



UNIVERSITY OF HELSINKI



<https://helda.helsinki.fi>

Helda

Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö on vähentynyt

Kurko, Terhi

Suomen lääkäriliitto

2018

Kurko, T, Saastamoinen, L, Tuulio-Henriksson, A, Taiminen, T, Tiihonen, J, Airaksinen, M & Hietala, J 2018, 'Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö on vähentynyt', Suomen lääkärilehti, Vuosikerta. 73, Nro 20, Sivut 1292-1297. <

<http://www.laakarilehti.fi/pdf/2018/SLL202018-1292.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/304137>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

TERHI KURKO

FaT, erikoistutkija
Kelan tutkimus, tieto- ja
viestintäyksikkö
terhi.kurko@kela.fi

LEENA SAASTAMOINEN

dosentti, FaT, erikoistutkija
Kelan tutkimus, tieto- ja
viestintäyksikkö

ANNAMARI TUULIO-HENRIKSSON

tutkimusprofessori
Kelan tutkimus, tieto- ja
viestintäyksikkö
yliopistonlehtori (vs.)
Helsingin yliopisto,
lääketieteellinen tiedekunta,
psykologian ja logopedian osasto

TERO TAIMINEN

dosentti, osaston
ylilääkäri, neuropsykiatrian
vastuualuejohtaja
TYKS Psykiatria

JARI TIIHONEN

professori
Itä-Suomen yliopisto,
oikeuspsykiatrian klinikka ja
Nuuvanniemen sairaala
Karolinska Institut Stockholm,
Department of Clinical
Neuroscience

MARJA AIRAKSINEN

professori
Helsingin yliopisto, farmasian
tiedekunta, farmakologian ja
lääkehoidon osasto

JARMO HIETALA

professori, ylilääkäri
Turun yliopisto, lääketieteellinen
tiedekunta, psykiatria
TYKS

LIITEAINEISTO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 20/2018



Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö on vähentynyt

LÄHTÖKOHDAT Rekisteritutkimuksessa selvitettiin bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäytön yleisyyttä lääkeaineittain, ikäryhmittäin ja sukupuolittain koko väestössä.

MENETELMÄT Kelan reseptitiedostosta tarkasteltiin sairausvakuutuksesta korvattuja bentsodiatsepiinien lääkeostoja vuosina 2006–2014. Pitkäaikaiskäytöksi määriteltiin vähintään 180 vuorokausiannoksen lääkeosto kalenterivuoden aikana.

TULOKSET Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö väheni kaikissa ikäryhmissä merkittävästi. Eniten se väheni 75 vuotta täyttäneillä, mutta silti heistä 9,7 % oli pitkäaikaiskäyttäjiä vuonna 2014. Unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö oli yleisintä vanhimmissa ikäryhmissä ja rauhoittavien lääkkeiden 50–64-vuotiailla. Tsopikloni oli käytetyin lääkeaine ja myös sen pitkäaikaiskäyttö oli yleisintä. Tsolpideemin pitkäaikaiskäyttö lisääntyi kaikissa ja klonatsepaamin muissa paitsi 75 vuotta täyttäneiden ikäryhmässä.

PÄÄTELMÄT Vaikka bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö on kokonaisuutena vähentynyt, käytön pitkittymiseen tulee edelleen kiinnittää huomiota.

Bentsodiatsepiinit eli rauhoittavat ja unilääkkeet ovat maailmanlaajuisesti käytetyimpiä lääkkeitä (1–3). Niiden yleisimpiä käyttöaiheita ovat ahdistuneisuuden ja unettomuuden hoito. Hoitosuosituksen ja valmisteyhteenvedojen mukaan bentsodiatsepiinihoidon tulisi olla mahdollisimman lyhytkestoista ja rauhoittavan lääkkeen käyttö saisi kestää pääsääntöisesti korkeintaan 4–12 viikkoa ja unilääkkeen alle 2 viikkoa (2,4,5). Suositusten perusteina ovat mahdollisen toleranssi- ja riippuvuusrisin kasvaminen, vähäinen näyttö pitkäaikaiskäytön hyödyistä sekä lisääntynyt tieto vakavista haittavaikutuksista (1,2,4–6).

Vanhuksilla on erityinen riski saada haitallisia vaikutuksia näistä lääkkeistä elimistön vanhenemiseen liittyvien muutosten vuoksi (6–8). Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean Lääke 75+ -tietokanta suosittaa välttämään kokonaan alpratsolaamin, diatsepaamin, klobatsepaamin, klooridiatsepoksidin, klonatsepaamin, midatsolaamin, nitratsepaamin ja tsolpideemin käyttöä 75 vuotta täyttäneiden hoidossa ja antamaan muita bentsodiatsepiineja pienemmin annoksina tai harvemmin kuin nuoremille (6). Käypä hoito -suositus linjaa unilääkkeiden pitkäaikaisen käytön haittojen ylittävän hyödyt 60 vuotta täyttäneillä (5). Nuorem-

missä ikäluokissa erityisiä huolenaiheita ovat riippuvuuden syntyminen ja väärinkäyttö (1,9,10). Toisaalta osa potilaista hyötyy pitkäaikaisesta ja pieniannoksisesta lääkityksestä, ja joillekin rauhoittavan tai unilääkkeen käyttö saattaa olla jopa ratkaiseva työ- ja toimintakyvyn ylläpitämisessä (11).

Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttöä aiemmin selvittäneiden suomalaisten, paikallisten ja alueellisten tutkimusten mukaan kotona asuvat vanhuksat käyttävät rauhoittavia ja unilääkkeitä usein jopa vuosia (12–15). Näiden lääkkeiden käyttö kasaantuu kaikkein vanhimille. Toistaiseksi Suomessa ei kuitenkaan ole väestötasolla tutkittu näiden lääkkeiden pitkäaikaiskäytön yleisyyttä eri ikäryhmissä. Siksi tässä tutkimuksessa tarkastellaan rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaisen käytön kehittymistä Suomessa ikäryhmittäin vuosina 2006–2014.

Aineistot ja menetelmät

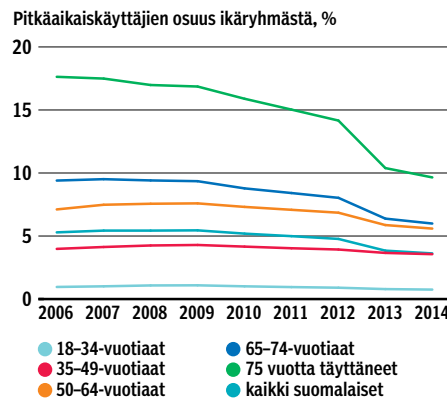
Tutkimuksessa selvitettiin bentsodiatsepiinien ja niiden tavoin vaikuttavien rauhoittavien ja unilääkkeiden sekä niitä sisältävien yhdistelmävalmisteiden pitkäaikaiskäyttöä ikäryhmittäin (ATC-koodit N05BA, N05CD, N05CF ja N06CA01) (Liitetaulukko 1). Mukaan otettiin

KIRJALLISUUTTA

- 1 Donoghue J, Lader M. Usage of benzodiazepines: A review. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2010;14:78–87.
- 2 Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A ym. Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol* 2013 ;27:967–71.
- 3 Taiminen T, Hietala J. Bentsodiatsepiinit heikentävät kognitiivista suorituskykyä ja saattavat aiheuttaa masennusta. *Suom Lääkäril* 2011;66:2176–8.
- 4 Valvira. Bentsodiatsepiinien määrääminen, 31.8.2017 (viitattu 23.11.2017). http://www.valvira.fi/terveydenhuolto/hyva-ammattin-harjoittaminen/laakehoito/bentsodiatsepiinien_maaraaminen_2
- 5 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Unettomuus. Käypä hoito -suositus (viitattu 31.10.2017). www.kaypahoito.fi
- 6 Lääkealan kehittämiskeskus, Fimea. Lääke75+ (viitattu 31.10.2017). http://www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/laake75-
- 7 Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18:37–48.
- 8 The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227–46.
- 9 Olsson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:136–42.
- 10 Kjosavik SR, Ruths S, Hunskaar S. Use of addictive anxiolytics and hypnotics in a national cohort of incident users in Norway. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:311–9.
- 11 Saxell J. Äänessä potilas: Bentsodiatsepiineille kiitos. *Suom Lääkäril*, verkossa 24.4.2015. www.laakarilehti.fi
- 12 Puustinen J, Nurminen J, Löppönen M ym. Use of CNS medications and cognitive decline in the aged: a longitudinal population-based study. *BMC Geriatr* 2011;11:70.
- 13 Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T ym. Iäkkäiden lääkitys on usein vahvasti sedatiivista. *Suom Lääkäril* 2004;59:4852–4.
- 14 Rikala M, Korhonen MJ, Hartikainen S. Vanhukset käyttävät rauhoittavia ja unilääkkeitä vuosien ajan. *Suom Lääkäril* 2012;67:3583–4.

KUVIO 1.

Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaisen käytön esiintyvyys ikäryhmittäin vuosina 2006–14. Muutos oli tilastollisesti merkitsevä kaikissa ryhmissä (Liitetaulukko 2).



sellaiset klonatsepaamin (N03AE01) lääkeostot, joihin ostajalla ei ollut erityiskorvausoikeutta epilepsian perusteella (Kela, erityiskorvausoikeuksien tiedosto). Tutkimuksessa klonatsepaamin kulutuksen mittayksikkönä käytettiin määritellyn vuorokausiannoksen (8 mg) sijasta

1 mg:n vuorokausiannosta, aiemman kirjallisuuden ja kliinisen asiantuntemuksen perusteella (16,17).

Rekisteritutkimukseen poimittiin Kelan reseptitiedostosta kaikki sairausvakuutuksen korvaamat rauhoittavien ja unilääkkeiden lääkeostot tutkimusjaksolta 2006–14. Pitkäaikaiskäytöksi määriteltiin vähintään 180 määritettyä vuorokausiannosta (DDD) ja kaksi erillistä lääkeostoa kalenterivuoden aikana; määritelmä perustui tutkimusryhmän aiemmin tekemään systemoituun katsaukseen (18). Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäytön esiintyvyyttä eli käyttäjämäärää ikäluokkaan kuuluvia aikuisia kohden tarkasteltiin 18–34-, 35–49-, 50–64-, 65–74-vuotiaiden ja 75 vuotta täyttäneiden ikäryhmissä vuosina 2006–14. Käytetyimpien lääkeaineiden pitkäaikaisen käytön esiintyvyyttä ja osuutta lääkeaineen kokonaiskäytöstä tarkasteltiin vuoden 2014 tiedoista, lukuun ottamatta tematsopaamia, jota tarkasteltiin vuoden 2012 tiedoista.

Aineisto muokattiin ja pitkäaikaiskäytön yleisyys laskettiin R-tilasto-ohjelmalla. Pitkäaikaiskäytön muutoksen tilastollista merkitsevyyttä tarkasteltiin vertaamalla esiintyvyyksien binomijakauman mukaisia 95 %:n luottamusvälejä vuosina 2006 ja 2014. Mikäli nämä luottamusvälit eivät olleet päällekkäisiä, ero katsottiin tilastollisesti merkitseväksi.

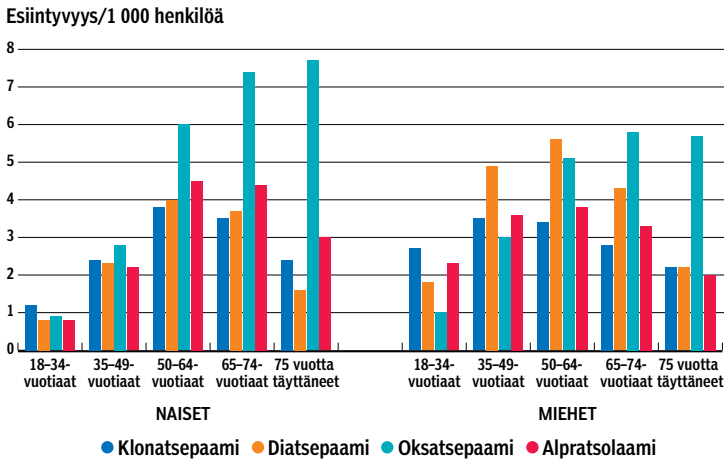
TAULUKKO 1.

Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaisen käytön esiintyvyys (% vastaavanikäisestä väestöstä) ikäryhmittäin ja sukupuolittain vuonna 2014.

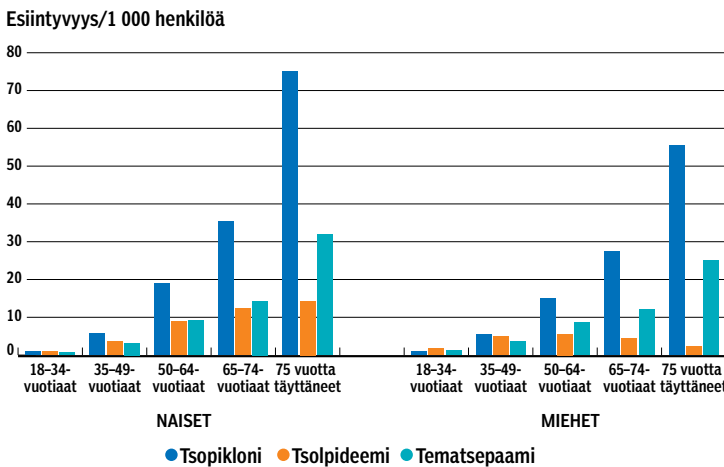
	18-34-vuotiaat %	35-49-vuotiaat %	50-64-vuotiaat %	65-74-vuotiaat %	75 vuotta täyttäneet %
Rauhoittavan tai unilääkkeen käyttö					
Naiset	3,5	7,3	12,6	16,4	23,6
Miehet	2,9	6,1	8,5	10,7	16,7
Rauhoittavan tai unilääkkeen pitkäaikaiskäyttö					
Naiset	0,6	1,9	4,6	6,8	10,7
Miehet	0,9	5,2	6,6	5,1	7,9
Rauhoittavan lääkkeen pitkäaikaiskäyttö					
Naiset	0,4	1,0	1,7	2,2	1,9
Miehet	0,7	1,5	2,1	1,8	1,5
Unilääkkeen pitkäaikaiskäyttö					
Naiset	0,2	0,9	1,5	4,7	8,9
Miehet	0,2	0,8	3,1	3,4	6,5

KUVIO 2.

A. Rauhoittavien lääkeaineiden pitkäaikaiskäytön esiintyvyys lääkeaineittain, ikäryhmittäin, naisilla ja miehillä vuonna 2014.



B. Unilääkkeiden pitkäaikaiskäytön esiintyvyys lääkeaineittain, ikäryhmittäin, naisilla ja miehillä: tsopikloni ja tsolpideemi vuonna 2014, tematsepaami vuonna 2012.



15 Leikola S, Dimitrow M, Lyles A, Pitkälä K, Airaksinen M. Potentially inappropriate medication use among Finnish non-institutionalized people aged ≥65 years: a register-based, cross-sectional, national study. *Drugs Aging* 2011;28:227–36.
 16 White MP. Medication dosing in anxiety disorders: What the evidence shows. *Primary Psychiatry* 2009;21–8.

Tulokset

Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikainen käyttö oli yleisintä vanhimmissa, 75 vuotta täyttäneiden ikäryhmässä ja harvinaisinta nuorimmassa, 18–34-vuotiaiden ikäryhmässä koko tarkastelujakson ajan (kuvio 1). Pitkäaikainen käyttö väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa ikäryhmissä, mutta suhteellisesti eniten se

väheni 75 vuotta täyttäneiden ikäryhmässä, jossa se lähes puolittui (kuvio 1, Liitetaulukko 2). Sen sijaan 35–49-vuotiaiden ikäryhmässä pitkäaikaiskäyttö väheni vain hieman 4,0 %:sta 3,6 %:iin vuosina 2006–14.

Rauhoittavien ja unilääkkeiden käyttö oli kaikissa ikäluokissa naisilla yleisempää kuin miehillä (taulukko 1). Sen sijaan pitkäaikaiskäyttö oli miehillä yleisempää kuin naisilla nuoremmassa, alle 65-vuotiaiden ikäluokissa, mutta tätä vanhemmissa ikäryhmissä myös pitkäaikaiskäyttö oli naisilla huomattavasti yleisempää kuin miehillä.

Vuonna 2014 yhteensä 21,0 % kaikista 75 vuotta täyttäneistä suomalaisista oli rauhoittavien ja unilääkkeiden käyttäjiä ja 9,7 % pitkäaikaiskäyttäjiä. Pitkäaikaiskäyttö oli 75 vuotta täyttäneillä naisilla lähes 18 kertaa yleisempää ja miehillä 9 kertaa yleisempää kuin alle 35-vuotiailla (taulukko 1).

Ainoastaan 18–34-vuotiaiden ikäryhmässä rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikaiskäyttö oli yleisempää kuin unilääkkeiden (taulukko 1). Rauhoittavia lääkkeitä käyttivät pitkäaikaisesti yleisimmin 65–74-vuotiaat naiset ja 50–64-vuotiaat miehet. Nuoremmassa ikäryhmässä rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikainen käyttö oli miehillä yleisempää kuin naisilla. Oksatsepaami oli muissa ikäryhmissä yleisimmin pitkäaikaisesti käytetty rauhoittava lääke, mutta nuorimmassa ikäryhmässä tavallisin oli klonatsepaami (kuvio 2A). Klonatsepaamin pitkäaikaiskäyttö yleistyi kaikissa muissa paitsi vanhimmassa ikäryhmässä vuosina 2006–14. Suhteellisesti eniten väheni alpratsolaamin pitkäaikainen käyttö.

Unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö oli vanhemmissa ikäryhmissä yleisempää kuin nuoremmassa ja yleisintä 75 vuotta täyttäneiden ikäryhmässä (taulukko 1) (kuvio 2B). Unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö oli naisilla yleisempää kuin miehillä kaikissa muissa ikäryhmissä paitsi 50–64-vuotiailla. Tsopikloni oli yleisimmin pitkäaikaisesti käytetty unilääke (kuvio 2B). Vaikka unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö kokonaisuutena väheni, tsolpideemin pitkäaikaiskäyttö lisääntyi, erityisesti yli 65-vuotiailla ja naisilla vuosina 2006–14.

Lääkkeittäin pitkäaikaiskäyttäjien osuus oli suurin klonatsepaamin ja tematsepaamin käyttäjistä. Suhteessa vähiten pitkäaikaiskäyttäjiä oli oksatsepaamin käyttäjissä (kuvio 3).

- 17 Drug and Alcohol Services South Australia G of SA. Benzodiazepine conversion chart. Adelaide, Australia 2012.
- 18 Kurko TA, Saastamoinen LK, Tähtäpää S ym. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *J Eur Psychiatry* 2015;30:1037-47.
- 19 Kivelä S-L, Rähä I. Iäkkäiden lääkehoito. Lääkelaitos ja Kela: Kapseli 2007.
- 20 Nylund P. Iäkkäiden lääkityksen tietokanta kehitettiin suomalaisen tarpeisiin. *Sic! Lääketietoa Fimeasta 1/2011* (julkaistu 5.11.2017).
- 21 Kivelä S-L. Vanheneminen, uni ja unettomuus. *Suom Lääkäril* 2006;61:1329-35.
- 22 Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Kivelä S-L, Isoaho R. Psykenlääkkeiden käyttö kasaantuu kaikkein vanhimille. *Suom Lääkäril* 2002;57:4600-3.
- 23 Lähteenmäki R, Puustinen J, Vahlberg T ym. Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:975-85.
- 24 Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol* 2013;9:155-62.

Pohdinta

Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikainen käyttö väheni Suomessa kaikissa tarkastelluissa ikäryhmissä tilastollisesti merkitsevästi vuosina 2006–14. Suhteellisesti eniten se väheni vanhimmassa, 75 vuotta täyttäneiden ikäryhmässä, mutta siitä huolimatta se oli tässä ikäryhmässä yleisintä. Harvinaisinta näiden lääkkeiden pitkäaikaiskäyttö oli nuorimmissa, alle 35-vuotiaiden ikäryhmässä.

Tsopikloni oli väestössä yleisimmin pitkäaikaisesti käytetty lääkeaine, ja sen käyttö oli yleisintä vanhimmissa ikäryhmissä. Alle 35-vuotiaiden ikäryhmässä yleisimmin pitkäaikaisesti käytetty lääkeaine oli klonatsepaami. Vaikka pitkäaikaiskäyttö väheni tarkastelujaksolla, tsolpideemin pitkäaikainen käyttö lisääntyi kaikissa ja klonatsepaamin pitkäaikainen käyttö muissa paitsi vanhimmassa ikäryhmässä.

Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tämä ensimmäinen Suomessa rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaista käyttöä avohoidossa selvittänyt tutkimus perustui maan kattavaan rekisteriaineistoon yhdeksän vuoden ajalta. Vaikka tutkimus keskittyi pitkäaikaiskäyttöön,

on huomattava, että lääkeostot, joista ei makseta sairausvakuutuskorvausta, eivät tallennu reseptitiedostoon; tämä koskee pääasiassa pienimpien lääkepakkausten lääkeostoja (Liitetäulukko 1).

Reseptitiedosto kattoi vuosina 2006–12 noin 90 % kaikista rauhoittavien ja unilääkkeiden tukkumyynneistä apteekkeille ja vuosina 2013–14 noin 75 %. Kattavuuden heikkeneminen johtui klooridiatsepsidin ja tematsepaamin korvattavuuden päättymisestä vuoden 2013 alussa. Fimean tukkumyynnitietojen perusteella paljon käytetyn tematsepaamin käyttö on vähentynyt vuoden 2012 jälkeen noin 10 % vuodessa. Siksi tutkimuksemme todennäköisesti aliarvioi unilääkkeiden pitkäaikaisen käytön yleisyyttä maassamme.

Tutkimuksessa käytetty rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäytön määritelmä vaikuttaa myös tuloksiin. Lisäksi klonatsepaamin annostelu vaihtelee suuresti eri käyttöaiheissa. Tämä tulee muistaa tarkasteltaessa klonatsepaamin pitkäaikaisen käytön esiintyvyyttä.

Vaikuttavia tekijöitä voi olla useita

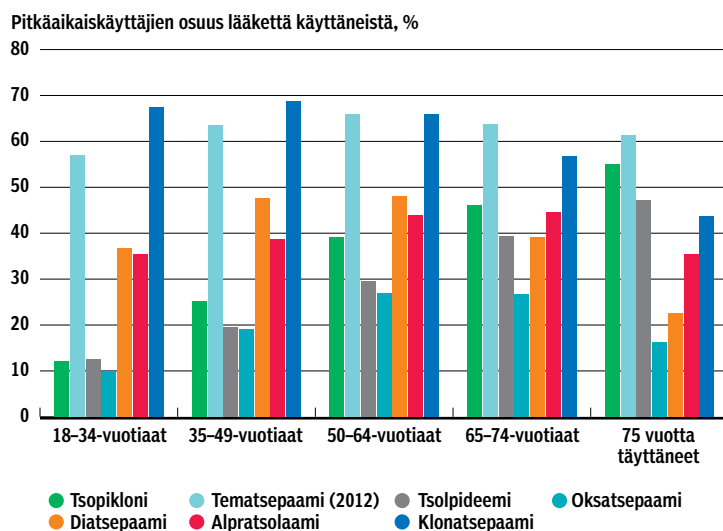
Tarkastelujaksolla julkaistiin useita rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäytön vähentämiseen kehottavia valtakunnallisia suosituksia, kuten suositus iäkkäiden lääkityksen rationalisoinnista vuonna 2007 (19), vuonna 2008 ensimmäistä kertaa julkaistut unettomuuden Käypä hoito -suositus sekä sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontaviranomaisen Valviran suositus bentsodiatsepiinien määräämisen rationalisoinnista (4,5). Nämä ovat voineet vaikuttaa pitkäaikaiskäyttöä vähentävästi.

Bentsodiatsepiinien määräyskäytäntöjä on pyritty yhtenäistämään alueellisin suosituksin esimerkiksi Helsingin, Varsinais-Suomen ja Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiireissä. Suomessa on myös kirjoitettu paljon erityisesti rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäytön haitallisuudesta vanhuksille (13,14,19,20–23). Lisäksi laajassa käytössä olevat kansainväliset hoitosuositukset ovat tiukentuneet, ja tuoreimmassa suosituksissa bentsodiatsepiineja suositellaan kokonaan välttämään vanhusten hoidossa (8).

Suosituksien lisäksi erityisesti vanhusten lääkitystä on pyritty optimoimaan Lääke 75+ -tietokannan avulla vuodesta 2010 lähtien. Tietokanta varoittaa bentsodiatsepiinien käytöstä, ja

KUVIO 3.

Pitkäaikaisesti lääkeainetta käyttäneiden osuus (%) kaikista lääkettä käyttäneistä ikäluokittain vuonna 2014 (tematsepaamin käyttäjien osuus vuonna 2012).



- 25 Weaver MF. Prescription sedative misuse and abuse. *Yale J Biol Med* 2015;88:247–56.
- 26 Carrière I, Mura T, Pérès K ym. Elderly benzodiazepine users at increased risk of activity limitations: influence of chronicity, indications, and duration of action—the three-city cohort. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:840–51.
- 27 Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L, Asaly A, Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2017;25:1–8.
- 28 Nevriana A, Möller J, Laflamme L, Monárrez-Espino J. New, occasional, and frequent use of zolpidem or zopiclone (alone and in combination) and the risk of injurious road traffic crashes in older adult drivers: a population-based case-control and case-crossover study. *CNS Drugs* 2017;31:711–22.

se on integroitu lääkkeen määräämistä tai toimittamista tukeviin ohjelmistoihin (20). Myös sähköisen reseptin käyttöönotto vuonna 2010 on voinut vähentää erityisesti suuriannoksista bentsodiatsepiinien käyttöä.

Ikäryhmien välillä suuria eroja

Aiempien tutkimusten tavoin myös tässä tutkimuksessa havaittiin, että pitkäaikaiskäyttö on yleisintä vanhimmissa ikäryhmissä (9,10,13–15,18). Etenkin vanhusten unilääkkeiden pitkäaikainen käyttö on edelleen hyvin yleistä. Rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikainen käyttö oli yleisintä 50–64-vuotiailla. Harvinaisinta pitkäaikaiskäyttöä oli nuorimmassa ikäryhmässä. Naisilla unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö oli huomattavasti yleisempää kuin miehillä, 50–64-vuotiaita lukuun ottamatta.

Suosittelun mukaan bentsodiatsepiinihoidon tulisi olla mahdollisimman lyhytkestoista.

- 29 Norman JL, Fixen DR, Saseen JJ, Saba LM, Linnebur SA. Zolpidem prescribing practices before and after Food and Drug Administration required product labeling changes. *SAGE Open Med* 2017;5. doi: 10.1177/2050312117707687
- 30 Standards of Practice Committee, Aurora RN, Zak RS, Maganti RK ym. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD) *J Clin Sleep Med* 2010;6:85–95.
- 31 Maremmanni AGI, Rovai L, Rugani F, Bacciardi S, Pacini M, Dell’Osso L, Maremmanni I. Clonazepam as agonist substitution treatment for benzodiazepine dependence: a case report. *Case Rep Psychiatry* 2013;2013:367594. doi: 10.1155/2013/367594
- 32 Bennett JA, Moioffer M, Stanton SP, Dwight M, Keck PE Jr. A risk-benefit assessment of pharmacological treatments for panic disorder. *Drug Saf* 1998;18:419–30.
- 33 Weaver MF. Prescription sedative misuse and abuse. *Yale J Biol Med* 2015;88:247–56.
- 34 Alessi-Severini S, Bolton JM, Enns MW, Dahl ME, Chateau D, Collins DM, Sareen J. Sustained use of benzodiazepines and escalation to high doses in a Canadian population. *Psychiatr Serv* 2016;67:1012–8.

Eroja saattaa selittää uniongelmiin ja mielen-terveydenhäiriöiden erilainen esiintyvyys eri ikäryhmissä sekä erityisesti vanhimmissa ryhmissä käyttäjien tottuminen ehkä jo vuosia jatkuneeseen lääkehoitoon. Myös systemoidun katsauksemme mukaan pitkäaikaiskäyttö on vanhuksilla yli kaksi kertaa yleisempää kuin nuoremmilla (18).

Tsolpideemin määrääminen vanhuksille yleistä

Merkittävän osan pitkäaikaiskäytöstä erityisesti vanhuksilla selittää ns. Z-lääkkeiden eli tsopiklonin ja tsolpideemin käyttö. Näitä lääkkeitä on markkinoitu turvallisena unettomuuden lääkehoitona (24), koska imeytyminen on nopeampaa ja puoliintumisaika lyhyempi kuin perinteisillä unilääkkeillä. Niiden pitkäaikainen käyttö on kuitenkin todennäköisesti yhtä haitallista kuin perinteisten unilääkkeiden (24–27). Myös lyhytvaikutteiset rauhoittavat ja unilääkkeet lisäävät vanhusten toimintakyvyn heikkenemisen ja esimerkiksi kaatumisen riskiä (26,27).

Lääke 75+ -tietokanta ei suosittele tsolpideemia lainkaan 75 vuotta täyttäneille (6), ja myös unettomuuden Käypä hoito -suositus varoittaa sen haitoista vanhuksille (5). Silti tämän tutki-

muksen mukaan 75 vuotta täyttäneet käyttivät tsolpideemia huomattavan yleisesti.

Tsolpideemi saattaa aiheuttaa erityisesti vanhuksille epäsuotuisaa enenaikaista käyttäytymistä, päiväväsymystä sekä kognition ja tarkkaavaisuuden heikentymistä (24,28,29). Iäkkäillä naisilla haittavaikutusten riski on suurin, sillä tsolpideemi poistuu naisen elimistöstä hitaammin kuin miehen elimistöstä (24,29). Tästä huolimatta tsolpideemin pitkäaikaiskäyttäjistä huomattava osa on iäkkäitä naisia.

Klonatsepaamin pitkäaikaiskäyttö ei näytä vähenevän

Suomessa rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikainen käyttö oli yleisintä 50–64-vuotiaiden ikäryhmässä, kun esimerkiksi norjalaisessa väestötutkimuksessa (9) se oli yleisintä huomattavasti vanhemmilla, 80 vuotta täyttäneillä. Nuoremmassa ikäluokassa miehillä rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikaiskäyttö oli yleisempää kuin naisilla, mutta 65 vuotta täyttäneiden ikäryhmissä se oli yleisempää naisilla.

Oksatsepaami oli yleisimmin pitkäaikaisesti käytetty rauhoittava lääke muissa paitsi nuorimmassa, alle 35-vuotiaiden ikäryhmässä, jossa yleisin oli klonatsepaami. Nuorimmissa ikäryhmissä klonatsepaamin pitkäaikaiskäyttö oli miehillä huomattavasti yleisempää kuin naisilla.

Klonatsepaamin käyttäjistä yli 60 % käytti lääkettä pitkäaikaisesti, ja pitkäaikaiskäyttö myös lisääntyi tarkastelujaksolla kaikissa muissa paitsi vanhimmissa ikäryhmässä. Käytössämme ei ollut tietoa lääkkeen käyttöaiheesta, mutta klonatsepaamin pitkäaikaiskäytön yleistymistä nuorissa ikäryhmissä saattaa osin selittää sen käyttö esimerkiksi bentsodiatsepiiniriippuvuuden tai parasomnioiden hoidossa (30,31). Klonatsepaamin farmakokineettinen profiili poikkeaa muista suurelta potentiaalin bentsodiatsepiineista, ja se aiheuttaa vähemmän mielihyvää ja riippuvuutta kuin alpratsolaami (24,32,33). Siksi klonatsepaamia on aiemmin pidetty ”turvallisempaan” vaihtoehtona bentsodiatsepiinivieroituksessa tai monipäihderiippuvaisille, jos bentsodiatsepiinia joudutaan käyttämään.

Toisaalta tuoreet tutkimustulokset viittaavat myös klonatsepaamin pitkäaikaiskäytön riskeihin, kuten toleranssiin, annoksen kasvamiseen ja yliannostuskuolemiin (34,35). Myös väärinkäyttö huumausaineena on ollut julkisuudessa esillä (36). Näiden tulosten ja tämänkin tutkimuksen

35 Austin AE, Proescholdbell SK, Creppage KE, Asbun A. Characteristics of self-inflicted drug overdose deaths in North Carolina. *Drug Alcohol Depend* 2017;181:44–9.

36 Yle uutiset. Yli 20 ihmistä tutkintavankeudessa Helsingin pillerikaupassa – Poliisi: Takavarikko Euroopan mittavin (julkaistu 26.7.2017). <https://yle.fi/uutiset/3-9742011>

SIDONNAISUUDET

Leena Saastamoinen, Annamari Tuulio-Henriksson: Ei sidonnanisuuksia.

Terhi Kurko: Konsultointipalkkio (Pfizer), luentopalkkio (Farmasian oppimiskeskus), tupakasta vieroituksen Käypä hoito -työryhmä. Tero Taiminen: Luentopalkkiot (GSK, Lundbeck, Orion, Pfizer, Mega Electronics Oy, Nexstim Oy, Mielenterveyden keskusliitto, Professio Finland), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Pfizer), tekijänpalkkiot (Kustannus Oy Duodecim

Jari Tiihonen: Konsultointipalkkiot (Fimea, EMA), apurahat laitokselle (Eli Lilly, Janssen-Cilag, Stanley Foundation, Sigrid Juséliuksen säätiö), luentopalkkiot (Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka). Marja Airaksinen: Johtokunnan jäsenyys (Yliopiston apteekki). Jarmo Hietala: Luentopalkkiot (Lundbeck, Orion, Otsuka), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Duodecim), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Lundbeck).

perusteella klonatsepaamin klinisen käytön perusteita tulisi selvittää tarkemmin.

Lopuksi

Vaikka bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö on kokonaisuutena vähentynyt, se on edelleen hyvin yleistä vanhuksilla. Syitä tähän tulisi selvittää sekä etsiä keinoja käytön vähentämiseksi niin perusterveydenhuollossa (23) kuin erikoissairaanhoidossakin. Myös useamman rauhoittavan tai unilääkkeen samanaikaista käyttöä eri ikäryhmissä tulisi selvittää. Lääkkeettömiä vaihtoehtoja esimerkiksi unettomuuden hoidossa tulee käyttää entistä aktiivisemmin.

Lisäksi on tärkeää tarkastella, onko tässä tutkimuksessa havaittu perinteisten rauhoittavien ja unilääkkeiden käyttö korvautumassa uusilla lääkeaineilla.

Tämä tutkimus on saanut rahoitusta Kelan KKRLf12-rahoituksesta (päätös 46/26/2013).

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Long-term use of benzodiazepines has decreased in Finland

TÄSTÄ ASIASTA TIEDETTIIN

- Bentsodiatsepiinien ja niiden tavoin vaikuttavien unilääkkeiden käyttö on Suomessa yleistä.
- Näiden lääkkeiden käyttö ja pitkäaikainen käyttö yleistyvät iän myötä.
- Suomen Lääketilaston mukaan tsopikloni on käytetyin unilääke.

TÄMÄ TUTKIMUS OPETTI

- Bentsodiatsepiinien ja niiden tavoin vaikuttavien unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö on vähentynyt kaikissa ikäryhmissä merkittävästi vuosina 2006–14.
- Pitkäaikaiskäyttö on yleisintä 75 vuotta täyttäneillä, erityisesti naisilla. Heidän yleisimmin pitkäaikaisesti käyttämänsä lääkeaine oli unilääke tsopikloni.
- Nuorimmassa, 18–34-vuotiaiden ikäluokassa yleisimmin pitkäaikaisesti käytetty lääkeaine oli klonatsepaami.
- Tzolpideemin pitkäaikaiskäyttö oli yleistä erityisesti vanhimmissa ikäryhmissä.

TERHI KURKO, LEENA
SAASTAMOINEN, ANNAMARI
TUULIO-HENRIKSSON, TERO
TAIMINEN, JARI TIIHONEN,
MARJA AIRAKSINEN, JARMO
HIETALA

TERHI KURKO
Senior Researcher
Kela Research
E-mail: terhi.kurko@kela.fi

Long-term use of benzodiazepines has decreased in Finland

Background

Benzodiazepines (BZDs) are one of the most commonly used drugs in Finland. The aim of this retrospective register-based study was to analyse the prevalence of long-term BZD use by active substance, age group and gender in the entire Finnish adult population.

Methods

We assessed all the reimbursed purchases of BZDs in the Finnish Prescription Register during 2006–2014. Long-term BZD use was defined as cumulative drug purchases of at least 180 defined daily dosages and at least two drug purchases during a calendar year. Long-term use of the most common active BZD substances was assessed in the following age groups: 18–34, 35–49, 50–64, 65–74 and at least 75 years.

Results

Long-term use of BZDs decreased statistically significantly in all age groups during 2006–2014. Although long-term use decreased most in the age group of at least 75 years old, still, 9.7% of this group were long-term users in 2014. Long-term use of hypnotics was most common among persons at least 75 years old and long-term use of anxiolytic BZDs among those 50–64 years old. Zopiclone was the most commonly used active substance and its long-term use was most common. Long-term use of zolpidem increased in all age groups and long-term use of clonazepam in all age groups except that of persons at least 75 years old.

Conclusions

Despite the overall decrease in long-term BZD use, special attention should be paid to patients who still use BZDs long-term.

Liitetaulukko 1. Suomessa tutkimuksen aikana markkinoilla olleet ja tutkimukseen sisällytetyt rauhoittavat ja unilääkkeet eli bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaisesti vaikuttavat unilääkkeet-

Lääkeaine (ATC koodi)	Vahvuudet ja pakkaukset	DDD	Korvattavat pakkaukset	x=Sisällytettiin tutkimukseen
<i>Rauhoittavat lääkkeet (N05BA)</i>				
Diatsepaami (N05BA01)	2, 5, 10mg / 10,30,100	10 mg	100	X
Klooridiatsepoksisi (N05BA02)	10, 25mg / 100	30 mg (p.o)	100	X Korvattava vuosina 2006–2012
Oksatsepaami (N05BA04)	15, 30, 50 / 30, 100	50 mg	100 30 of 50mg	X
Loratsepaami (N05BA06)	1mg / 30,100	2,5 mg	100	X
Klobatsaami (N05BA09)	1mg / 50	20 mg	50	X
Alpratsolaami (N05BA12)	0.25, 0.5, 1, 2 mg / 20, 100 depottabletit 30,100 tabletit	1 mg	20,30,100	X
Klooridiatsepoksidin ja amitriptyliinin yhdistelmävalmiste (N06CA01)	5mg/ 12.5mg ja 10.8/ 10mg / 30, 100	30 mg (klooridiatsepoksidi)	100	X
Klonatsepaami (N03AE01)	0.5mg, 2mg / 150,100	8 mg (epilepsia) 1 mg (muut)	100,150	X
<i>Unilääkkeet (N05CD)</i>				
Nitratsepaami (N05CD02)	5mg / 30, 100	5 mg	100	X Korvattava vuosina 2006–2012
Triatsolaami (N05CD05),	0.25mg / 10	0,25mg	-	ei korvattava
Tematsepaami (N05CD07)	10mg, 20mg / 10,30,100	20 mg	100	X Korvattava vuosina 2006–2012
Midatsolaami (N05CD08)	7,5mg, 15mg / 10	15 mg	-	Ei korvattava
Tsopikloni (N05CF01)	5mg, 7,5mg/ 10,30,100	7,5 mg	30, 100	X
<i>Bentsodiatsepiinien kaltaisesti vaikuttavat unilääkkeet (N05CF)</i>				
Tsolpideemi (N05CF02)	10mg/ 20,100	10 mg	20,100	X
Tsaleploni (N05CF03)	10mg, 14	10 mg	-	Ei korvattavia

Liitetaulukko 2. Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäytön esiintyvyys ikäluokittain tutkimusvuosina ja binomijakauman mukaiset 95 %:n luottamusvälit (laskettu R-tilasto-ohjelmalla Hmisc-laajennuspaketilla).

Vuosi	18–34-vuotiaat	35–49-vuotiaat	50–64-vuotiaat	65–74-vuotiaat	75-vuotiaat tai vanhemmat
	% (95 %:n luottamusväli)				
2006	0,96 (0,94–0,98)	4,00 (3,94–4,02)	7,11 (7,06–7,15)	9,40 (9,31–9,48)	17,63 (17,51–17,75)
2007	1,01 (0,99–1,03)*	4,13 (4,10–4,17)*	7,48 (7,46–7,53)*	9,51 (9,42–9,59)	17,49 (17,37–17,61)
2008	1,08 (1,06–1,09)*	4,25 (4,21–4,29)*	7,56 (7,52–7,61)	9,41 (9,33–9,49)	16,98 (16,87–17,10)*
2009	1,09 (1,08–1,10)	4,29 (4,25–4,33)	7,59 (7,54–7,64)	9,35 (9,27–9,43)	16,86 (16,75–16,97)
2010	1,01 (0,99–1,03)*	4,16 (4,12–4,19)*	7,31 (7,26–7,36)*	8,78 (8,70–8,86)*	15,89 (15,78–16,00)*
2011	0,95 (0,93–0,97)**	4,03 (4,00–4,07)*	7,08 (7,03–7,13)*	8,41 (8,33–8,48)*	15,03 (14,92–15,13)*
2012	0,90 (0,88–0,91)*	3,93 (3,89–3,97)*	6,85 (6,80–6,90)*	8,03 (7,96–8,10)*	14,16 (14,06–14,26)*
2013	0,79 (0,78–0,81)*	3,66 (3,62–3,69)*	5,87 (5,83–5,91)*	6,38 (6,32–6,44)*	10,39 (10,31–10,48)*
2014	0,75 (0,74–0,77)*	3,56 (3,53–3,60)*	5,59 (5,54–5,63)*	5,99 (5,93–6,05)*	9,65 (9,56–9,73)*
Muutos 2006–2014, % tilastollisesti merkitsevä	0,21 % Kyllä	0,44 % Kyllä	1,52 % Kyllä	3,41 Kyllä	7,98 Kyllä

* Peräkkäisten vuosien välinen muutos oli tilastollisesti merkitsevä