaalakäynneistä 19 % liittyvän puutteelliseen tai vajavaiseen lääkitykseen (26). Sydäninfarktin sairastaneilla iäkkäillä beetasalpaajien vajavaisen käytön on todettu lisäävän kuolleisuutta (10).

3 TUTKIMUSTULOKSET

3.1 Tutkimusmenetelmät

Hyödynnän tutkimuksessani vuonna 1990 alkaneen Turun Vanhustutkimuksen (TUVA) vuosina 1991 ja 2011 kerättyjä aineistoja. TUVA-tutkimuksen tarkoituksena on ollut kartoittaa hyvään vanhuuteen assosioitavia tekijöitä. Käsittelen tutkimuksessani kahta

TUVA-tutkimukseen kuuluvaa kohorttia: vuonna 1991 kerättyä TUVA-aineistoa (n=1033) sekä vuonna 2011 kerättyä UTUVA-aineistoa (n=974). Aineistoissa käsitellään tutkimushetkellä 70-vuotiaita turkulaisia kotona asuvia vanhuksia.

Tutkimukseni tavoitteena on vertailla kokonaislääkemäärien sekä valikoitujen lääkeaineryhmien käytön kehitystä iäkkäillä TUVA- ja UTUVA-aineistojen välillä. TUVA-aineistoon on sisällytetty vain käytössä olleiden lääkkeiden kauppanimet ilman tietoa annostuksesta, käytön säännöllisyydestä tai käyttöaiheesta. UTUVA-aineisto sisältää lääkeaineen nimen lisäksi myös edellä mainitut lisätiedot. Aineistojen yhdenvertaistamisen vuoksi ei näitä lisätietoja sisällytetä tutkimukseen.

Kävin manuaalisesti läpi molempien aineistojen potilaiden lääkelistat ja taulukoin sekä kokonaislääkemäärät että valikoitujen lääkeaineryhmien käytön. Edellä mainittuja lääkeaineryhmiä ovat beetasalpaajat, nitrovalmisteet, kalsiumsalpaajat, AT-reseptorin salpaajat/ACE-estäjät, dipyridamoli, ASA, diureetit, digoksiini ja muut verenpainetaudin lääkkeet, kuten pratsosiini, dihydrasalatsiini ja klonidiini. Muodostin tutkituista lääkeaineryhmistä taulukot, joka sisältävät erilaiset 2–4 lääkeaineen kombinaatiot kyseisistä lääkeaineista.

3.2 Tutkimustulokset

Tutkimuksen tuloksista käy ilmi lääkeainemäärien lisääntyneen 20 vuoden aikana. Taulukosta 1 voidaan havaita tutkittavina olleiden 70-vuotiaiden käyttäneen keskimäärin enemmän lääkkeitä vuonna 2011 kuin vuonna 1991. UTUVA-aineistossa tutkittavat käyttivät keskimäärin 4,7 lääkettä ja TUVA-aineistossa 2,2 lääkettä. Yli yhdeksän lääkkeen käyttäjiä ei ollut TUVA-aineistossa lainkaan, kun UTUVA-aineistossa heitä oli 88.

Taulukko 1. Potilaiden käyttämien lääkitysten lukumäärät.

Lääkkeiden lukumäärä	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13+
Vuonna 1991	331	157	154	121	96	58	46	53	12	5	-	-	-	-
Vuonna 2011	104	95	109	115	120	106	89	55	48	45	24	25	36	3

Taulukossa 2 on ilmoitettu tutkittujen lääkeaineryhmien käyttö 100 potilasta kohti. Selkeästi eniten yleistyivät ATR-salpaajat/ACE-estäjät, joiden käyttö lisääntyi 23 %. ASA:n käyttö lisääntyi 10 % ja beetasalpaajien 5,6 %. Erilaisten nitrovalmisteiden käyttö väheni 7,8 %. Taulukossa 3 on tutkittujen lääkeaineryhmien lisäksi ilmoitettu prosentuaalisesti muiden lääkeaineryhmien, mm. diabetes- ja kolesterolilääkkeiden, käyttö eri kohorteissa. Taulukosta voidaan todeta ennustetta parantavien lääkitysten yleistyneen merkittävästi: kolesterolia alentavan lääkityksen käyttö lisääntyi 35 %, verenpainetta alentava lääkitys 37 %, verensokeria alentava lääkitys 100 % ja valtimotukoksia ehkäisevä lääkitys 208 %.

Taulukko 2. Tutkittujen lääkeaineryhmien käyttö 100 potilasta kohden.

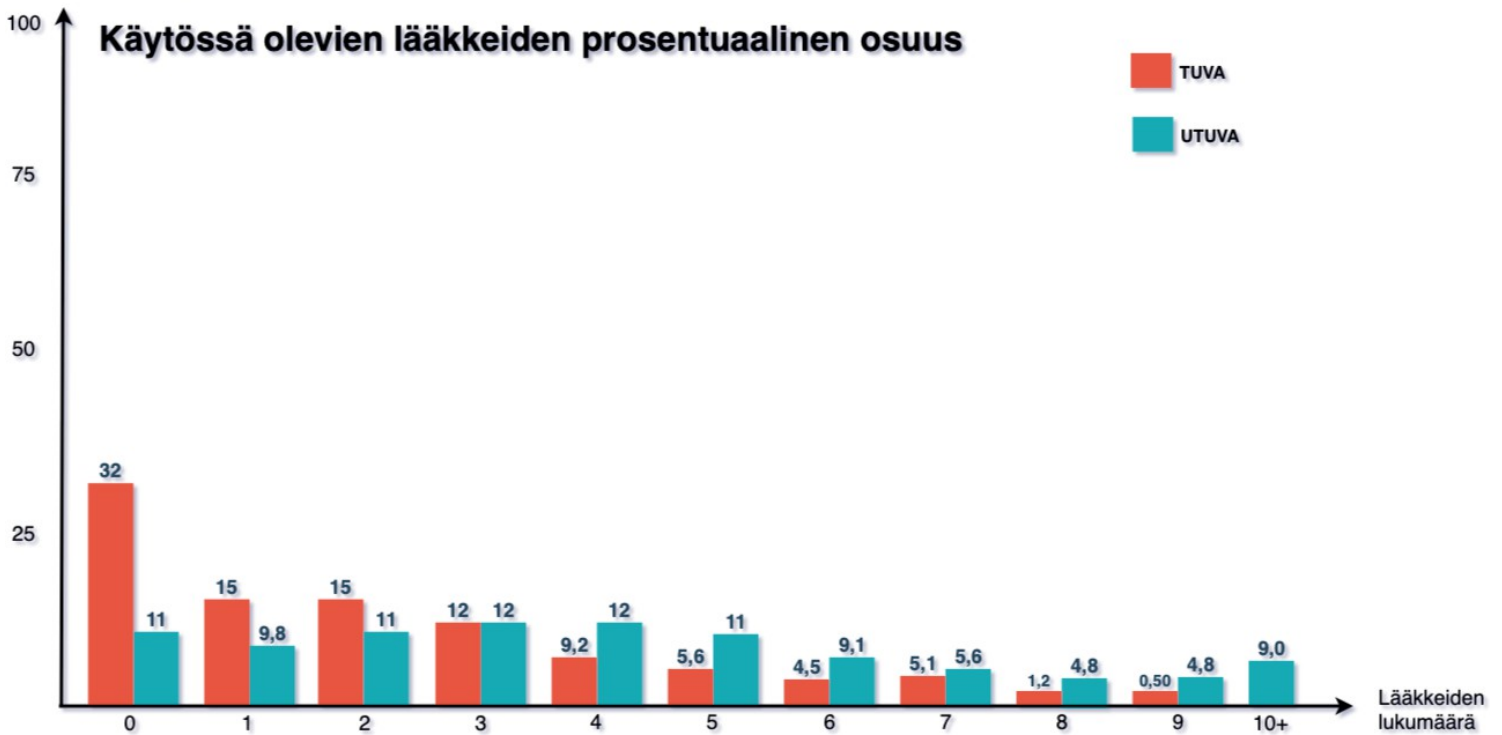
Lääkeaine	TUVA (käyttäjiä/100)	UTUVA (käyttäjiä/100)	Muutos %
Beetasalpaaja	17,4	23,0	+5,6
Nitro	9,61	1,86	-7,8
Ca-salpaaja	6,31	9,48	+3,2
ATRb/ACEi	1,55	24,7	+23
ASA	11,2	21,2	+10
Diureetti	14,9	14,1	-0,80
Digoksiini	5,92	1,34	-4,6
Muut RR-lääkkeet	1,26	0,10	-1,2

Taulukko 3. Tutkittavien käyttämät lääkkeet.

Lääkitys, n (%)	TUVA	UTUVA	Muutos (%)	P-arvo
Käyttää lääkkeitä	706 (68)	886 (92)	+35	< 0,001
Kolesterolia alentavat lääkkeet	10 (1)	329 (36)	+35	< 0,001
Verenpainetaudin lääkkeet	420 (41)	534 (56)	+37	< 0,001
ACE-estäjä/ATR-salpaaja	35 (3)	347 (36)	+11	< 0,001
Verensokeria alentavat lääkkeet	69 (7)	131 (14)	+100	< 0,001
Valtimotukosten ehkäisy-lääkkeet	184 (12)	358 (37)	+208	< 0,001
Tulehduskipulääkkeet	116 (11)	118 (12)	+9,1	0,49

Kuvaajassa 2 on esitetty käytettyjen lääkeainemäärien prosentuaalinen osuus koko kohortista. UTUVA-aineistossa on viiden tai useamman lääkkeen käyttäjiä 40 %, kun TUVA-aineistossa heitä on 17 %.

Osuus kohortista %



Kuva 2. Lääkkeiden määrä ja lääkkeiden käyttäjien prosentuaalinen osuus

Taulukossa 4 on esitetty tutkittavien henkilöiden taustatiedot vuosina 1991 ja 2011. Elämäntapoihin liittyvistä tottumuksista alkoholinkäytön ja tupakoinnin voidaan todeta lisääntyneen vuodesta 1991 vuoteen 2011: vähintään yhden alkoholiannoksen viikossa käyttö lisääntyi 150 % ja tutkimushetkellä tupakoivien määrä 9,1 %. Terveystilassa nähtiin kuitenkin yleisesti paranemista sekä subjektiivisesti että objektiivisesti mitattuna.

Itse arvioituna oman terveydentilansa koki hyväksi tai erinomaiseksi 19 % enemmän UTUVA-aineistossa kuin TUVA-aineistossa. Keskimääräinen painoindeksi nousi lievästi 4,5 %.

Kognitiivista suoriutumista mittaavan MMSE:n (mini-mental state examination) tulokset nousivat keskimäärin 3,7 %. Systolinen verenpaine laski keskimäärin 6,5 % ja diastolinen 1,1 %. Huomionarvoista on myös, että UTUVA-aineistossa mitattiin alle 150 mmHg systolisia paineita 78 % enemmän ja alle 90 mmHg diastolisia paineita 32 % enemmän kuin TUVA-aineistossa. Rasva-arvoissa nähtiin myös merkittävää paranemista: kokonaiskolesteroli laski 15 % ja LDL-kolesteroli 27 %, HDL-kolesteroli nousi 21 % ja triglyseridit laskivat 7 %. Verensokeri nousi keskimäärin 18 %.

Taulukko 4. Tutkittujen henkilöiden taustatiedot.

		TUVA	UTUVA	Muutos (%)	P-arvo
Väestötilastot	Tutkittavia, n	1032	956	-7,3	
	Naisia, n (%)	665 (64)	570 (59)	-7,8	0,03
Tupakointi, n (%)					0,82
	Ei koskaan n	583 (57)	529 (56)	-1,7	
	Lopettanut	324 (32)	309 (32)	0	
	Polttaa edelleen	116 (11)	113 (12)	+9,1	
Alkoholin käyttö, n (%)					< 0,001
	Ei lainkaan	391 (38)	163 (17)	-55	
	< 1 annos viikossa	505 (50)	504 (53)	+6	
	≥ 1 annosta viikossa	121 (12)	286 (30)	+150	
Terveydentila	Itse arvioituna hyvä tai erinomainen (%)	747 (74)	841 (88)	+19	
	BMI, kg/m ² (± SD)	26.5 (4.0)	27.7 (4.7)	+4,5	< 0,001
	MMSE (± SD)	27 (2.5)	28 (2.0)	+3,7	< 0,001
	Verenpaine, mmHG (± SD)				
	Systolinen	155 (21)	145 (16)	-6,5	< 0,001
	Diastolinen	85 (10)	84 (9)	-1,1	0,006
	Systolinen < 140 (%)	18	32	+78	< 0,001
	Systolinen < 150 (%)	34	67	+97	< 0,001
	Diastolinen < 90 (%)	57	75	+32	< 0,001
	Rasva-arvot, mmol/l (± SD)				
	Kokonaiskolesteroli	6.1 (1.2)	5.2 (1.0)	-15	< 0,001
	HDL-kolesteroli	1.4 (0.4)	1.7 (0.5)	+21	< 0,001
	LDL-kolesteroli	4.1 (1.0)	3.0 (0.9)	-27	< 0,001
	Triglyseridit	1.4 (0.8)	1.3 ((0.6)	-7	< 0,001
	Verensokeri, mmol/l (± SD)	5.1 (1.2)	6.0 (0.9)	+18	< 0,001

Taulukossa 5 on kuvattu tutkittavien munuaisten toimintakykyä glomerulusten laskennallisella suodatusnopeudella (eGFR) ja fyysistä suorituskkyä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla käytettävällä NYHA-luokituksella (New York Heart Association Classification). Taulukossa esitetään myös tutkittavilla todettujen tiettyjen sairauksien esiintyvyydet. Diabeteksen ja verenpainetaudin esiintyvyyden kasvu selittyy osin alentuneilla hoitodikaatioilla. UTUVA-aineistossa on TUVA-aineistoon verrattuna alemmat rajat diabeteksen ja verenpainetaudin hoitojen aloittamiselle.

Tutkittavien munuaisten toimintakyky on vuonna 2011 keskimäärin parempi kuin vuonna 1991: yli 90 ml/min GFR-arvoja on 18 prosenttiyksikköä enemmän UTUVA-aineistossa. Kohtalaista (GFR = 30–59) ja vaikeaa (GFR = 15–29) munuaisten vajaatoimintaa on TUVA-aineistossa merkittävästi enemmän.

Myös tutkittavien NYHA-luokituksella mitattu fyysinen suorituskyky parani ikäkohorttien: vain vähän oireilevaa NYHA 0 -luokkaa oli 45 % enemmän UTUVA-aineistossa ja voimakkaammin oireilevaa NYHA 2–4 -luokkaa selkeästi enemmän TUVA-aineistossa.

Kyselyyn sisällytetyistä todetuista sairauksista ainoastaan verenpainetaudin (+47 %) ja diabeteksen (+7,1 %) esiintyvyys kasvoi. Eniten laski kroonisen sydämen vajaatoiminnan (-82 %), ASO-taudin (-78 %), sepelvaltimotaudin (-56 %) ja dyslipidemioiden (-48 %) esiintyvyys.

Taulukko 5. Tutkittavien munuaisten toimintakyky, sydämen vajaatoiminnan vaikeusasteet ja todetut sairaudet. Taulukko on mukailtu käsikirjoituksesta ”Prevalence of chronic kidney disease and risk factors – A comparison of two 70-year-old birth cohorts” (Wuorela ym. 2019)

	TUVA	UTUVA	Muutos (%)	P-arvo
Munuaisten toimintakyky, eGFR, ml/min/1,73 m² (%), n (%)				
eGFR > 90	1 (0)	116 (18)		
eGFR 60–89	446 (47)	663 (72)	+53	
eGFR 45–59	418 (44)	80 (9)	-80	
eGFR 30–44	78 (8)	13 (1)	-88	
eGFR 15–29	11(1)	1 (0)		
eGFR < 15	1 (0)	1 (0)		
Kardiorespiratorinen kunto, n (%)				
NYHA 0	553 (53)	715 (77)	+45	
NYHA 1	173 (17)	86 (9)	-47	
NYHA 2	221 (22)	107 (12)	-45	
NYHA 3	55 (6)	15 (2)	-67	
NYHA 4	18 (2)	2 (0)		
Todetut sairaudet				
Sepelvaltimotauti	257 (25)	104 (11)	-56	< 0,001
Sairastettu sydäninfarkti	103 (10)	56 (6)	-40	< 0,001
Krooninen sydämen vajaatoiminta	215 (22)	40 (4)	-82	< 0,001
Sairastettu aivoinfarkti/TIA	94 (10)	86 (9)	-10	0,7
ASO-tauti	93 (9)	18 (2)	-78	< 0,001
Diabetes	140 (14)	146 (15)	+7,1	0,3
Verenpainetauti	345 (34)	497 (50)	+47	< 0.001
Dyslipidemia (LDL > 3,0)	794 (86)	413 (45)	-48	< 0.001

3.3 Pohdinta

Edellä esitettyjen tulosten valossa pelkästään lääkkeiden määrään perustuvan polyfarmasian voidaan todeta yleistyneen vuodesta 1991 vuoteen 2011. Vuonna 2011 tutkittujen käyttämien lääkkeiden keskiarvo on 114 % suurempi kuin vuonna 1991 (2.2–4.7). Vuonna 1991

vähintään viittä lääkettä käytti 16,9 % tutkimuskohortista ja vuonna 2011 vastaava luku on 39,5 %. Tämän määritelmän mukainen polyfarmasia lisääntyi 134 %.

Tutkituista lääkeaineryhmistä eniten yleistyi ATR-salpaajien/ACE-estäjien käyttö. UTUVA-aineistossa ATR-salpaajia/ACE-estäjiä oli 23 % enemmän. Tätä ilmiötä selittää se, että kyseiset lääkeaineryhmät lanseerattiin markkinoille 90-luvulla, jonka jälkeen niiden käyttö on vakiintunut verenpainetaudin hoidossa kaikissa ikä- ja potilasryhmissä.

Toiseksi eniten yleistyi ASA:n (asetyylisalisyylihappo) käyttö. UTUVA-aineistossa ASA:a käytettiin 10 % enemmän. ASA:a saa edelleen ilman reseptiä, mikä voi osaltaan selittää käytön yleisyyttä. Vuonna 2008 julkaistussa meta-analyysissä pieniannoksisen (50-325) ASA:n todettiin vähentävän vakaata sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden päätetapahtumia (sydäninfarkti, aivohalvaus, sydän- ja verisuoniperäiset kuolemat) merkittävästi (23).

Kolesterolia alentavien lääkitysten, pääasiassa statiinien, käyttö yleistyi merkittävästi ikäkohorttien välillä. Vuonna 1991 kolesterolia alentavaa lääkitystä käytti 1 % tutkittavista, kun vuonna 2011 vastaava luku oli 36 %. Statiinien käyttö lisääntyi täten 35 %.

Vertailtavista lääkeaineryhmistä eniten vähentyi erilaisten nitrovalmisteiden käyttö. UTUVA-aineistossa nitrovalmisteita ilmoitti käyttävänsä 4,6 % vähemmän potilaita kuin TUVVA-aineistossa. Ilmiötä voi selittää sepelvaltimotaudin esiintyvyyden lasku ja tehostuneet hoitosuosituksiset, jotka ovat laskeneet tarvittaessa käytettävän oireenmukaisen lääkityksen tarvetta.

Kun huomioidaan potilaiden tausta- ja sairastavuustiedot, voidaan kuitenkin todeta tutkittavien voinnin parantuneen lisääntyneistä lääkemääristä huolimatta. Vuosien saatossa sairauksien hoito on tehostunut ja oireenmukaisten lääkitysten käyttö vähentynyt ennustetta parantavien lääkitysten määrän lisääntyessä. Statiinien lisääntynyt käyttö on mitä todennäköisimmin alentanut merkittävästi 2011 tutkittujen dyslipidemioiden määrää. Muun muassa verenpainetaudin hoitosuosituksissa on siirrytty monoterapiasta eli yksilääkehoidosta yhdistelmä lääkehoitoon, jolloin hoitoa tehostettaessa yksittäisen lääkkeen annoksen lisäämisen sijaan lääkitykseen lisätään uusi, vaikutustavaltaan erilainen lääke pienellä aloitusannoksella.

Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää puutteellista tietoa lääkitysten tarkemmasta toteutuksesta. TUVA-aineistosta ei käy ilmi, onko kyseessä potilaan säännöllisesti vai tarvittaessa käyttämä lääke tai lääkityksen indikaatiota. Tämä hankaloittaa lääkityksen asianmukaisuuden arvioimista. Koska kyseessä on vertaileva tutkimus, jouduttiin vertailuasetelma luomaan niukimman tietokannan mukaan.

LÄHTEET

1. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey GE 2017: What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics* (17) 1: 230
2. Golchin N., Frank SH., Vince A., Isham L., Meropol SB. 2015: Polypharmacy in the elderly. *J Res Pharm Pract.* (4) 2: 85-8
3. Johnell, K. & Klarin, I. 2007: The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly. *Drug-Safety* (30) 10: 911-918
4. Kinirons M. T., O'Mahony M. S. 2004: Drug metabolism and ageing. *British Journal Of Clinical Pharmacology* (57) 5: 540-544
5. Neuvonen, Backman, Himberg, Huupponen, Keränen, Kivistö 2011: Kliininen farmakologia ja lääkehoito. Kandidaattikustannus Oy, Helsinki
6. Jauhonen M., Jyrkkä J., Koski-Pirilä A. 2018: Lääkkeiden käytön ja kustannusten kehitystä seurataan indikaattorien avulla. *Sic!* (2)
7. Kivelä S., Räihäl. 2007: Iäkkäiden lääkehoito
8. Jyrkkä J., Vartiainen L., Hartikainen S. 2006: Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+Study. *European Journal of Clinical Pharmacology* (62) 2: 151-158
9. Slabaugh S. L., Maio V. 2010: Prevalence and Risk of Polypharmacy among the Elderly in an Outpatient Setting. *Drugs & Aging* (27) 12: 1019-1028

10. Pitkälä K., Strandberg T. 2018: Sairauksien ehkäisy kannattaa vielä vanhanakin. *Duodecim* (134) 11: 1141-1148
11. Ticinesi A., Milani C., Lauretani F., Nouvenne A., Mancabelli L., Lugli G., Turrone F., Duranti S., Mangifesta M., Viappiani A., Ferrario C., Maggio M., Ventura M., Meschi T. 2017: Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Scientific Reports* (7) 1: 11102
12. Varghese D., Koya H. H. 2018: Polypharmacy. *Stat Pearls*
13. Tillisch K. 2014: The effects of gut microbiota on CNS function in humans. *Gut Microbes* (5) 3: 404-410
14. Bennett A., Gnjidic D., Gillett M., Carroll P., Matthews S., Johnell K., Fastbom J., Hilmer S. 2014: Prevalence and Impact of Fall-Risk-Increasing Drugs, Polypharmacy, and Drug–Drug Interactions in Robust Versus Frail Hospitalised Falls Patients: A Prospective Cohort Study. *Drugs & Aging* (31) 3: 225-232
15. Chen Y., Zhu L., Zhou Q. 2014: Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients. Dovepress
16. Guthrie B., Makubate B., Hernandez-Santiago V., Dreischulte T. 2015. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Medicine* (13) 1: 74
17. Alessandro N., Alessandra M., Mauro T., Francesco S., Luca P., Carlotta F., Alfonso I., Maura M., Salvatore C., Giuseppe L., Mannuccio M. 2011: Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: Results from the REPOSI study. *European Journal of Internal Medicine* (22) 6: 597-602
18. Gu Q., Dillon C. F., Burt V. L. 2010: Prescription Drug Use Continues to Increase: U.S. Prescription Drug Data for 2007-2008. *NCHS Data Brief No. 42*, September 2010
19. Beers M., Ouslander J., Rollinger I. 1991: Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Internal Medicine* (9) 151: 1825-1832

20. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. 2015: American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* (63) 11: 2227-2246
21. Jyrkkä J., Ahonen J., Antikainen R., Hartikainen S., Hosia H., Parkkisenniemi-Kinnunen U., Huupponen R. 2017: Lääke75+-tietokanta auttaa vanhusten lääkehoidossa
22. Alagiakrishnan K. 2018: Classic Challenges and Emerging Approaches to Medication Therapy in Older Adults. *Discovery Medicine* (26) 143: 137-146
23. Berger J., Brown D., Becker R. 2008: Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine* (121) 1: 43-49
24. Schepel L., Lehtonen L., Airaksinen M., Ojala R., Ahonen J., Lapatto-Reiniluoto O. 2018: Medication reconciliation and review for older emergency patients requires improvement in Finland. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* (30) 1: 19-31
25. Hanlon J., Schmader K., Ruby C., Weinberger M. 2001: Suboptimal Prescribing in Older Inpatients and Outpatients. *Journal of The American Geriatrics Society* (49) 1: 200-209
26. Bergman U., Wilholm B. 1981: Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *European Journal of Clinical Pharmacology* (20) 3: 193-200