

RAPORTTI

Suom Lääkäril 2023; 78 : e35376 www.laakarilehti.fi/e35376 (Julkaistu 21.2.2023)

EKG-löydökset vaikeuttavat muistisairauden lääkehoitoa

Lähtökohdat Muistisairauslääkkeillä voi olla sydänvaikutuksia. Näitä lääkkeitä määrävien lääkärin käytäntöjä EKG:n tulkinnaissa ei ole juuri tutkittu. Muistisairauslääkityksen aloitukselle vasta-aiheisista EKG-muutoksista ei ole julkaistu kansainvälistä suositusta.

Menetelmät Selvitimme kyselytutkimuksella muistisairauksia hoitavien lääkärin näkemyksiä EKG:n muutoksista, jotka ovat vasta-aiheisia asetyylikoliiniesteraasin estäjien (AKE) aloitukselle tai annosnostolle.

Tulokset Kyselyyn vastasi 157 lääkäriä, joista 71 % oli geriatrian erikoislääkäreitä. Vastanneista 63 % koki EKG-muutosten vaikeuttavan lääkehoitoa vähintään jonkin verran. Vasta-aiheina AKE-lääkkeen aloittamiselle sekä annosnostolle pidettiin yleisimmin II asteen AV-katkosta (90 % ja 85 %) ja sinusbradykardiaa (84 % ja 86 %). Vastauksissa oli suurta vaihtelua. Muistisairauksien hoidon erityispuoleisuus ($p = 0,06$), potilaiden ikä ($p = 0,25$) tai oheissairaudet ($p = 0,07$) eivät vaikuttaneet siihen, tutkittiinko EKG aina ennen AKE-lääkkeen aloitusta vai ei.

Päätelmät Lääkärin AKE-lääkkeille vasta-aiheisina pitämässä EKG-muutoksissa oli suurta vaihtelua. AKE-lääkkeiden määräämisen käytännöistä kaivattaisiin yhtenäisempiä ohjeistuksia. Muistisairauslääkkeisiin liittyviä EKG-muutoksia ja niiden merkitystä tulisi tutkia.

Salla Ranta, Ville Langén, Maria Nuotio, Laura Ekblad

Muistisairauden oireita voidaan lievittää lääkkeillä, joita ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjät (AKE-lääkkeet) donepetsiili, rivastigmiini ja galantamiini sekä NMDA-reseptorin antagonisti memantiini (1). Muistisairauksia parantavia lääkehoitoja ei toistaiseksi ole saatavilla (2), vaikka Yhdysvalloissa onkin hiljattain hyväksytty käyttöön Alzheimerin taudille tyypillisiä beeta-amyloidikertymiä aivoissa vähentävä adekaniumabi (3).

AKE-lääkkeillä on sydämen sykettä hidastava vaikutus, mikä johtuu näiden lääkkeiden parasympaattista stimulaatiota lisäävästä, vagus-hermon kautta välittyvästä vaikutuksesta (4,5). Rekisteritutkimuksissa AKE-lääkkeiden käyttöön näyttää liittyvän 1,5–2,0-kertainen merkittävän bradykardian sekä jopa 2-kertainen pyörtymisen riski (1,6,7). Donepetsiiliin ja galantamiinin käytön yhteydessä on raportoitu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa tapausselostuksissa (6,8,9,10,11). Memantiinin sydänvaikutuksista tiedetään vähän (12).

Muistisairauksien Käypä hoito -suositus (13) ohjaa tekemään osana selvityksiä EKG-tutkimuksen, jos potilaalle harkitaan AKE-lääkityksen aloitusta. Ohjeita siitä, minkälaiset EKG-muutokset ovat vasta-aiheita lääkityksen aloitukselle, ei ole julkaistu kotimaisissa eikä kansainvälisissä hoitosuosituksissa.

AKE-lääkkeillä on sydämen sykettä hidastava vaikutus.

Kartoitimme kyselytutkimuksella muistisairauslääkkeiden määräämisen käytäntöjä mahdollisten sydänvaikutusten kannalta. Halusimme erityisesti selvittää, mitä EKG-muutoksia muistisairauslääkkeitä potilailleen aloittavat lääkärit pitivät vasta-aiheina AKE-lääkkeen aloitukselle tai annosnostolle.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineisto saatiin sähköisestä Webropol-kyselystä (liite 1), joka lähetettiin muistisairauksien erityispätevyystoimikunnan kautta lääkäreille, joilla on muistisairauksien hoidon erityispätevyys (n = 86) sekä kaikkien viiden lääketieteellisen tiedekunnan geriatrian professorien kautta geriatriaan erikoistuville lääkäreille ja kouluttajalääkäreille (n = 382). Lisäksi kysely lähetettiin Suomen geriatrit ry:n kautta yhdistyksen jäsenille (n = noin 400) sekä Varsinais-Suomen alueen neurologian poliklinikoissa työskenteleville muistisairauksia hoitaville neurologeille (n = 10). Vastaukset kerättiin nimettöminä julkisen nettilinkin kautta vuoden 2021 touko-kesäkuun aikana.

Kysely koostui 18 monivalintakysymyksestä. Osa vastauksista oli mahdollista täsmentää avoimilla vastauksilla, ja osassa kysymyksistä oli mahdollisuus valita useampi vastausvaihtoehto.

Aineiston analysointiin käytettiin JMP Pro 15.2.0 (SAS Institute) -ohjelmistoa ja vertailussa käytettiin Pearsonin khiin neliö -testiä. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p-arvoa < 0,05. Kontrolli-EKG:n pyytämisen käytäntöä AKE-lääkkeen aloituksen jälkeen mallinnettiin binäärisellä muuttujalla, jonka kategorioita edustivat vastaukset ”aina” vs. ”joskus/ei”.

Tulokset

Kyselyn vastausprosentti oli noin 30 %. Kyselyyn vastasi 157 lääkäriä, joista 71 % oli geriatrian erikoislääkäreitä. Muistisairauksien hoidon erityispätevyys oli 21 %:lla. Lääkäreiden ikäjakauma oli 25 – yli 65 vuotta. Suurin osa työskenteli julkisella sektorilla muistipoliklinikassa ja vuodeosastolla (taulukko 1).

TAULUKKO 1.

Kyselyyn vastanneiden lääkäreiden taustatietoja

Taustatieto	n (%)
Vastanneen ikä, v (n = 156)	
25–30	6 (4)
30–35	21 (14)
35–40	22 (14)
40–45	29 (19)
45–50	24 (15)
50–55	16 (10)
55–60	22 (14)
60–65	8 (5)
> 65	8 (5)
Ensisijainen erikoisala (n = 157)	
Geriatría	111 (71)
Geriatríaan erikoistuva	33 (21)
Neurologia	8 (5)
Yleislääketiede	5 (3)
Päätoiminen työpaikka (n = 155)	
Julkinen sektori, sairaala	61 (39)
Julkinen sektori, terveyskeskus	60 (39)
Yksityinen sektori	20 (13)
Yliopisto	4 (3)
Muu ¹	10 (6)
Päätoiminen työnkuva (n = 157) ²	
Muistipoliklinikka	60 (38)
sekä muu geriatrian poliklinikka	16 (27)
sekä vuodeosasto	6 (10)
sekä vuodeosasto	20 (33)
Muu geriatrian poliklinikka	26 (17)
Muu neurologian poliklinikka	6 (4)
sekä muistipoliklinikka	0 (0)
Muu vastaanotto toiminta	13 (8)
Vuodeosasto	57 (36)
Kotihoito	40 (26)
Tehostettu palveluasuminen / ympärivuorokautinen hoiva	36 (23)
Muu ³	24 (15)

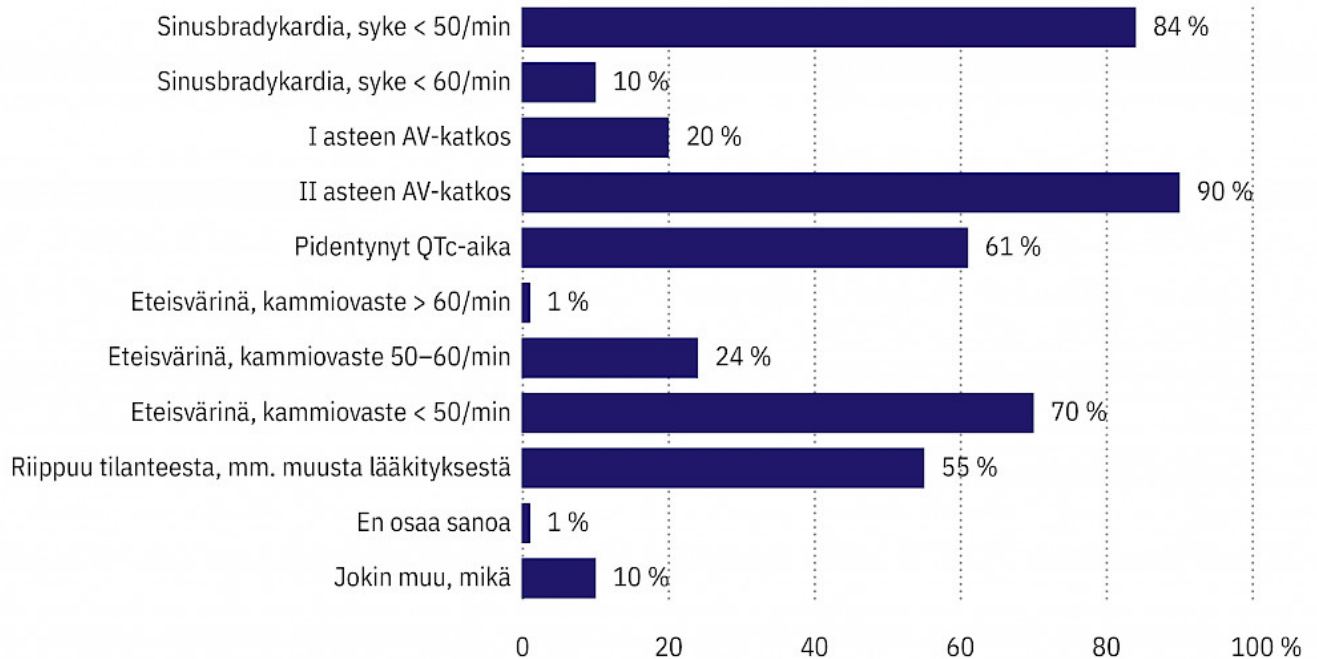
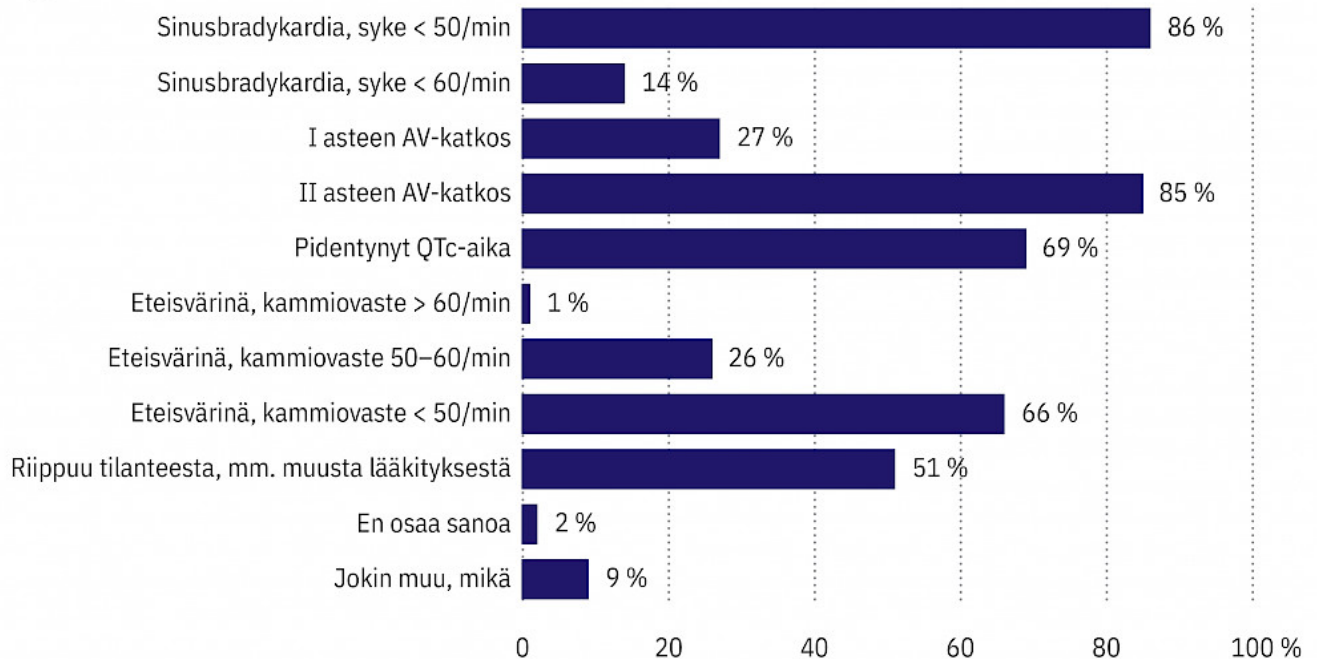
- ¹ Kotihoito ja asumispalvelut, kuntoutus.
- ² Mahdollisuutena valita useampi vaihtoehto.
- ³ Palveluasuminen, muu geriatrian poliklinikka, muu vastaanotto toiminta, muu neurologian poliklinikka, kotisairaala, hallinto sekä tutkimus ja konsultaatio.

Muistisairauslääkkeiden sydänvaikutuksista on hyvä olla tietoinen.

69 % arvioi potilaidensa olevan keskimäärin yli 80-vuotiaita. Yli puolet arvioi 50–90 %:lla potilaistaan olevan sellaisia oheissairauksia tai -lääkityksiä, jotka voivat vaikuttaa muistisairauslääkkeen määräämiseen (liitetaulukko 1).

Vastanneista 6 % koki EKG-muutosten vaikeuttavan muistisairauksien lääkehoitoa paljon, 57 % jonkin verran, 33 % vähän ja 4 % ei lainkaan. Kuviossa 1 on esitetty EKG-muutoksia, joita vastaajat pitivät vasta-aiheena AKE-lääkkeen aloitukselle tai annosnostolle.

KUVIO 1.

EKG-muutoksia, joita lääkärit pitivät vasta-aiheena AKE-lääkkeen aloitukselle (A) tai annosnostolle (B)**A****B**

n = 157. AKE = asetyyliholiiniesteraasin estäjä.

Kuva B: EKG:n muutos verrattuna ennen lääkitystä otettuun filmiin.

Mahdollisuutena oli valita useampi vaihtoehto, joten prosenttiosuudet kuvaavat osuutta kaikista vastanneista, jotka valitsivat kyseisen vaihtoehdon.

Valinta ”jokin muu, mikä”: A) mm. tuore sydäninfarkti, sairas sinus -oireyhtymä ilman tahdistinta, pidentynyt PQ-aika, vasemman puolen johtoradan katkos, bifaskikulaariblokki; B) mm. merkittävä sykkeen hidastuminen, uudet haarakatkokset, bifaskikulaariblokki.

Vastanneista 55 % pyysi kontrolli-EKG:n AKE-lääkityksen aloituksen jälkeen aina ja 40 % joskus. Kontrolli-EKG ajoitettiin tyypillisimmin (75 % vastauksista) noin kuukauden päähän lääkkeen aloituksesta ennen annosnostoa (liitetaulukko 2). Muistisairauksien hoidon erityispätevytydellä (p = 0,06), lääkärin (p = 0,75) tai hoidettavien potilaiden iällä (p = 0,25) tai liitännäissairauksilla (p = 0,07) ei ollut vaikutusta siihen, pyysikö lääkäri aina EKG:n AKE-lääkityksen aloituksen jälkeen.

Päätelmät

Yli puolet vastanneista koki EKG-muutosten vaikeuttavan muistisairauksien lääkehoitoa ainakin jonkin verran. Tärkeimpinä vasta-aiheina lääkityksen aloitukselle ja annosnostolle lääkärit pitivät II asteen AV-katkosta ja sinusbradykardiaa (syke < 50/min). Vastanneista lähes kaikki kertoivat pyytävänsä kontrolli-EKG:n AKE-lääkkeen aloituksen jälkeen. Vastauksissa esiintyi kuitenkin huomattavaa vaihtelua siinä, mitä EKG-muutoksia pidettiin vasta-aiheina lääkityksen aloittamiselle ja annosnostolle. Esimerkkeinä mainittakoon, että 10 % vastanneista koki, että lääkkeen voi aloittaa, vaikka potilaalla olisi II asteen AV-katkos, ja 31 % koki, että lääkkeen annosta voi nostaa, vaikka potilaan QTc-aika olisi pidentynyt lääkkeen aloittamisen jälkeen. AKE-lääkkeiden määräämiseen kaivattaisiinkin yhtenäistä, tarkempaa ohjeistusta. Samaan johtopäätökseen päädyttiin äskettäin vastaavatyypisessä britannialaisessa kyselytutkimuksessa (14).

Käypä hoito -suositus (13) mainitsee AKE-lääkkeiden vasta-aiheiksi sairas sinus -oireyhtymän ilman sydämentahdistinta ja alle kolmen kuukauden sisällä sairastetun sydäninfarktint. Suosituksessa ei ole mainintaa kontrolli-EKG:n pyytämisestä tarkastuskäynnin yhteydessä, eikä ohjeita siitä, minkälaiset EKG-muutokset ovat vasta-aiheita AKE-lääkkeiden annosnostolle. Käypä hoidossa ei myöskään ole lueteltuna sydänvaikutuksia näiden lääkkeiden tavallisimmissa haitoissa.

AKE-lääkkeiden käyttöön kaivattaisiin yhtenäistä ohjeistusta.

Tutkimus tavoitti hyvin muistisairauksia aktiivisesti hoitavia lääkäreitä ja muun muassa kolmasosan Suomessa toimivista työikäisistä geriatreista (15). Monella vastanneista oli muistisairauksien hoidon erityispätevyys. Kyselyn vastausprosentti (noin 30 %) on verkkopohjaiselle tutkimukselle kohtalaisen hyvä (16). Vastausprosentin arviossa on otettu huomioon kohderyhmän sähköpostilistojen päällekkäisyydet. Tarkkaa vastausprosenttia ei pystytty määrittämään julkisen nettilinkin ja kyselyn anonymiteetin takia, eikä muistutusviestejä voitu lähettää.

Muistisairauspotilaat ovat tunnetusti ja myös tämän tutkimuksen mukaan usein iäkkäitä ja monisairaita. Muistisairauslääkkeiden sydänvaikutuksista on hyvä olla tietoinen lääkkeitä määrätessä. Sykkeen ja verenpaineen päivittäinen seuranta lääkehoidon aloituksen jälkeen mahdollistaa tarvittaessa lääkehoidon keskeytyksen, jos syke laskee alle 50:een/min tai verenpaine laskee merkittävästi. Tulevaisuudessa olisi tarpeen selvittää, kuinka paljon muistisairauslääkkeiden aloitukseen liittyy EKG-muutoksia ja sydänperäisiä haittoja, sekä millaisten EKG-muutosten tulisi olla vasta-aiheita näille lääkkeille. Lisäksi tulisi selvittää tekijöitä, jotka mahdollisesti ennustavat näitä haittoja.

[Liite 1. Webropol-kyselyn kysymykset](#)

[Liitetaulukko 1. Muistisairaiden potilaiden taustatietoja muistisairauslääkettä aloitettaessa](#)

[Liitetaulukko 2. Ensisijaisen muistisairauslääkkeen valinnan ja kontrolli-EKG:n pyytämisen käytännöt](#)

Kirjoittajat

Salla Ranta
lääketieteen kandidaatti
Turun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

Ville Langén
LT, sisätautien, geriatrian ja kardiologian erikoislääkäri
Tyks, medisiininen toimialue ja Turun kaupunginsairaala

Maria Nuotio
LT, geriatrian professori ja ylilääkäri,
muistisairauksien erityispätevyys
Turun yliopisto, Tyks ja Turun hyvinvointitoimiala

Laura Ekblad
LT, yleislääketieteen erikoislääkäri
Turun valtakunnallinen PET-keskus ja Turun yliopisto

Sidonnaisuudet

Laura Ekblad: Apurahat (Sigrid Juseliuksen säätiö, Suomalais-norjalainen lääketieteen säätiö, Juho Vainion säätiö).

Salla Ranta, Ville Langén, Maria Nuotio: Ei sidonnaisuuksia.

Kirjallisuutta

- 1 Howes LG. Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. *Drug Safety* 2014;37:391–5.
 - 2 Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2018;25:59–70.
 - 3 Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep* 2021;48:5629–45
 - 4 Jackson S, Ham RJ, Wilkinson D. The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:1–8.
 - 5 Igeta H, Suzuki Y, Tajiri M, Someya T. Cardiovascular pharmacodynamics of donepezil hydrochloride on the PR and QT intervals in patients with dementia. *Hum Psychopharmacol* 2014;29:292–4.
 - 6 Huang Y, Alsabbagh MW. Comparative risk of cardiac arrhythmias associated with acetylcholinesterase inhibitors used in treatment of dementias – A narrative review. *Pharmacol Res Perspect* 2020;8.
 - 7 Gill SS, Anderson GM, Fischer HD ym. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:867–73.
 - 8 Leitch A, McGinness P, Wallbridge D. Calculate the QT interval in patients taking drugs for dementia. *Br Med J* 2007;335:557.
 - 9 Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. *Ann Pharmacother* 2008;42:278–83.
 - 10 Tanaka A, Koga S, Hiramatsu Y. Donepezil-induced adverse side effects of cardiac rhythm: 2 cases report of atrioventricular block and torsade de pointes. *Intern Med* 2009;48:1219–23.
 - 11 Takaya T, Okamoto M, Yodoi K ym. Torsades de pointes with QT prolongation related to donepezil use. *J Cardiol* 2009;54:507–11.
 - 12 Gallini A, Sommet A, Montastruc JL. Does memantine induce bradycardia? A study in the French Pharmacovigilance Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:877–81.
 - 13 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatri -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykiatrian Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus 1.6.2021. www.kaypahoito.fi
 - 14 Crowther G, Ahmed N, Kasa D, Goff Z, Tayebjee MH. Cardiac monitoring in memory clinics: national survey of UK practice. *BJPsych Bull* 2021;26:1–6.
 - 15 Lääkäriliitto. Lääkäriliiton vuositalasto 2019. (siteerattu 23.6.2021). www.laakariliitto.fi/laakariliitto/tutkimus/laakarityovoima/
 - 16 SurveyMonkey. How to Calculate Sample Size for a Survey. (siteerattu 30.6.2021). [fi.surveymonkey.com/mp/sample-size/](https://www.surveymonkey.com/mp/sample-size/)
-

English summary

ECG findings complicate drug treatment of memory disorders

Background Anti-dementia drugs have potential cardiac effects, but clinicians' practices regarding ECG interpretation in the treatment of memory disorders have not been studied. International guidelines have not delineated which ECG findings should be contraindications for initiating anti-dementia medication.

Methods Clinicians' views on which ECG changes are contraindications for initiating treatment with acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) were collected with a web-based questionnaire.

Results A total of 157 physicians responded to the survey. Of these, 71% were geriatricians. More than half (63%) of the physicians experienced that ECG changes complicated treatment at least to some extent. The findings most commonly considered contraindications for AChEI initiation or dose increase were second-degree AV block (90% and 85%, respectively) and sinus bradycardia (84% and 86%, respectively), but the responses showed considerable variation. Neither special competence in the treatment of memory disorders ($p = 0.06$), the patient's age ($p = 0.25$) nor comorbidities ($p = 0.07$) affected whether the ECG was always evaluated before initiating AChEI medication.

Conclusions Our findings indicate considerable divergence in physicians' opinions on which ECG changes are contraindications for AChEIs. The importance of ECG changes for AChEI treatment warrants further research.

Salla Ranta, Ville Langén, Maria Nuotio, Laura Ekblad

Salla Ranta

B.M.

University of Turku, Faculty of Medicine

Copyright Lääkärilehti