

TOMI SARKANEN

LL, erikoistuva lääkäri
Keski-Suomen keskussairaala,
neurologian klinikka

ANNIINA ALAKUJALA

LT, erikoislääkäri, unilääketieteen
erityispätevyys
HUS-kuvantaminen, kliinisen
neurofysiologian osasto,
Helsingin yliopisto, kliinisten
neurotieteiden laitos

MARKKU PARTINEN

LKT, professori, neurologian
erikoislääkäri, unilääketieteen
erityispätevyys
Helsingin Uniklinikka,
Tutkimuskeskus Vitalmed,
Suomen narkolepsiatutkimuskeskus
ja Helsingin yliopisto

UNI

Liikaunisuuden kelpo hoito

- Liikaunisuus tarkoittaa poikkeavaa päiväaikaista väsymystä, johon yhdistyy pakonomainen nukahtamistarve.
- Tavallisin päiväväsymyksen syy on riittämätön tai rikkonainen ja virkistämätön yöuni. Keskushermostoperäiset liikaunisuussairaudet sen sijaan ovat harvinaisia.
- Liikaunisuuden syy tulee selvittää ja hoito kohdentaa siihen aina kun mahdollista.
- Lääkkeettömistä hoitomuodoista on hyötyä taustasyystä riippumatta.
- Keskushermostoperäisissä liikaunisuussairauksissa vireyttä parantava lääkehoito on usein tarpeen, mutta tilanne on aina arvioitava yksilöllisesti. Lääkehoitovaihtoehtojen keskeinen ongelma on näytön puute.

Päiväaikainen väsymys on yleistä, mutta vain osa väsymystä tai uupumusta tuntevista kärsii varsinaisesta liikaunisuudesta (hypersomnolence). Tavallisin syy väsymykseen on senhetkiseen yksilölliseen tarpeeseen nähden riittämätön tai huonolaatuinen yöuni. Riittävän yöunen määrä on aikuisella keskimäärin 7,5–8,5 tuntia, mutta unen tarve lisääntyy monissa somaattisissa ja psyykkisissä sairauksissa.

Jos väsymyksestä tai liikaunisuudesta kärsivä nukkuu öisin alle 6–7 tuntia, ensimmäisenä tulee pidentää kokonaisuniaikaa, mikäli kyseessä on ns. itse aiheutettu univaje. Unettomuudesta

kiihtyvyyssanturi, jolla uni-valverytmiä voi tarvittaessa seurata esim. 1–2 viikon ajan. Erilaiset aktiivisuusmittarit – jotka ovat yhä yleisempiä myös arkikäytössä – perustuvat periaatteessa samaan toimintatapaan. Kiihtyvyyssmittarit mitaavat kuitenkin liikettä eivätkä itse unta, toisin kuin niiden valmistajat joskus lupaavat.

Rikkonainen yöuni

Uni voi olla myös rakenteeltaan rikkonaista ja pinnallista, jolloin aivoja elvyttävä syvä uni jää liian vähäiseksi. Erilaiset unihäiriöt ovatkin liikaunisuudesta kärsivillä tavallisia.

Herkkäunisuuden lisäksi useat sairaudet voivat aiheuttaa yöaikaista tiedostamattomia havahtumisia ja yöunen pirstaloitumista. Tällaisia ovat esimerkiksi uniapnea ja levottomat jalat.

Levottomilla jaloilla tarkoitetaan levossa, erityisesti illalla, ilmenevää jalkojen liikkutun tarvetta, johon voi liittyä myös jalkojen epämiellyttäviä tuntemuksia, kuten kuumotusta, kylmäämistä ja kihelmöintiä. Jalkojen liikkutelu lievittää tuntemuksia. Oireyhtymään liittyy yleisesti unenaikaisia jaksoittaisia raajaliikkeitä (periodic limb movements in sleep, PLMS). Liikkeiden aiheuttaessa havahtumisia puhutaan jaksoittaisesta raajaliikehäiriöstä (periodic limb movement disorder, PLMD). Liikkeitä voidaan rekisteröidä ja diagnoosi varmistaa yö- tai unipolygraafialla.

Uniapnea ja raajaliikehäiriö ovat varsin yleisiä rikkonaisen yöunen aiheuttajia, ja niitä esiintyy usein myös muista unihäiriöistä kärsivillä. Unenaikaiset hengitystapahtumat voivat myös peittää alleen jaksoittaisia raajaliikkeitä, jolloin liikkeet havaitaan vasta, kun uniapnean hoito on aloitettu. Erityisesti hoitoresistentin

Erilaiset unihäiriöt ovat liikaunisuudesta kärsivillä tavallisia.

kärsivä ei välttämättä väsymyksestä huolimatta koe poikkeavaa nukahtamistarvetta, vaan nukahtaminen voi päiväaikaankin olla vaikeaa sympaattisen hermoston aktiivisuuden vuoksi.

Liikaunisuuden hoidon edellytys on taustasyyn tunnistaminen, johon myös hoito tulee mahdollisuuksien mukaan kohdistaa (taulukko 1). Syytä selvitetessä tulee pitää mielessä myös harvinaisemmat keskushermostoperäiset liikaunisuussairaudet, kuten tyyppin 1 ja 2 narkolepsia ja idiopaattinen hypersomnia (1).

Päiväväsymystä, liikaunisuutta ja yöunen pituutta arvioitaessa uni-valvepäiväkirja on hyvä apuväline. Sillä voi seurata myös vastetta hoitoon, kuten yöunen pidentämiseen (2). Objektivisemmän arvion yöunen pituudesta ja laadusta antaa aktigrafi eli ranteeseen kiinnitettävä

KIRJALLISUUTTA

- 1 AASM. The International classification of sleep disorders, 3. painos. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2014.
- 2 Himanen SL, Alakujala A. "Onko minulla narkolepsia?" – päiväsyysoireen tutkiminen. Suom Lääkäril 2013;68:53–61.
- 3 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Uniapnea (obstruktiivinen uniapnea aikuisilla). Käypä hoito -suositus 22.11.2010. www.kaypahoito.fi
- 4 Pack A, Black J, Schwartz J, Matheson J. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1675–81.
- 5 Inoue Y, Takasaki Y, Yamashiro Y. Efficacy and safety of adjunctive modafinil treatment on residual excessive daytime sleepiness among nasal continuous positive airway pressure-treated Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome: a double-blind placebo-controlled study. J Clin Sleep Med 2013;9:751–7.
- 6 Partinen M. Levottomat jalat. Duodecim 2004;122:2999–3008.
- 7 Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohlen R ym. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. Eur J Neurol 2012;19:1385–96.
- 8 Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW ym. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. Sleep Med 2016;21:1–11.
- 9 Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. Sleep Med Rev 2009;13:47–60.
- 10 Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Pallesen S ym. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleepiness and cognitive function. J Biol Rhythms 2013;28:306–21.
- 11 Kirjavainen T, Nokelainen P, Arikka H, Ilveskoski I, Olsén P, Saarenpää-Heikkilä O. Lasten ja nuorten narkolepsia – Hyvä hoito. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2013:22.
- 12 Mignot E. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. Neurotherapeutics 2012;9:739–52.

TAULUKKO 1.

Päiväaikaisen väsymyksen syitä.

UNIVAJE

Itse aiheutettu

Ympäristötekijöistä johtuva

SIRKADIAANISEN RYTMIN HÄIRIÖT

Viivästynyt unijakso

Aikaistunut unijakso

Epäsäännöllinen vuorokausirytmä

Vuorotyöunihäiriö

RIKKONAINEN YÖUNI JA UNTA HÄIRITSEVÄT TEKIJÄT

Sisäiset syyt

uniapnea

levottomat jalat ja jaksottainen raajaliikehäiriö

refluksitauti

kipu

sydämen vajaatoiminta

yöllinen epilepsia

Ulkoiset syyt

nukkumisympäristön häiritteijät (melu, lämpötila,

valaistus, huono huoneilma), vieressä nukkuva puoliso,

lapsi tai lemmikki

kofeiini, alkoholi, lääkkeet

KESKUSHERMOSTOPERÄISET LIIKAUNISUUSSAIRAUDET

Tyyppin 1 narkolepsia

Tyyppin 2 narkolepsia

Idiopaattinen hypersomnia

Kleine-Levinin oireyhtymä

Muun neurologisen sairauden (esim. Parkinsonin tauti,

MS-tauti, aivovamma) aiheuttama liikaunisuus

SOMAATTISET JA PSYKIATRISET SAIRAUDET

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Diabetes

Krooniset tulehdussairaudet

Masennus ym.

unihäiriön syitä onkin perusteltua selvittää laajalla unipolygrafiaalla, sillä taustalta saattaa löytyä useampi yhtäaikainen häiriö.

Uniapnean ja levottomien jalkojen hoito

Uniapnean hoitomuotoja ovat Käypä hoito -suositusten mukaan elämäntapojen korjaaminen ja painonhallinta, nenän kautta annettava ylipainehengityshoito (nenä-CPAP-hoito), uniapneakisko ja kirurginen hoito (3). Modafiniini parantaa uniapneaan liittyvästä hoitoresistentistä väsymyksestä kärsivän vireystasoa, mutta luotettava näyttöä pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta ei ole. Siksi lääkitys tulee toistaiseksi kysymykseen vain erityistapauksissa ja tällöinkin on huolellisesti punnittava sen riskejä ja hyötyjä (4,5).

Levottomien jalkojen hoitoon kuuluu aina veren kuvan ja ferritiiniarvon määrittäminen. Jos veren kuvassa todetaan viitteitä raudanpuuteanemiasta, syy tulee selvittää. Jos verenkuvasta on normaali, mutta ferritiinipitoisuus pieni (< 50 µg/ml), kannattaa aloittaa suun kautta otettava rautalääkitys (6,7). Mikäli pitoisuus ei korjaannu tai potilas ei siedä suun kautta otettavaa lääkitystä, suonensisäisestä rautahoidosta (ferrikarboksimaltoosi) saattaa olla apua (6,7).

Jos raudanpuutetta ei ole tai se on korjattu, mutta levottomat jalat häiritsevät merkittävästi vointia tai nukahtamista iltaisin, ensilinjan hoito on dopamiiniagonisti. Sen sivuvaikutuksena voi kuitenkin olla väsymys. Pisin kokemus on pramipeksolista ja vaihtoehtoja sille ovat ropinoli ja rotigotiini. Dopamiiniagonistin annoksen tulee olla mahdollisimman pieni (esim. pramipeksolin aloitusannos 0,088 mg iltaisin ja suurin annos 0,54 mg/vrk), jotta välttyttäisiin augmentaatiolta.

Augmentaatio tarkoittaa lääkityksen aiheuttamaa oireiden lisääntymistä: oireita voi ilmetä esimerkiksi jo päiväaikaan ja myös yläraajoissa (8). Jos augmentaatio on vain lievää, annoksen voi yrittää jakaa kahteen osaan tai aikaistaa lääkkeenottoa. Mikäli tästä ei ole apua tai augmentaatio on vaikeaoireista, dopamiiniagonistilääkitys tulee vaihtaa alfa-delta-ligandiin (pregabaliini 50–450 mg/vrk, gabapentiini 300–1 200 mg/vrk) tai opioidiin kuten oksikodonin ja naloksonin yhdistelmään tai tramadoliin (6,7,8). Vaikea ja hyvin vaikea levottomat jalat -oireyhtymä on yksi pregabaliiniin virallisista käyttöaiheista. Levottomien jalkojen hoidon voi myös aloittaa alfa-delta-ligandilla, jolloin augmentaation riski on vähäisempi.

Levodopa on tehokas levottomien jalkojen hoidossa, mutta sitä ei tulisi käyttää jatkuvasti, koska augmentaatoriski on erityisen suuri. Sitä voidaan kuitenkin käyttää hoidon alussa diagnostiikan apuna: jos oireet eivät selvästi lievene levodopalla, diagnoosi tulee kyseenalaistaa.

Lisäksi on syytä huomioda, että tietyt lääkkeet, esimerkiksi unettomuuden hoidossa usein käytetty mirtatsapiini ja selektiiviset serotoniniin takaisinoton estäjät (SSRI), voivat huomattavasti pahentaa levottomat jalat -oireyhtymää.

Uni-valverytmin häiriöt

Viivästynyt unijakso on tavanomainen erityisesti nuorilla. Uni-valverytmi siirtyy murrosiässä

- 13 Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Management of Narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:1-13.
- 14 Golicki D, Bala MM, Niewada M, Wierzbicka A. Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 2010;16:177-86.
- 15 Lecendreux M, Bruni O, Franco P ym. Clinical experience suggests that modafinil is an effective and safe treatment for paediatric narcolepsy. *J Sleep Res* 2012;21:481-3.
- 16 Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ ym. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013;12:1068-75.

fysiologisestikin myöhäisemmäksi, mutta erilaiset ilta-aktiviteetit ja ympäristökijät (esim. sosiaalisen median käyttö) ovat tässä ikäryhmässä omiaan siirtämään rytmiä entisestään. Uni-valvepäiväkirja ja aktigrafia ovat keskeisiä tutkimuksia myös uni-valverytmin häiriötä epäiltäessä.

Viivästyneen unijakson hoitona käytetään illalla asteittain aikaistuvasti otettavaa melatoniinia ja heräämisen jälkeistä kirkasvalohoitoa (9,10). Viivästyneen unijakson lääkkeetöntä hoitoa käsitellään toisaalla tässä lehdessä.

Melatoniinin käytössä annosta tärkeämpää on lääkkeenoton oikea ajoitus, mutta juuri oi-

keaa hetkeä on vaikea määrittää yksiselitteisesti. Moni tutkija on sitä mieltä, että paras teho saadaan, kun melatoniini otetaan 2-5 tuntia ennen sen luontaisen, hämärässä alkavan erityksen alkuhetkeä (dim light melatonin onset DLMO). Tämä ajankohta on yleensä noin 6 tuntia ennen unijakson keskikohtaa. Esimerkiksi jos henkilö käy nukkumaan klo 24 ja herää klo 8, unijakson keskikohta on klo 4 aamuyöllä ja DLMO klo 22 illalla. Melatoniinia ei koskaan tulisi ottaa DLMO:n tai puolenyön jälkeen, vaikka menisikin nukkumaan vasta aamuyöllä tai aamulla, koska silloin se siirtää rytmejä myöhemmäksi.

Keskushermostoperäiset liikaunisuussairaudet

Keskushermostoperäisiin liikaunisuussairauksiin luetaan nykyisen unihäiriöluokittelun mukaan tyyppin 1 ja 2 narkolepsiat sekä idiopaattinen hypersomnia (1). Tyyppin 1 narkolepsialle on ominaista hypotalamuksen hypokretiinivälittäjäainetta (toiselta nimeltään oreksiini) tuottavien hermosolujen tuhoutuminen. Potilailla on usein, muttei aina, oireena myös katapleksia eli tunne-elämysten yhteydessä tapahtuva lihasjänteyden menetys.

Tyyppin 2 narkolepsiassa likvorin hypokretiinipitoisuudet ovat viitealueella. Potilailla ei ole katapleksiaa, mutta he kärsivät päiväaikaisesta väsymyksestä ja täyttävät narkolepsian neurofysiologiset diagnostiset kriteerit.

Idiopaattinen hypersomnia puolestaan on harvinainen liikaunisuussairaus, jossa ei ilmene narkolepsialle tyypillistä REM-unen ja valveen rajapinnan säätelyn häiriötä (1).

Keskushermostoperäisten liikaunisuussairauksien hoito on toistaiseksi oireenmukaista. Narkolepsiaa sairastavat kärsivät usein rikkonaisesta yöunesta, ja niinpä yleisen unenhuollon tulee olla osa hoitoa, jotta hyvään yöuneen olisi parhaat mahdolliset edellytykset (taulukko 2). Lasten narkolepsian hoidosta on julkaistu suomalainen hoitosuositus vuonna 2013 (11), ja aikuispotilaiden hoidosta hyvää lähdelukemistoa ovat Stanfordin ja Montpellier'n hoitosuosituksukset (12,13). Liikaunisuussairauksien hoito on aina räätälöitävä yksilöllisesti, mutta tyyppin 1 ja 2 narkolepsioiden ja idiopaattisen hypersomnian lääkehoidossa (taulukko 3) ei ole merkittäviä eroja lukuun ottamatta natriumoksibaattia, jota käytetään vain narkolepsiassa.

TAULUKKO 2.

Liikaunisuuden lääkkeettömiä hoitokeinoja.

Keino	Huomioitavaa
Yöunen pidentäminen	Riittävän yöunen määrä on yksilöllinen, aikuisella keskimäärin 7,5-8,5 tuntia.
Suunnitellut 20-60 minuutin päiväunet 1-3 kertaa vuorokaudessa (jos useat päiväunet, kesto kannattaa rajoittaa 30 minuuttiiin)	Säännölliset päiväunet ovat suositeltavia erityisesti keskushermostoperäisistä liikaunisuussairauksista kärsiville. Niiden piristävä vaikutus on usein huomattava ja lapsilla ne voivat parantaa myös psykomotoristen taitojen kehittymistä (22). Mahdollinen päiväunien jälkeinen tokkura on vähäisintä iltapäivällä kello 15-17 välillä. Myöhemmin nukahtavat päiväunet saattavat häiritä yöunta.
Säännöllinen vuorokausirytmii (myös viikonloppuisin)	Erityisen tärkeää kronobiologisista vuorokausirytmii häiriöistä, unettomuudesta ja itse aiheutetusta univajeesta kärsivillä.
Nopeasti imeytyvien hiilihydraattien välttäminen päiväaikaan	Tärkkelyspitoiset ruoka-aineet (etenkin vehnä ja peruna) kannattaa korvata runsaskuituisilla ja hitaammin imeytyvillä hiilihydraateilla (pavut, herneet, vihannekset, juurekset, marjat, useimmat hedelmät jne.).
Liikunta iltapäivällä tai alkuillasta ja raskaan liikunnan välttäminen iltamyöhään (DLMO:n eli luontaisen melatoniinin erityksen alkuhetken jälkeen)	Oikein ajoitettu liikunta syventää yöunta. Heti liikunnan jälkeen elimistön lämpötila on perustasoa korkeampi, mutta palautumisvaiheessa laskeva lämpötila helpottaa nukahtamista.
Kofeiinin välttäminen illalla	Kofeiinin vaikutus on hyvin yksilöllinen. Joillekin kofeiini aiheuttaa jo klo 15 jälkeen nautittuna yöunen rikkonaisuutta, vaikka ei hidastaisikaan nukahtamista.
Kirkkaan valon (myös keinovalo) välttäminen illalla	Erityisen olennaista viivästyneessä unijaksossa. Huomioitava myös sosiaalisen median käyttö.
Nukkumisympäristön optimoiminen	Hiljainen, pimeä ja sopivan viileä makuuhuone. Miellyttävät vuodevaatteet, ergonominen patja ja tyyny.
Kognitiivisen käyttäytymisterapian menetelmät	Unettomuuden hoitokeinot, kuten vuoteensaolon rajoittaminen ja huolihetki (unettomuuden Käypä hoito -suositus ja narkolepsiassa viite 21).

TAULUKKO 3.
Keskushermostoperäisten liikaunisuussairauksien hoidossa käytettäviä lääkkeitä.
¹ ensisijainen

P = peruskorvattava, AE = alempi erityiskorvattavuus, A = vahva tutkimusnäyttö, B = kohtalainen tutkimusnäyttö, D = ei tutkimusnäyttöä

Käyttöaihe, vaikuttava aine	Hoitoannos	Tehon näytönaste	Korvattavuus	Tavallisimmat sivuvaikutukset	Huomioitavaa
KAIKKI OIREET					
Natriumoksibaatti ¹	2,25–4,5 g x 2 (aikuiset) Puoliintumisaika vain n. 40 min, joten otetaan kahtena annoksena: toinen juuri ennen nukkumaanmenoa ja toinen 2,5–4 h myöhemmin	B	P, AE	Pahoinvointi, parasomniat, yökastelu, ahdistuneisuus, tokkuraisuus, sekavuus. Pharmaca Fennican ohjeen mukainen annoksen kasvattaminen viikon välein aiheuttaa usein haittoja, joten annosta kannattaa kasvattaa huomattavasti hitaammin vaikutukset ja mahdolliset haitat huomioiden.	Lääkkeen oikea käyttö. Vasta-aiheita mm. lääkeaineriippuvuus, alkoholismi, vaikea depressio ja itsemurhariski. Ei virallista käyttöaihetta lasten narkolepsian hoitoon, mutta vaikuttaa tehokkaalta ja turvalliselta (12,18). Nuorimmat hoidetut alle 7-vuotiaita. Lasten annokset ovat yleensä selvästi edellä esitettyä pienempiä.
PÄIVÄVÄSYMYS					
Modafiniili ¹	100–200 mg x 1–2 (tai aamulla 50–300 mg ja klo 12–14 tarvittaessa 50–200 mg, kuitenkin enintään 400 mg/vrk)	A	P, AE	Päänsärky (menee yleensä ohi aloitusvaiheen jälkeen), ahdistuneisuus, nukahtamisvaikeus illalla (mikäli lääkettä otetaan myöhemmin iltapäivällä).	Interaktiot. EKG otettava ennen aloitusta, ja maksa-arvoja, sykettä ja verenpainetta seurattava. Jos ihottumaa, lääkitys lopetettava. Annos voi vaihdella päivästä toiseen ja esimerkiksi vapaapäivinä lääkettä ei tarvitse välttämättä ottaa.
Metyylifenidaatti, pitkävaikutteinen ¹	10–60 mg x 1	D	P	Päänsärky, ahdistuneisuus, kardiiovaskulaariset haitat (takykardia, verenpaineen nousu), kasvun hidastuminen.	EKG otettava ennen aloitusta, ja maksa-arvoja, sykettä ja verenpainetta seurattava. Pitkävaikutteiset valmisteet ovat suositeltavampia, mutta mikäli pitkävaikutteinen lääkitys ei riitä, voidaan tarvittaessa ottaa lisäksi lyhytvaikutteista valmistetta esim. lounaan jälkeen.
Metyylifenidaatti, lyhytvaikutteinen	5–30 mg x 1–2	D	-		
Bupropioni	150–300 mg x 1	-	P	Ahdistuneisuus, päänsärky, suun kuivuus, pahoinvointi, huimaus.	Melko heikko stimulantti.
KATAPLEKSIA					
Venlafaksiini ¹	37,5–300 mg x 1	D	P	Hikoilu, pahoinvointi, huimaus, ahdistuneisuus.	Pienikin annos voi tehot. Rebound-katapleksian riski lääkitystä lopettaessa.
SSRI-lääkkeet	Vaihteleva	D	P	Pahoinvointi, suolisto-oireet, seksuaalitoimintojen häiriöt.	Yleensä vaaditaan suurehkoja annoksia.
Atomoksetiini	20–100 mg x 1	-	-	Päänsärky, kardiiovaskulaariset haitat, ahdistuneisuus, suun kuivuminen, pahoinvointi, huimaus.	Myös lievää stimulanttivaikutusta.
Klomipramiini	10–25 mg x 1	-	P	Painonnousu, kardiiovaskulaariset haitat, näköhäiriöt, pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus, väsymys, levottomuus, seksuaalitoimintojen häiriöt, hikoilu.	Runsaasti antikolinergisiä, anti-histaminergisiä ja alfa-1-reseptori-välitteisiä haittoja. Tehoa jo aivan pienillä annoksilla. Huomattava rebound-katapleksian riski.

- 17 Weinhold SL, Seeck-Hirschner M, Nowak A, Hallschmid M, Goder R, Baier PC. The effect of intranasal orexin-A (hypocretin-1) on sleep, wakefulness and attention in narcolepsy with cataplexy. *Behav Brain Res* 2014;262:8–13.
- 18 Lecendreau M, Poli F, Oudiette D ym. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep* 2012;35:709–11.
- 19 Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014;13:600–13.
- 20 Sarkanen T, Alen R, Partinen M. Transient impact of rituximab in H1N1 vaccination-associated narcolepsy with severe psychiatric symptoms. *Neurologist* 2016;21:85–6.
- 21 Marin Agudelo HA, Jimenez Correa U, Carlos Sierra J, Pandi-Perumal SR, Schenck CH. Cognitive behavioral treatment for narcolepsy: can it complement pharmacotherapy? *Sleep Sci* 2014;7:30–42.
- 22 Mazzetti M, Bellucci C, Cipolli C ym. Age-related differences in sleep-dependent consolidation of motor skills in patients with narcolepsy type 1. *Sleep Med* 2016;24:80–6.

SIDONNAISUUDET

Tomi Sarkanen: Luentopalkkiot (Orion, ResMed), lääketutkimus, palkkio laitokselle (Bioprojet).
 Markku Partinen: Konsultointi (Biopharma, UCB-Pharma), konsultointi, palkkio laitokselle (Biopharma, Flamel, Jazz Pharmaceuticals), asiantuntijalausunnat (Orion-Pharma, UCB-Pharma), luentopalkkiot (GSK, Orion-Pharma, MSD).
 Anniina Alakujala:
 Ei sidonnaisuuksia.

Liikaunisuussairauksien lääkehoito

Modafiniili

Modafiniili on ensisijainen lääke narkolepsiaan liittyvän päiväaikaisen väsymyksen hoidossa (taulukko 3). Se vaikuttanee dopamiiniaineenvaihdunnan ja mahdollisesti myös muiden välittäjäainejärjestelmien kautta parantaen vireydetasoa, tarkkaavuutta ja keskittymiskykyä. Lääke on ollut käytössä 1980-luvulta lähtien ja sen teho aikuisilla on osoitettu useissa satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa (14). Lapsillakin modafiniilia on käytetty narkolepsian hoidossa jo pitkään, vaikka käyttöä on rajoittanut pelko vaikeista ihoreaktioista. Lääke vaikuttaisi kuitenkin olevan myös lapsilla sekä turvallinen että tehokas (12,15).

Modafiniili ei metaboloitu amfetamiiniksi ja riippuvuusriski on vähäinen. Lääke ei myöskään aiheuta euforista oloa, ja siksi potilas voi kokea sen tehottomaksi, jos sillä on korvattu metyyliifenidaatti tai amfetamiini. Tämän puoltaa hoidon aloittamista ennemmin modafiniililla kuin metyyliifenidaatilla.

Amfetamiinijohdannaiset ja amfetamiinivalmisteet

Metyyliifenidaattia käytetään yleisesti ADHD:n ja myös narkolepsian hoidossa. Satunnaistettuja vertaistutkimuksia sen tehosta ja turvallisuudesta narkolepsiassa ei kuitenkaan ole julkaistu. Käytännössä teho vastaa modafiniilin tehoa ja voi joillakin potilailla olla parempikin. Metyyliifenidaatti on kuitenkin amfetamiinijohdannainen ja siihen liittyy enemmän haittoja kuin modafiniiliin (taulukko 3). Joissakin tapauksissa niitä voidaan käyttää myös samanaikaisesti.

Amfetamiinivalmisteista tulee mahdollisesti kyseeseen lisdeksamfetamiini, jonka käyttöön näyttää liittyvän vähemmän haittoja kuin deksroamfetamiiniin. Efedriiniä sen sijaan ei pidä käyttää narkolepsian hoitoon sivuvaikutusten, toleranssin ja riippuvuusrisikin vuoksi. Myös matsindolia ja selegiliiniä on käytetty aiemmin, mutta nykyaikaiseen liikaunisuuteen hoitoon ne eivät kuulu.

Tulossa olevat lääkkeet

Histamiini H₃-reseptorien käänteisagonisti pitolisanti on lupaava narkolepsialääke. Euroopan lääkevirasto on jo hyväksynyt sen narkolepsian hoitoon ja tulevaisuudessa se saataneen Suomenkin markkinoille. Päiväväsymyksen hoidossa sen teho näyttäisi vastaavan modafiniilia,

mutta haittavaikutukset ovat vähäisempiä ja pitolisantilla on tehoa myös katapleksiaan (16).

Myös muita narkolepsialääkkeitä (esimerkiksi JZP-110) on parhaillaan Suomessakin kliinissä lääketutkimuksissa, mutta niiden saanti markkinoille kestää vielä pitkään. Teoreettisesti yksi lupaavimmista tutkittavista lääkelaimeista on intranasaalinen hypokretiini, mutta menee vuosia, ennen kuin se saadaan kliiniseen käyttöön (17).

Katapleksian lääkehoito

Kohtalaisen tai vaikean katapleksian ensisijaiseksi hoidoksi suositellaan nykyisin natriumoksibaattia (gammahydroksibutyraatin (GHB) natriumsuola) (12,13) (taulukko 3). Sillä on tehoa katapleksian lisäksi päiväaikaiseen väsymyksen, katkonaiseen yöuneen, inihaltvauksiin ja hypnagogisiin (nukahtamisvaiheen) hallusinaatioihin. Natriumoksibaatin tiedetään vaikuttavan sekä GABA_B-reseptoreihin että spesifisiin GHB-reseptoreihin. Hoito on järkevintä aloittaa yksikössä, jossa narkolepsian hoidosta ja natriumoksibaatin käytöstä on kokemusta.

Natriumoksibaatin ohella Euroopassa ja USA:ssa käytetään myös selektiivisiä serotoniniin sekä serotoniiniin ja noradrenaliiniin takaisinoton estäjiä (SSRI- ja SNRI-lääkkeet). Yleisimmän katapleksian hoidossa käytetty SNRI-lääke on venlafaksiini, mutta myös duloksetiinista on hyviä kokemuksia (12).

Kaikki SSRI-lääkkeet auttavat jossain määrin katapleksiaan. Näistä useimmin käytettyjä ovat fluoksetiini, sitalopraami, essitalopraami ja sertraliini. Trisyklisistä masennuslääkkeistä erityisesti klomipramiini on pitkä kokemus, mutta runsaat haitat rajoittavat huomattavasti sen käyttöä. Masennuslääkkeillä saattaa olla tehoa myös hallusinaatioihin ja inihaltvauksiin.

ADHD:n hoidossa käytettävä atomoksetiini on osoittautunut varsin hyväksi katapleksialääkkeeksi, ja se toimii myös piristeenä (12). Suomessa on käytetty niin ikään reboksetiinia (selektiivinen noradrenaliiniin takaisinoton estäjä), jonka ongelmana ovat kuitenkin runsaat sympatomimeettiset sivuvaikutukset, kuten hikoilu, potenssin heikkeneminen ja kardiovaskulaariset haitat, joiden takia potilaat eivät mielellään käytä sitä.

Kaikkien antikataplektisten lääkkeiden käytön äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa oireen pahenemista, ns. rebound-katapleksiaa.

Immunoterapia

Tyyppin 1 narkolepsiassa on kokeiltu myös erilaisia immunoterapeuttisia hoitoja, kuten suoneen annettavaa gammaglobuliinia, plasmafereesia, rituksimabia ja glukokortikoideja, mutta vaihtelevin tuloksin (19,20). On mahdollista, että positiivinen tulos edellyttää hoidon aloittamista hyvin nopeasti, päivien kuluessa sairastumisesta, mikä on käytännössä erittäin haastavaa.

Hoidon porrastus

Liikaunisuuden syyn selvittäminen aloitetaan perusterveydenhuollossa kartoittamalla yöunen pituutta ja laatua tarvittaessa uni-valvepäiväkirjan ja aktigrafian avulla. Tämän jälkeen suljetaan pois tavallisimmat väsymystä aiheuttavat somaattiset ja psykiatriset sairaudet (tai aloitetaan hoito näihin). Mikäli liikaunisuus jatkuu, vaikka potilas lisää yöllistä nukkumisaikaansa ja noudattaa lääkkeettömän hoidon ohjeistusta, hänellä saattaa olla elimellinen unihäiriö. Tällöin potilas kannattaa lähettää unirekisteröintiin.

Uniapnea voidaan diagnosoida suppean yöpolygrafian avulla ja hoitaa paikallisen hoitoketjun mukaisesti joko erikoissairaanhoidossa tai perusterveydenhuollossa. Levottomien jalkojen hoito onnistuu niin ikään perusterveydenhuollossa, ja hoitokokeilu voidaan tehdä jo oireiden perusteella ilman yöpolygrafiaa, kunhan raudanpuute on suljettu pois. Hankalan lääkitykseen liittyvän augmentaation hoito kuuluu erikoissairaanhoitoon.

Hoitoresistentissä liikaunisuudessa lähete erikoissairaanhoitoon ja laaja unipolygrafia tai muut vireystilan erityistutkimukset ovat usein tarpeen. Keskushermostoperäisten liikauni-

suussairauksien diagnosointi ja hoidon aloitus on lähinnä unilääketieteeseen perehtyneiden neurologien ja lastenneurologien vastuulla. Hoidon seuranta voidaan järjestää myös perusterveydenhuollossa erikoissairaanhoitoa konsultoiden. Vaikeimmissa tapauksissa, kun diagnostiikka on haasteellista tai hoitomuodot vieraita (esim. natriumoksibaatti), voi olla aiheellista konsultoida unihäiriöiden hoitoon erikoistunutta yksikköä. Konsultaatiosta voi olla hyötyä myös erityistilanteissa, kuten narkolepsiapotilaan raskauteen liittyvissä kysymyksissä tai ajo- ja työkykyarvioissa.

Lopuksi

Päiväaikainen väsymys on yleistä, ja perussyy voidaan usein selvittää ja hoitaa yksinkertaisesti ja edullisesti perusterveydenhuollossa. Suuri osa ongelmista voisi olla myös ehkäistävissä kohdistamalla enemmän huomiota unenhuollon opettamiseen ja opastamiseen koulu-, perus- ja työterveyshuollossa. Hyvän unen perusteet ovat yllättävän monella puutteelliset.

Rikkonaisen yöunen taustalla on usein hoidettavissa oleva häiriö tai sairaus, kuten levottomat jalat tai uniapnea. Ensinnäkin se täytyy kuitenkin tunnistaa.

Haasteena unihäiriöpotilaan ja myös hoitavien tahojen kannalta on vastuun jakautuminen ja näin osaamisen pirstaloituminen eri erikoisalojen alle. ●

Kiitos LL Jyrki Kyynäraiselle tekstin kommentoinnista.

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Current treatment of excessive daytime sleepiness

TOMI SARKANEN
M.D., Specialising Physician
Neurology Clinic, Central Finland
Central Hospital

Current treatment of excessive daytime sleepiness

Daytime sleepiness is a common problem in clinical practice. Only a minority of patients complaining of problems in daytime vigilance suffer from excessive sleepiness. Excessive daytime sleepiness is characterised by an irresistible need for sleep or involuntary lapses into sleep during the waking period. Excessive sleepiness calls for aetiological investigations most of which can be conducted in primary health care. By far the most common cause of excessive sleepiness is behaviourally induced insufficient sleep. A sleep-wake diary and/or actigraphy measurements for 1–2 weeks are cheap and excellent tools in diagnosing and following the treatment of the condition.

Disturbed nocturnal sleep is also a very common cause of sleepiness. It can be caused by a number of factors, e.g. obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) and restless legs syndrome or periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). Treatment of OSAS consists mainly of lifestyle changes, treatment with a continuous positive airway pressure device (CPAP), dental appliance or surgical intervention. Possible treatments for RLS/PLMS include iron supplementation if needed, dopamine agonists, alpha-delta-ligands, and perhaps opioids in the most severe cases.

Central hypersomnia syndromes, narcolepsy type 1 (with hypocretin deficiency) and 2 (without hypocretin deficiency), and idiopathic hypersomnia, are rare causes of excessive sleepiness. Modafinil and methylphenidate are the first line treatments for central hypersomnolence. A selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, venlafaxine, is the most commonly used medication for mild cataplexy. Sodium oxybate has an effect on all symptoms of narcolepsy and can also be used as a first line agent. Unfortunately, the evidence on the efficacy and safety of narcolepsy drugs or behavioural therapy is limited. In all cases, treatment of the central hypersomnia syndromes needs to be tailored individually. Especially in challenging cases, such as treatment of narcolepsy during pregnancy and assessment of fitness to drive or work, it is probably useful to consult specialised sleep disorder centres.