

KELA:n tutkimuksen johtoryhmälle (Loppuraportti)

Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö Suomessa tutkimushanke (Kelan KKRL§12 rahoituspäätös 46/26/2013)

Vastaava tutkija: Prof. , Ylilääkäri, Jarmo Hietala TYKS ja Turun Yliopisto.

Muut tutkijat: Terhi Kurko, Leena Saastamoinen, Annamari Tuulio-Henriksson, Tero Taiminen, Jari Tiihonen, Marja Airaksinen

Tiivistelmä:

'Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö Suomessa' tutkimushanke on tuottanut kaivattua tutkittua tietoa keskusteluun uni- ja rauhoittavien lääkkeiden käytöstä ja erityisesti pitkäaikaiskäytöstä. Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö on kokonaisuutena hitaasti vähenemässä maassamme mutta tiettyjen lääkkeiden kuten klonatsepaamin ja tsolpideemin pitkäaikaiskäyttö näyttää jopa lisääntyvän. Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö on edelleen hyvin yleistä maassamme varsinkin vanhemmissa ikäryhmissä. Tuloksilla voidaan todeta olevan jo nyt tieteellistä merkitystä ja yhteiskunnallista vaikuttavuutta sekä kansallisesti että kansainvälisesti. Tutkimus on mm. vaikuttanut klinisen lääkehoidon optimointiin ja jopa viranomaisohjeistukseen (<http://www.fimea.fi/-/valvira-ja-fimea-ovat-huolissaan-klonatsepaamin-maaraamisesta-ja-kaytosta>) Liitteessä 1. esitetään yksityiskohtaisempi selvitys tähänastisista tuloksista ja keskeiset julkaisut niinkään liitteinä.

Alkuperäisjulkaisut:

Kurko TA, Saastamoinen LK, Tähtkääpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, Airaksinen MS, Hietala J. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry*. 2015; 30(8):1037-47.

Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, Airaksinen M, Hietala J. Trends in the long-term use of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics: A national register study for 2006 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 May 4. doi: 10.1002/pds.4551.

Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, Airaksinen M, Hietala J. Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö on vähentynyt. *Suomen Lääkärilehti* 2018; 20 (37): 1292-1297.

Tähtkääpää SM, Saastamoinen L, Airaksinen M, Tuulio-Henriksson A, Aalto-Setälä T, Kurko T. Decreasing Trend in the Use and Long-Term Use of Benzodiazepines Among Young Adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 May;28(4):279-284.

Jarmo Hietala, Ylilääkäri, prof.
TYKS Psykiatrian toimialue ja Turun Yliopisto
Osoite: Kunnallissairaalan tie 20 (Rak 9, 3.krs), 20700-Turku
Tel: +358-40-4562781/Laukka
E-mail: jarmo.hietala@tyks.fi

LIITE 1 Selvitys tutkimuksen tuloksista:

Tausta

Kelan lääkekorvaustilastojen mukaan rauhoittavat ja unilääkkeet ovat laajasti Suomessa käytetty lääkeryhmä. Tässä tutkimuksessa *rauhoittavilla ja unilääkkeillä* tarkoitetaan *bentsodiatsepiineja ja niiden kaltaisesti vaikuttavia unilääkkeitä* (myöhemmin *bentsodiatsepiini*)¹. Näitä lääkkeitä käytetään moniin käyttöaiheisiin, joista yleisimpiä ovat ahdistuneisuusoireiston, mielialahäiriöiden ja unettomuuden hoito.

Rauhoittavien ja unilääkkeiden valmisteyhteenvetojen ja niiden käyttöä koskevien hoitosuositusten mukaan bentsodiatsepiineja tulisi käyttää vain lyhytaikaisesti toleranssin kehittymisen vuoksi ja riippuvuusriskin vähentämiseksi (Sosiaali- ja Terveysalan lupa- ja valvontaviranomainen 2011, Syvälahti ja Hietala 2012, Baldwin ym. 2013). Unettomuuden Käypä hoito-suosituksen (2017) mukaan tilapäisessä unettomuudessa unilääkettä saa käyttää vain parina iltana viikossa parin viikon ajan.

Eryyisesti iäkkäillä on erityinen riski bentsodiatsepiinien haitallisille vaikutuksille elimistön vanhenemiseen liittyvien muutosten vuoksi (Linjakumpu ym.2004, Rikala ym. The American Geriatrics Society 2015; Unettomuus Käypä hoito-Suositus 2017; Fimea 2017). Nuoremmissa ikäluokissa erityisiä huolenaiheita taas ovat riippuvuuden syntyminen ja väärinkäyttö (Kjosavik ym. 2012; Donaghue ja Lader ym. Olfson ym. 2015, 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 (Saxell 2016).

Näiden lääkkeiden käytön yleisyydestä huolimatta Suomessa ei ole aiemmin väestötasolla tutkittu näiden lääkkeiden pitkäaikaiskäytön yleisyyttä eikä pitkäaikaiskäyttöön yhteydessä olevia tekijöitä. Aiheesta tarvitaan lisää tutkimustietoa hoidon hyötyjen ja haittojen arvioinnissa sekä hoitokäytäntöjen kehittämisessä (Taiminen ja Hietala 2011, Puustinen ym. 2011).

Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää miten rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö on määritelty kansainvälisessä tutkimuskirjallisuudessa, näiden lääkkeiden pitkäaikaiskäytön yleisyyttä ja tähän liittyviä tekijöitä Suomessa. Keskeinen tavoite on optimoida ja rationalisoida rauhoittavien ja unilääkkeiden käyttöä hyötyjen maksimoimiseksi ja toisaalta mahdollisten haitallisten vaikutusten minimoimiseksi.

Tutkimuksen alatavoitteina oli

¹ Bentsodiatsepiineiksi ja niiden kaltaisiksi lääkeaineiksi lasketaan kaikki Maailman Terveysjärjestö WHO:n (2014) anatomis-terapeuttis-kemiallisen (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokituksen mukaiset lääkeaineet, jotka sisältyvät hermostoon vaikuttavien lääkeaineiden (N) seuraaviin alaluokkiin: bentsodiatsepiinit (N03AE, N05BA), unilääkkeet (N05CD, N05CF) ja psyykenlääkkeiden yhdistelmävalmisteet N06CA01.

- 1) tehdä systemaattinen kirjallisuuskatsaus uni- ja rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikaiskäyttöön liittyvistä tutkimuksista, sekä tarkastella pitkäaikaiskäytön eri määritelmien toimivuutta.
- 2) tutkia näiden lääkeaineiden pitkäaikaisen käytön yleisyyttä ja jakaantumista väestössä
- 3) selvittää käytön pitkäaikaistumiseen sekä toisaalta näiden lääkeaineiden käytön aloittamiseen ja lopettamiseen yhteydessä olevia tekijöitä. Vertailuaineistona käytetään ensisijaisesti iän, sukupuolen ja asuinalueen mukaan kaltaistettua satunnaistettua väestötosta. (käynnissä oleva tutkimus)

Aineistot ja menetelmät

1) Systemaattinen katsaus

Bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisesti vaikuttavien lääkkeiden pitkäaikaiskäyttöä on tutkittu kansainvälisesti monin menetelmin ja tulokset ovat hyvin heterogeenisiä. Aihetta käsittelevässä tieteellisessä kirjallisuudessa ei ole yhdenmukaista määritelmää rauhoittavien tai ylipäänsä psyykenlääkkeiden pitkäaikaiselle tai säännölliselle käytölle. Siksi tästä aiheesta tehtiin systemaattinen katsaus.

Tutkimusaineisto koostui keskeisistä viitetietokannoista (Cochrane, Scopus kattaen Medline, ja lähes täysin Embase-tietokannan, Medic, International Pharmaceutical Abstracts) haetuista alkuperäistutkimuksista, joissa tarkastellaan rekisteritutkimuksen menetelmin bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkeaineiden pitkäaikaiskäyttöä avohoidossa. Tutkimukseen otettiin mukaan vuodesta 1970 alkaen englannin-, saksan-, suomen- ja ruotsinkielellä julkaistut tutkimukset.

Systemaattisen kirjallisuushaun tuloksena löytyneet artikkelit seulottiin otsikoiden ja tiivistelmien perusteella. Yksityiskohtaisempaan tarkasteluun hyväksytyjen artikkelien joukosta poistettiin duplikaatit ja tutkimusaiheen kannalta epäoleelliset artikkelit. Ne karsittiin tutkimusryhmässä etukäteen sovittujen sisäänotto- ja poissulkukriteerien perusteella. Sisäänottokriteerit täyttäneet artikkelit päätyivät lopulliseen analyysiin. Kaksi, toisistaan riippumatonta tutkijaa valitsi, luokitteli ja analysoi julkaisut. Jokainen seulonnan vaihe dokumentoitiin ja sisäänotto- ja poissulkukriteerien perusteella analysoidut artikkelit taulukoitiin. Tällä pyrittiin parantamaan systemaattisen kirjallisuuskatsauksen validiteettia.

2) Uni- ja rauhoittavien lääkkeiden pitkäaikaisen käytön jakaantuminen väestössä

Tämä havainnoiva rekisteripohjainen tutkimus toteutettiin Turun yliopiston Psykiatrian klinikan, Kelan Tutkimuksen, Itä-Suomen yliopiston sekä Helsingin yliopiston Kliinisen farmasian yksikön yhteistyönä. Tutkimuksen rekisterinpitäjänä toimii Turun yliopistollisen keskussairaalan psykiatrian klinikka.

Tutkimusaineistoon poimittiin Kelan Reseptiedostosta bentsodiatsepiineja (ATC-ryhmät N03AE, N05BA, N06CA) tai unilääkkeitä (N05CD, N05CF) vuosina 2006–2014 käyttäneet henkilöt ja tiedot heidän bentsodiatsepiinien ja unilääkkeiden ostoistaan. Tutkimukseen otettiin mukaan sellaiset klonatsepaamin (N03AE01) lääkkeitä, joihin ostajalla ei ollut erityiskorvausoikeutta epilepsian perusteella (Kela, erityiskorvausoikeuksien tiedosto). Tutkimuksessa klonatsepaamin kulutuksen mittayksikkönä käytettiin määritellyn vuorokausiannoksen (8 mg) sijasta 1 mg vuorokausiannosta aiemman kirjallisuuden ja

tutkimusryhmän klinikkujen asiantuntemuksen perusteella (White 2009; Drug and Alcohol Services Australia 2011).

Tutkimuksessa tarkasteltiin pitkäaikaiskäytön prevalenssia ja lääkekäytön pysyvyyttä eli persistenssiä. Käyttöä tarkasteltiin lääkeaineittain ikäluokittain, sukupuolittain ja alueittain.

Tutkimuksessa pitkäaikaiskäytöksi määriteltiin vähintään 180 määritettyä vuorokausiannosta (DDD) ja kaksi erillistä lääkeostoa kalenterivuoden aikana; määritelmä systemoituun katsaukseen (Kurko ym. 2015). Lisäksi tarkastelimme bentsodiatsepiinien suuriannoksista käyttöä, joka määriteltiin systemoituun katsaukseen sisällytettyjen artikkelien perusteella vähintään 1 000 määritellyn vuorokausiannoksen ja vähintään kahdeksi lääkeostoksi kalenterivuoden aikana (Kurko ym. 2015).

Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaisen käytön esiintyvyyttä eli käyttäjämäärää ikäluokkaan kuuluvia aikuisia kohden tarkasteltiin erikseen suomalaisilla aikuisilla (Kurko ym. 2018a,b) sekä erikseen nuorilla, 18-25-vuotiailla aikuisilla (Tähkää ym. 2018). Lisäksi tarkasteltiin bentsodiatsepiinien käytön yleisyyttä alle 18-vuotiailla. Aikuisilla rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäytön esiintyvyyttä aikuisia kohden tarkasteltiin 18–34-, 35–49-, 50–64-, 65–74-vuotiaiden ja 75 vuotta täyttäneiden ikäryhmissä.

3) Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaistumiseen yhteydessä olevat tekijät (käynnissä oleva tutkimus)

Tässä käynnissä olevassa retrospektiivisessä kontrolloidussa rekisteritutkimuksessa bentsodiatsepiinien käytön aloittajille vuonna 2006 on poimittu satunnaisotoksena väestöstä (1:4) iän, sukupuolen ja sairaanhoitopiiriin (vuoden 2006 lopussa) mukaan kaltaistetut verrokkit. Tutkimuksessa pitkäaikaiskäyttäjryhmää verrataan ensisijaisesti näihin väestöverrokkeihin. Toisena asetelmana verrataan pitkäaikaiskäyttäjiä niihin rauhoittavien ja unilääkkeiden käyttäjiin, joiden lääkekäyttö ei muodostu pitkäaikaiseksi. Käytön aloittaja on henkilö, jolla ei ole bentsodiatsepiiniostoja vuosina 2004–2005 mutta on niitä vuonna 2006.

Tämän rekisteritutkimuksen keskeisin hyödynnettävä rekisteri on Kelan Reseptitiedosto, joka on tärkein reseptilääkkeiden käytön tietolähde Suomessa. Sen tietoihin yhdistetään Kelan, THL:n sekä ETK:n rekisteritietoja pitkäaikaiskäyttäjien ja verrokkien sairastamisesta, hoidon tarpeesta, elämäntilanteista ja työkyvystä. Yhdistämällä eri rekistereistä saatavia tietoja voidaan väestötasolla selvittää monesta näkökulmasta pitkäaikaiseen bentsodiatsepiinihoitoon tai em. hoidon loppumiseen yhteydessä olevia tekijöitä. Koska tutkimukseen on haettu lupaa käyttää hyvin laajasti erilaisia indikaattoreita suomalaisista rekistereistä, tämä tutkimus syventää aiempaa tieteellistä ja kliinistä tietämystä rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaisesta käytöstä ja sen hyödyistä sekä haitoista.

Tutkimus on käynnissä, siihen on poimittu kaikki siinä tarvittavat rekisteritiedot. Helmikuussa 2018 Kelan tutkimuksen johtoryhmä hyväksyi tämän tutkimuksen Kelan tutkimuksen yhteistyöhankkeeksi. Tutkimusryhmää on vahvistettu Itä-Suomen yliopiston lääke-epidemiologien rekisteritutkimuksen asiantuntijoilla. Tämän osatutkimuksen ensimmäisiä tuloksia tullaan saamaan alkuvuonna 2019.

Tulokset

Systemoitu katsaus (Kurko ym. 2015)

Systemoidun katsauksemme ennaltamääritetyt kriteerit täytti 41 rekisteritutkimusta. Näissä tutkimuksissa bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäytön määritelmä vaihteli yhdestä kuukaudesta useaan vuoteen. Näissä tutkimuksissa yleisimmin (n=10/41 tutkimusta) käytetty määritelmä pitkäaikaiskäytölle oli vähintään kuusi kuukautta kestävä käyttö vuodessa. Näistä tutkimuksista arvioitu pitkäaikaiskäytön yleisyys oli noin 3 % aikuisväestössä. Pitkäaikaiskäyttäjien osuus kaikista bentsodiatsepiinien käyttäjistä vaihteli tutkimuksissa 6 ja 76 % välillä (keskiarvo 24 %). Sen sijaan vähintään 65-vuotiailla pitkäaikaiskäyttäjien osuus oli lähes puolet (keskiarvo 47%) kaikista bentsodiatsepiinia käyttäneistä.

Bentsodiatsepiineja käytettiin pitkäaikaisesti tavallisesti vakiintuneella pienellä annoksella. Suuri annoksinen käyttö ja annoksen eskalaatio olivat harvinaisempia. Kuitenkin iäkkäillä bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäytössä annokset usein ylittivät iäkkäille suositellut annokset. Katsaukseen sisällytettyjen tutkimusten mukaan bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttöön liittyi useita joko potilaaseen (esimerkiksi korkea ikä, mielenterveysongelma), lääkkeenmäärääjään (erikoisala, monta lääkkeenmäärääjää) ja käytettyyn bentsodiatsepiiniin (ensimmäisenä määrätty bentsodiatsepiini, lyhytvaikutteinen, korkean riippuvuusriskin bentsodiatsepiini, kuten alpratsolaami) liittyviä tekijöitä.

Pitkäaikaiskäytön yleisyys Suomessa, rekisteritutkimus (Kurko ym. 2018a,b; Tähkäpää ym. 2018)

Rauhoittavien ja unilääkkeiden käyttö on Suomessa yleistä. Vuonna 2014 noin koko aikuisväestöstä 9,3 % käytti näitä lääkkeitä ja 3,6 % oli niiden pitkäaikaiskäyttäjää sekä 0,3 % käytti näitä lääkkeitä suurella annoksella (Kurko ym. 2018a,b). Vuosina 2006–2014 pitkäaikainen käyttö vähentyi tilastollisesti merkitsevästi (yli 30 %). Vuonna 2014 lähes 40 % kaikista bentsodiatsepiinin käyttäjistä oli pitkäaikaiskäyttäjää (Kurko ym. 2018a).

Vuosina 2006–2014 kaikkien muiden rauhoittavien bentsodiatsepiinien käyttö vähentyi, mutta klonatsepaamin käyttö ja pitkäaikaiskäyttö lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi (Kurko ym. 2018a). Kaikille lääkkeaineille tarkasteltiin erikseen lääkekäytön jatkuvuutta (persistenssiä). Klonatsepaamin käyttäjistä myös niiden käyttäjien osuus, jotka jatkoivat lääkkeaineen käyttöä yli 9 vuoden ajan oli suurin (21%). Klonatsepaamin suurannos käyttö oli myös kaikkein yleisintä. Oksatsepaami oli koko tarkastelujakson aikana Suomessa käytetyin rauhoittava bentsodiatsepiini. Tarkastelujaksolla unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö vähentyi tilastollisesti merkitsevästi. Sen sijaan lääkkeitä tarkasteltuna tsolpideemin käyttö lisääntyi. Koko tarkastelujaksolla yleisimmin käytetty ja pitkäaikaisesti käytetty unilääke oli tsopikloni. Unilääke tematsepaamin käyttäjistä suurin osa (yli 60 %) oli pitkäaikaiskäyttäjää.

Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikainen käyttö oli yleisintä vanhimmassa, 75 vuotta täyttäneiden ikäryhmässä ja harvinaisinta nuorimmassa, 18–34-vuotiaiden ikäryhmässä koko tarkastelujakson ajan (Kurko ym. 2018b). Pitkäaikainen käyttö väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa ikäryhmissä, mutta suhteellisesti eniten se väheni 75 vuotta täyttäneiden ikäryhmässä, jossa se lähes puolittui. Sen sijaan 35–49-vuotiaiden

ikäryhmässä pitkäaikaiskäyttö väheni vain hieman 4,0 %:sta 3,6 %:iin vuosina 2006–14. Ahdistusta lievittävien lääkkeiden pitkäaikaiskäyttö oli vuodesta 2009 lähtien yleisintä 65–74-vuotiaiden ikäryhmässä ja koko tarkastelujaksolla se oli miehillä yleisempää kuin naisilla. Unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö oli yleisintä iäkkäimmässä, 75 vuotta täyttäneiden ikäryhmässä ja naisilla huomattavasti yleisempää kuin miehillä.

Tähkäpää ym. (2018) tutkimuksessa tarkasteltiin erikseen 18-25-vuotiaiden nuorten aikuisten bentsodiatsepiinien käyttöä ja pitkäaikaiskäyttöä. Suomessa bentsodiatsepiinien käyttö alkoi yleistyä noin 15-vuotiaana (Tähkäpää ym. 2018). Tätä aiemmin se on huomattavan harvinaista.. Bentsodiatsepiinien käyttö (24,0:käyttäjistä 18,8 käyttäjään / 1 000 asukasta) ja pitkäaikaiskäyttö (5,5 käyttäjistä 3,3:n käyttäjään) vähentyivät myös tässä ikäryhmässä tilastollisesti merkitsevästi vuosina 2006-2014. ikäryhmässä ahdistusta lievittävien lääkkeiden käyttö oli huomattavasti yleisempää kuin unilääkkeiden käyttö. Oksatsepaami ja alpratsolaami olivat käytetyimmät bentsodiatsepiinit. Koko tutkimusjakson ajan bentsodiatsepiinien käyttöä oli nuorilla naisilla huomattavasti yleisempää kuin nuorilla miehillä. Sen sijaan bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö oli nuorilla miehillä huomattavasti yleisempää kuin nuorilla naisilla

Yhteenveto ja päätelmät

Rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö on yleistä niin kansainvälisesti kuin meillä Suomessa. Vuonna 2014 noin 10 % suomalaisista aikuisista oli näiden lääkkeiden käyttäjiä ja noin 4 % pitkäaikaiskäyttäjiä. Vaikka näiden lääkkeiden pitkäaikaiskäyttö on merkittävästi vähentynyt, se on edelleen hyvin yleistä erityisesti iäkkäimmissä ikäryhmissä. Koska tämä ikäryhmä on herkin bentsodiatsepiinien haitallisille vaikutuksille, tulisi erityistä huomiota kiinnittää näiden lääkkeiden määräämiseen tälle ikäryhmälle. Vaikka nuorilla aikuisilla bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö oli harvinaista, tulisi erityistä huomiota kiinnittää nuoriin miehiin, joilla pitkäaikaiskäyttö on yleisintä. Vaikka pitkäaikaiseen uni- ja rauhoittavien lääkkeiden käyttöön liittyy ongelmia niin korostamme kuitenkin, että on tietty ryhmä potilaita, jotka näyttävät kliinisesti hyötyvän pitkäaikaisestakin bentsodiatsepiinihoidosta. Tämän potilasryhmän tarkempi karakterisointi ja lääkevasteita ennustavien tekijöiden tutkiminen on edelleen tärkeää.

Vaikka muiden rauhoittavien ja unilääkkeiden pitkäaikaiskäyttö vähentyi, klonatseppamin ja tsolpideemin lääkkeiden pitkäaikaiskäyttö yleistyi. Klonatsepaami käyttäjistä yli 60 % käytti lääkettä pitkäaikaisesti, ja pitkäaikaiskäyttö myös lisääntyi tarkastelujaksolla kaikissa muissa paitsi vanhimmassa ikäryhmässä. Klonatsepaami on korkean riippuvuusriskin bentsodiatsepiini eikä se ole siten turvallisempi vaihtoehto kuin alpratsolaami tai diatsepaami. Tzolpideemin pitkäaikaiskäyttö oli yleisintä iäkkäimmissä ikäryhmissä ja tämä ikäryhmä on kaikkein herkin sen haitallisille vaikutuksille. Myös Lääkealan Kehittämiskeskus Fimea on luokitellut tsolpideemin iäkkäillä vältettäväksi suositeltavaksi lääkeaineeksi. Näiden lääkeaineiden määräämiseen ja käytön pitkäaikaistumiseen tuleekin kiinnittää erityistä huomiota.

Kirjallisuutta

- Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran HV, Davies S, Leonard B, et al. Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol* 2013 ;27(11):967–71.
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive Effects of Long-Term Benzodiazepine Use: A Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2004;18(1):37–48.
- Donoghue J, Lader M. Usage of benzodiazepines: A review. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2010;14(2):78–87
- Drug and Alcohol Services South Australia G of SA. Benzodiazepine conversion chart. Adelaide, Australia; 2012.
- 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* [Internet]. 2012;68(3):311–9.
- Kurko TA, Saastamoinen LK, Tähtkääpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, Airaksinen MS, Hietala J. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry*. 2015; 30(8):1037-47.
- Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, Airaksinen M, Hietala J. Trends in the long-term use of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics: A national register study for 2006 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 May 4. doi: 10.1002/pds.4551. a
- Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, Airaksinen M, Hietala J. Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö on vähentynyt. *Suomen Lääkärilehti* 2018; 20 (37): 1292-1297. b
- Lääkealan kehittämiskeskus, Fimea. Lääke75+. (viitattu 31.10.2017) Saatavilla internetissä: http://www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/laake75-
- Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Hakko H, Viilo K, et al. Iäkkäiden lääkitys on usein vahvasti sedatiivista. *Suom Lääkäril*. 2004;59(49-50):4852–4.
- Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72(2):136–42.
- Puustinen J, Nurminen J, Löppönen M, Vahlberg T, Isoaho R, Räihä I, et al. Use of CNS medications and cognitive decline in the aged: a longitudinal population-based study. *BMC Geriatr* 2011 ;11(1):70.
- Rikala M, Korhonen MJ, Hartikainen S. Vanhukset käyttävät rauhoittavia ja unilääkkeitä vuosien ajan. *Suom Lääkäril* 2012;67(48):3583–4.
- Saxell J. Äänessä potilas: Bentsodiatsepiineille kiitos. *Suom. lääkäri*. 24.4.2015
- Syvälähti E, Hietala J: Ahdistuneisuus- ja unihäiriöiden lääkeaineet. Kirjassa: *Farmakologia ja toksikologia*, s. 413–426, 7. painos. Toim. Koulumäki M, Mervaala E, Tuomisto J, Medicina. Kuopio 2012
- Taiminen T, Hietala J. Bentsodiatsepiinit heikentävät kognitiivista suorituskäkyä ja

saattavat aiheuttaa masennusta. Suom Lääkäril 2011;66(26-31):2176–8.

Tähkää SM, Saastamoinen L, Airaksinen M, Tuulio-Henriksson A, Aalto-Setälä T, Kurko T. Decreasing Trend in the Use and Long-Term Use of Benzodiazepines Among Young Adults. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 May;28(4):279-284.

The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 pdated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63(11):2227–2246.

Unettomuus (online). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu 31.10.2017). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Valvira. Bentsodiatsepiinien määrääminen, 31.8.2017 (Viitattu 23.11.2017) Saatavilla internetissä: http://www.valvira.fi/terveydenhuolto/hyva-ammatinharjoittaminen/laakehoito/bentsodiatsepiinien_maaraaminen_2

White MP. Medication dosing in anxiety disorders: What the evidence shows Primary Psychiatry. 2009. 21–8.