

TURUN YLIOPISTO

# Bentsodiatsepiinit ja iäkkään kognitio

Juha Puustinen  
 LT, neurologian erikoislääkäri  
 Satakunnan sairaanhoitopiiri ja Turun yliopisto

TURUN YLIOPISTO

# Benzodiazepines and Cognitive Functioning in Older Adults

With Emphasis on Long-Term Use and Withdrawal

Bentsodiatsepiinit ja ikääntyvien kognitiivinen toimintakyky  
 – pitkäaikaiskäyttö ja vieroitus

Juha Puustinen  
 Satakunnan keskussairaala 23.5.2014

# Väitöskirjayhteenveto ja osajulkaisut

- Yhteenveto on ladattavissa <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-29-5710-1>
- Associations between use of benzodiazepines or related drugs and health, physical abilities and cognitive function: a non-randomised clinical study in the elderly. Puustinen J, Numminen J, Kukola M, Vahberg T, Laine K, Kivela SL. *Drugs and Aging*. 2007;24(12):1045-59.
- Use of CNS medications and cognitive decline in the aged: a longitudinal population-based study. Puustinen J, Numminen J, Löppönen M, Vahberg T, Isoaho R, Rähä I, Kivela SL. *BMC Geriatrics*. 2011;11:70. doi: 10.1186/1471-2318-11-70.
- CNS medications as predictors of precipitous cognitive decline in the cognitively disabled aged: a longitudinal population-based study. Puustinen J, Numminen J, Vahberg T, Lyles A, Isoaho R, Rähä I, Kivela SL. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2012;2(1):57-68. doi: 10.1159/000336710.
- Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: A randomised double-blind placebo-controlled trial. Lähteenmäki R, Puustinen J, Vahberg T, Lyles A, Neuvonen PJ, Partinen M, Rähä I, Kivela SL. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;77(4):975-85. doi: 10.1111/bcp.12294.
- Effect of withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotic agents on cognition in older adults. Puustinen J, Lähteenmäki R, Palo-Kantola P, Salo P, Vahberg T, Lyles A, Neuvonen PJ, Partinen M, Rähä I, Kivela SL. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(3):319-29. doi: 10.1007/s00228-013-1613-6.

Juha Puustinen 12.3.2015

# Bentsodiatsepiinit ja iäkkään kognitio

- Vaikuttavatko bentsodiatsepiinit iäkkään kognitioon?
- Antaako melatoniini apua bentsodiatsepiinivieroituksessa?
- Koheneeko kognitio vieroituksesta?

Juha Puustinen 12.3.2015

# Bentsodiatsepiinit ja iäkkään kognitio

- Vaikuttavatko bentsodiatsepiinit iäkkään kognitioon?
- Antaako melatoniini apua bentsodiatsepiinivieroituksessa?
- Koheneeko kognitio vieroituksesta?

Juha Puustinen 12.3.2015

# Bentsodiatsepiinit – ihmelääkkeitä?

- Akuutisti tehokkaita ja vähätoksisia
- Käytetty
  - ahdistuneisuuden, unettomuuden,
  - levottomuuden, paniikkihäiriön,
  - masennuksen, sosiaalisen pelon,
  - kouristuskohtauksien, lihaskäntäytymisen,
  - psykoottisten oireiden,
  - pakko-oireisen häiriön,
  - alkoholivieroitusoireiden,
  - muiden keskushermostolääkkeiden sivuvaikutusten hoitoon ja
  - toimenpiteiden esivalmisteluihin.
  - Pollack 1993, AHFS 2002, Stevens ym. 2005

Juha Puustinen 12.3.2015

## Unilääkkeiden vaikutusmekanismit

- Kolmannes keskushermoston reseptoreista käyttää välittäjäaineen gamma-aminovoihappoa (GABAergisiä)
  - Aivokuori, limbinen järjestelmä, talamus ja hypothalamus, pikkuaivot ja selkäydin
    - *Gudex 1991, Bormann 2000*
- Lisääntynyt GABA välittää
  - rauhoittavat, unettavat, ahdistusta poistavat,
  - kouristuksia ehkäisevät,
  - lihaksia rentouttavat ja
  - muistia heikentävät vaikutukset
    - *Roy-Byrne 2005, Lopez-Munoz ym. 2011*

Juha Puustinen 12.3.2015

## Ongelmia – riippuvuus ja toleranssi

- Klooridiatsepoksi keksittiin 1956
- Jo 1963 huomattiin, että bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa riippuvuutta
  - *Greenblatt ym. 1978*
- WHO varoitti 1964
  - *Barker 2003*
- Toleranssi kehittyi nopeasti
  - *Swift ym. 1984*

Juha Puustinen 12.3.2015

## Bentsodiatsepiinit iäkkäillä

Juha Puustinen 12.3.2015

## Lääkehoidon ongelmia iäkkäillä

- Elimistö **kuivuu** ja **rasvoittuu** ikääntyessä.
- Pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien (*diatsepaami, nitratsepaami, klonatsepaami*) puoliintumisaikat iäkkäillä saattavat olla useita vuorokausia, jolloin **kumulointisvaara** on suuri.
  - *Dimitrow ym. 2013*
- **Farmakodynaamisia eli keskushermoston lamaantumista vahvistavia yhteisvaikutuksia** muiden lääkkeiden kanssa
- **Sairaus-lääkeyhteisvaikutuksia**

Juha Puustinen 12.3.2015

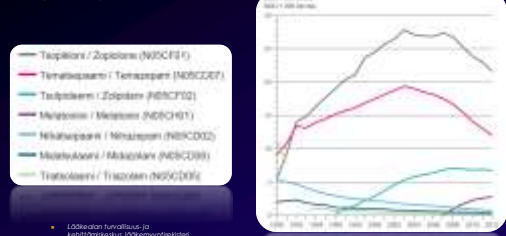
## Unilääkkeiden käyttö iäkkäillä

- Yli 65-vuotiaista **19 %** käytti bentsodiatsepiineja 90-luvun alussa ja vuosikymmenen lopulla lopulla **22 %**
  - *Linjakumpu ym. 2002*
- Käyttö lisääntyi edelleen vuosituhannen vaihteessa 1998-2003 kuopiolaisilla
  - *Jyrkkä ym. 2006*
- Eniten käyttävät kaikkein vanhimmat eli yli 85-vuotiaat
  - *Linjakumpu ym. 2004, Jyrkkä ym. 2006*
- Yhdistyy monilääkitykseen
  - *Jyrkkä ym. 2009*

Juha Puustinen 12.3.2015

## Unilääkkeiden käyttö Suomessa 1990-2012

DDD / 1000 as / vrk



■ Lääkkeiden turvallisuus ja käyttöönastutus, lääkeyhteisvaikutukset.

Juha Puustinen 12.3.2015



## Bentsodiatsepiinit dementiassa – seuranta tutkimukset

- Vain kolme tutkimusta julkaistu
  - Voivat **pahentaa Alzheimer-potilaan kognition laskua**
    - *Ekul ym. 2007, Rosenberg ym. 2012,*
  - erityisesti jos liitetään **psykoosilääkkeeseen**
    - *Ekul ym. 2007*
  - **Bentsodiatsepiinit yhdessä muiden CNS-lääkkeiden** kanssa lisäävät kognition laskun riskiä verrattuna ei-lääkittyihin n. 8 vuoden seuranta-ajalla
    - *Puusinen ym. 2012 (OSATUTKIMUS III)*

Juha Puustinen 12.3.2015

## Bentsodiatsepiinit ja iäkkään kognitio

- Vaikuttavatko bentsodiatsepiinit iäkkään kognitioon?
- Antaako melatoniini apua bentsodiatsepiinivieroituksessa?
- Koheneeko kognitio vieroituksesta?

Juha Puustinen 12.3.2015

## Bentsodiatsepiinit ja iäkkään kognitio

- Vaikuttavatko bentsodiatsepiinit iäkkään kognitioon?
- Antaako melatoniini apua bentsodiatsepiinivieroituksessa?
- Koheneeko kognitio vieroituksesta?

Juha Puustinen 12.3.2015

## Melatoniinin teho bentsodiatsepiinivieroituksessa

- Aiemmin yhdessä **iäkkäillä** melatoniinia lumeeseen verranneessa kaksoissokkoutetussa BZD-vieroitustutkimuksessa oli saatu positiivinen tulos
  - *Garfinkel ym. 1999*
- kun taas kahdessa melatoniinista ei todettu hyötyä.
  - *Cardinali ym. 2002, Vissers ym. 2007*

Juha Puustinen 12.3.2015

## Melatoniinin teho bentsodiatsepiinivieroituksessa

- Aiemmin yhdessä **iäkkäillä** melatoniinia lumeeseen verranneessa kaksoissokkoutetussa BZD-vieroitustutkimuksessa oli saatu positiivinen tulos
  - *Garfinkel ym. 1999*
- kun taas kahdessa melatoniinista ei todettu hyötyä.
  - *Cardinali ym. 2002, Vissers ym. 2007*

Juha Puustinen 12.3.2015

## Iäkkäiden bentsodiatsepiinivieroituskeinot

- Vain yksi ikääntyvillä ja iäkkäillä (yli 50 v.) BZD-vieroituksia käsittelevä meta-analyysi (*Paquin ym. 2014*)
- 16 RCT-tutkimusta julkaistu
  - 1) vieroitus lääkkeiden määräämisinterventiolla (esim. interventio, jossa oli **vieroitusuunnitelma** yhdellä tai useammalla interventiolla, kuten **lääkityksen arvioinnilla tai edukaatolla**),
  - 2) **valvottu vieroitus** (esim. tutkimushenkilökunnan tai terveydenhuollon ammattihenkilön valvomana),
  - 3) **valvottu vieroitus täydennettynä psykoterapialla** (esim. kognitiivisbehavioristinen terapia tai psykologin konsultaatio),
  - 4) **valvottu vieroitus täydennettynä lääkkeellä** (esim. muu unilääke tai lumetabletti)

Juha Puustinen 12.3.2015

## Iäkkäiden bentsodiatsepiinivieroituskeinot

- Vain yksi ikääntyvillä ja iäkkäillä (yli 50 v.) BZD-vieroituksia käsittelevä meta-analyysi (Paquin ym. 2014)
  - Valvottu psykoterapiaan liitetty vieroitus
    - OR=5.06 (95 % LV 2.68-9.57, P>0.00001, NNT=3)
      - Myös paras 12 kk seurantatuloks (OR=3.00; 95 % LV 1.43-6.28, P=0.0004, NNT=5)
  - Lääkkeenmääräämisinterventiot
    - OR=1.43 (95 % LV 1.02-2.02, P=0.04, NNT=13)
  - Valvottu vieroitus, johon yhdistetty vieroituslääkitys (melatoniini)
    - OR=1.31 (95 % LV 0.68-2.53, P=0.42, NNT=20) – ei merkittävä

Juha Puustinen 12.3.2015

## Melatoniinin liittäminen psykososiaaliseen tukeen bentsodiatsepiinivieroituksessa

Juha Puustinen 12.3.2015

## Unilääkkeiden purku - Satauni

- Potilaan **informointi, motivointi, voimaannuttaminen**
  - Pitkäaikaisesti tehosta ei positiivista näyttöä
  - Pitkäaikaiskäyttöön liittyy
    - unen rakenteen keveneminen ja huononisuus,koettu huono yöuni
    - Paradoksaalinen unilääkkeiden vaikutus
      - **Lähteenmäki ym. 2014 (OSATUTKIMUS IV), Puustinen ym. 2014 (OSATUTKIMUS V), Lähteenmäki ym. 2015 (Julkaisematon)**

Juha Puustinen 12.3.2015

## Unilääkkeiden purku - Satauni

- Potilaan **informointi, motivointi, voimaannuttaminen**
  - Odotetut **hyödyt**
    - Pitkällä tähtäimellä voi vähentää päiväväsymystä, virkistää, parantaa lihasvoimaa
  - Odotetut **haitat**
    - Aluksi tulee lähes aina vieroitusoireita
      - Valvomista, ärtymistä, äkillisessä lopetuksessa jopa kouristuskohtauksen vaara
        - **Lähteenmäki ym. 2014 (OSATUTKIMUS IV), Puustinen ym. 2014 (OSATUTKIMUS V), Lähteenmäki ym. 2015 (Julkaisematon)**

Juha Puustinen 12.3.2015

## Unilääkkeiden purku - Satauni

- |   | N  | %   |
|---|----|-----|
| ■ Pitkäaikaiskäyttäjistä                                | 92 | 100 |
| □ Ensimmäisen kuuden viikon aikana keskeytti vain harva | 3  | 3   |
| ■ Kuukauden kuluttua vieroituksen alusta                | 69 | 76  |
| □ Eijäännöserpitaisuuksia                               |    |     |
| ■ Kuuden kuukauden kuluttua (N=89)                      |    |     |
| □ Eikäyttäjät   | 34 | 38  |
| □ Satunnaiskäyttäjät                                    | 44 | 49  |
| □ Säännölliset käyttäjät                                | 11 | 12  |
- **Melatoniinista ei ollut apua vieroituksessa placeboon verrattuna.**
    - **Lähteenmäki ym. 2014 (OSATYÖ IV), Puustinen ym. 2014 (OSATYÖ V)**

Juha Puustinen 12.3.2015

## Bentsodiatsepiinit ja iäkkään kognitio

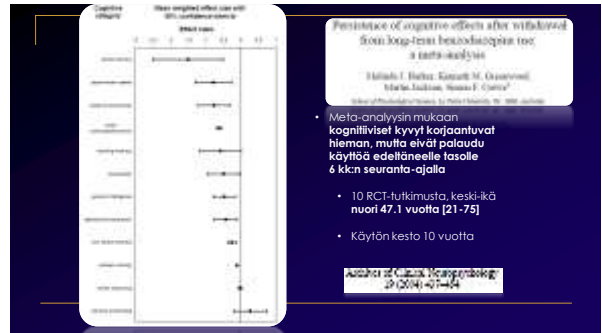
- Vaikuttavatko bentsodiatsepiinit iäkkään kognitioon?
- Antaako melatoniini apua bentsodiatsepiinivieroituksessa?
- Koheneeko kognitio vieroituksesta?

Juha Puustinen 12.3.2015

## Bentsodiatsepiinit ja iäkkään kognitio

- Vaikuttavatko bentsodiatsepiinit iäkkään kognitioon?
- Antaako melatoniini apua bentsodiatsepiinivieroituksessa?
- Koheneeko kognitio vieroituksesta?

Juha Puustinen 12.3.2015



- Meta-analyysin mukaan kognitiiviset kyvyt korjaantuvat hieman, mutta eivät palaudu käyttöä edelleelle tasolle 6 kkn seuranta-ajalla

- 10 RCT-tutkimusta, keski-ikä nuori 47.1 vuotta [21-75]
- Käytön kesto 10 vuotta

Journal of Clinical Psychopharmacology  
2014;34(4):471-474

## Unilääkkeiden purku - Satauni

- Kognitiiviset kyvyt
  - CogniSpeedin psykomotoriset testit
    - yhden ja kahden ärsykkeen reaktioaika, vigilanssitestit ja niiden virhesuoritukset
  - eivät parantuneet tai paranivat vain hyvin vähän unilääkkeiden vieroituksen jälkeen kuuden kuukauden seurannassa.
    - Voi viitata kognitiivisten häirtavaikutusten olevan hyvin hitaasti paranevia tai jopa pysyviä.
      - Puustinen ym. 2014 (OSATYÖ V)

Juha Puustinen 12.3.2015

## Auttaako vieroitus kognitioon?

- Bentsodiatsepiinien vieroitus iäkkäillä
  - Kaikkien iäkkäillä tehtyjen tutkimusten mukaan kognitio ei korjaannu vieroituksella kokonaan
    - Seuranta-aika 6 päivää - 52 viikkoa
      - Salzman 1992, Rummans ym. 1993, Curran ym. 2003, McAndrews ym. 2003, Tsunoda ym. 2011, Puustinen ym. 2014 (OSATUTKIMUS V)
  - Pitkäaikaiset tai pysyvät kognitiiviset vaikutukset?
  - Tuleeko pysyviä aivomuutoksia?

Juha Puustinen 12.3.2015

## Yhteenveto

- Bentsodiatsepiinien kognitiiviset haitat on osoitettu vakuuttavasti lyhytkestoisissa kokeellisissa lumekontrolloidussa tutkimuksissa ja pitkäkestoisissa väestötutkimuksissa
- Melatoniini ei ole lumelääkettä tehokkaampaa vieroituksessa
  - Psykososiaalisen tuen ja pillerinvaihdon pillerilin psykologinen merkitys?
- Kognitiiviset haitat eivät palaudu täydellisesti vieroituksesta huolimatta
- Onko iäkkään pitkäkestoinen bentsodiatsepiinihoito näyttöön perustuvaa lääkefiedettä ja käypää hoitoa?

Juha Puustinen 12.3.2015



Kuva: Porin Kallo, Juha Puustinen 2013