

Anniina Norrniivilä, Antti Pemmari, Katinka Tuisku, Maija Orjatsalo ja Sari-Leena Himanen

Lääkkeiden vaikutus unen rakenteeseen ja sykevälivaihteluun

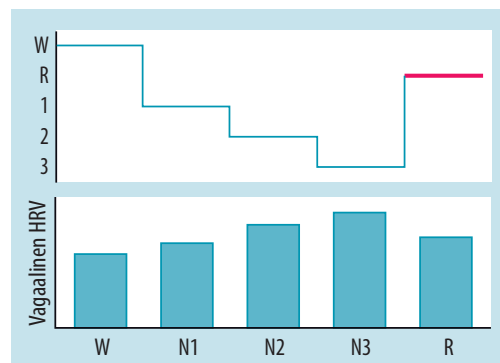
Unihäiriöiden hoitoon käytettävä lääke saattaa joskus huonontaa unta ja päivävireyttä entisestään. Bentsodiatsepiinit korjaavat unen kokemisen häiriötä mutta vähentävät syvää unta ja pahentavat uniapneaa. Monet masennuslääkkeet vähentävät REM-unta, jonka määrä onkin masennuksen yhteydessä lisääntynyt. Osa masennuslääkkeistä lisää heräilyä, vähentää syvää unta ja lisää yöllisiä jalkaliikkeitä. Osa lääkkeistä vaikutukset uneen ovat päinvastaisia käytettäessä hyvin pieniä ja suuria annoksia. Sykevälivaihtelun ja palautumisen mittaamisesta erilaisilla älylaitteilla on tullut suosittua. Univaiheprofiliini ja sykevälivaihteluun perustuvat analyysit eroavat aina jonkin verran toisistaan, ja ero suurenee, jos potilaalla on käytössä lääkitys, joka vaikuttaa vain jompaankumpaan. Masennus ja osa masennuslääkkeistä vähentävät sykevälivaihtelua. Myös psykoosilääkkeet, opioidit ja beetasalpaajat vaikuttavat uneen ja sykevaihteluun.

Unihäiriöt ovat tavallisia. Potilaat ja terveydenhoitohenkilökunta eivät aina tule ajatelleeksi, että myös monet lääkkeet vaikuttavat uneen ja sitä kautta päiväaikaiseen vireyteen. Unihäiriön hoitoon käytettävä lääke saattaa joskus huonontaa unta ja vireyttä entisestään. Lisääntynyt tietoisuus unenaikaisista hengityshäiriöistä on lisännyt unitutkimusten määrää, mutta myös älylaitteen ilmoittama ”huono palautuminen” tai liian vähäinen syvän unen määrä voi olla syynä potilaan toiveeseen saada unitutkimuslähete.

Unen syvyyden mittaaminen

Aivosähkökäyrän perusteella uni jaetaan kahden vaiheeseen, NREM-uneen (perusuni) ja REM-uneen (vilkeuni) (KUVA). NREM-uni jaetaan kolmeen eri syvyysasteeseen. Kevyin torkeuni, N1, on lähinnä siirtymä valveesta uneen. Kevyt N2-uni on tärkeää erityisesti muisti- ja oppimistoimintojen kannalta. Syvin uni, N3, poistaa unipainetta ja turhia muistijälkiä aivoja kuormittamasta. Aivoista kuona-aineita poistava glymfattinen järjestelmä toimii parhaiten syvän unen aikana.

REM-unen on todettu olevan tärkeää tunteensäätelyn ja muistitoimintojen kannalta, mutta sen merkitys tunnetaan huonommin kuin NREM-unen. Jotta kaikkia univaiheita ehtii tulla tarpeeksi, unen pitää kestää yleensä vähintään noin seitsemän tuntia. Aikuisten uniajasta



KUVA. Ylhäällä kaavakuva yhdestä unisyklistä unipolygraafiassa. Alhaalla esimerkinomaisesti tavanomainen vegaalisen sykevälivaihtelun (HF-taajuuskaistan) käyttäytyminen eri univaiheissa (40). Sykevälivaihtelun käyttäytymisessä univaiheiden välillä on yksilöllistä vaihtelua, ja tutkimuksissa on saatu osittain ristiriitaisia tuloksia.

HRV = sykevälivaihtelu; N1–3 = NREM-univaiheet 1–3; R = vilkeuni; W = valve

TAULUKKO 1. Uni-, masennus-, psykoosi- ja kipulääkkeiden sekä alkoholin vaikutuksia unen rakenteeseen

Vaikuttava aine	Unen määrä	Heräämiset	Uni- viive	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)	REM (%)	AHI	SpO2	PLM
Alkoholi (akuutit vaikutukset)	0	↑	↓			↑↓*	↓	0 tai ↑	↓	
Bentsodiatsepiinit	↑	↓	↓		↑	↓	↓+		↓	
Bentsodiatsepiiniagonistit			(↓)			0 tai (↓)		0 tai ↑	↓	
Melatoniini			(↓)							
Paroksetiini, sitalopraami		0 tai ↑	0 tai ↑	↑		0 tai (↓)	↓			↑
Mirtatsapiini		↓	↓			↑	0 tai (↓)			↑
Tratsodoni		↓	↓			↑	0			(↑)
Imipramiini, desipramiini		↑	↓			↓	↓			(↑)
Venlafaksiini, duloksetiini		0 tai ↑	(↑)			0 tai ↑	↓			↑
Bupropioni		0 tai ↑	↑			0 tai ↑	0, ↑ tai ↓			
Doksepiini, amitriptyliini		↓	↓			↑	↓			↑
Agomelatiini		↓				↑	0			
Klooripromatsiini, haloperidoli	↑					↑	↓			↑
Klotsapiini, ketiapiini	↑		↓				0, ↑ tai ↓			↑
Opioidit	(↓)	(↓)			↑	↓	↓+	↑	↓	
Gabapentiini	0	(↓)	(↓)			↑				
Hydroksitsiini	↑		↓			0	0 tai ↓			(↑)

↑ = lisääntyy tai suurenee; ↓ = vähenee tai pienenee; AHI = apnea-hypopneaindeksi; N1–3 (%) = NREM- eli perusunivaiheiden 1–3 osuudet uniajasta; PLM = jaksoittaiset raajaliikkeet; REM (%) = vilkeunen osuus uniajasta; SpO2 = happikylläisyys; 0 = ei vaikutusta; () = viitettä vaikutuksesta joissakin tutkimuksissa; + = isoina annoksina; * = alkuyöstä lisääntyy, loppuyöstä vähenee

keskimäärin puolet on N2-unta. N3-unta on noin 20 %, samoin REM-unta. Jos uniaika jää tarvittavaa lyhyemmäksi, N2-unen osuus vähenee ja N3-unen osuus lisääntyy.

Älylaitteissa, esimerkiksi älykelloissa ja -sormuksissa, pyritään jäljittelemään univaiheita mittaamalla sydämen sykevälvaihtelua (heart rate variability, HRV). Usein käytetään lisäksi liikeanalyysia, hengitysanalyysia tai lämpötilan mittausta (1). Sykevälvaihtelu kertoo verenkiertoelimistön autonomisen säätelyn toiminnasta. Sympaattinen aktiivisuus on valalla päiväsaikaan. Syvän unen aikana vallitsee parasympaattinen (vagaalinen) tonus. Se vähenee REM-unessa, jolloin sympaattinen aktiivisuus lisääntyy. Suureen parasympaattiseen tonukseen liittyy voimakasta sykevälvaihtelua, minkä ajatellaan suojaavan sydäntä (2). Suuri sykevälvaihtelu on liitetty myös henkiseen tasapainoon, sillä sykevälvaihtelun on todettu vähenevän muun muassa traumaperäisen stres-

sihäiriön yhteydessä (3). Huonolla palautumisella tarkoitetaan yleensä sykevälianalyysilla mitattua vaihtelun pienenemistä oletettuun perustasoon nähden.

Univaiheprofiiliin ja sykevälvaihteluun perustuvat analyysit eroavat aina jonkin verran toisistaan, ja ero suurenee, jos potilaalla on käytössä lääkitys, joka vaikuttaa vain jompaankumpaan.

Vaikutukset unen rakenteeseen ja koettuun uneen

TAULUKOISSA 1 ja 2 kuvataan yleisimpien keskuhermostoon vaikuttavien lääkkeiden vaikutuksia uneen. Vaikutukset on suhteutettu mitta-laitteiden antamiin tuloksiin ja subjektiivisesti koettuun uneen.

Unilääkkeitä käytetään helpottamaan nukahtamista ja parantamaan unen koettua laatua. Bentsodiatsepiinit vaikuttavat useisiin eri-

TAULUKKO 2. Epilepsia-, Parkinsonin tauti- ADHD- ja narkolepsialääkkeiden vaikutuksia unen rakenteeseen.

Vaikuttava aine	Unen määrä	Heräämiset	Uni- viive	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)	REM (%)	AHI	SpO2	PLM
Metyylifenidaatti	↓	↑	↑	(↑)		(↓)	(↓)			
Natriumoksibaatti	0	↓	↓			↑		0 tai ↑		
Karbamatsepiini						↑				(↑)
Lamotrigiini					0 tai ↑	0 tai ↓	0 tai ↑			
Fenytoiini			↓	↑		↓ tai ↑	↓			
Levetirasetami					↑	↓ tai ↑				
Tiagabiini	↑					↑				
Rotigotiini, apomorfiini		↓	↓				↑			↓
Ropiniroli, pramipeksoli						0	0 tai ↑			↓
Selegiliini	↓						↓			
Rasagiliini		↓	↓							

↑ = lisääntyy tai suurenee; ↓ = vähenee tai pienenee; AHI = apnea-hypopneaindeksi, N1–3 (%), NREM-eli perusunvaiheiden 1–3 osuudet uniajasta; PLM = jaksoittaiset raajaliikkeet; REM (%), vilkeuden osuus uniajasta; SpO2 = happikylläisyys; 0 = ei vaikutusta; () = viitettä vaikutuksesta joissakin tutkimuksissa; + = isoina annoksina.

tyyppisiin GABA-reseptoreihin. Ne lyhentävät unettomien univiivettä, lisäävät uniaikaa, vähentävät heräämisiä ja myös korjaavat unettomuuteen usein liittyvää unen kokemisen häiriötä vähentäessään muistikuvia heräämisestä (4). Toisaalta pitkäaikainen bentsodiatsepiinien käyttö ei näytä parantavan iäkkäiden subjektiivistakaan unen laatua (5).

Vaikka koettu unen laatu saattaa kohentua, objektiivisesti arvioituna unen laatu ei välttämättä parane. Bentsodiatsepiinit ja pitkäaikaiskäytössä myös bentsodiatsepiiniagonistit (z-lääkkeet) vähentävät syvää unta, lisäävät kevyttä unta ja heikentävät unen tehokkuutta (6,7). Terveiden tilapäisesti käyttäminä z-lääkkeet vähentävät heräämisiä ja voivat jopa lisätä syvää unta, mutta seuraavana lääkkeettömänä yönä unen laatu huononee rebound-vaikutuksena. Kun toleranssi pitkäaikaiskäytössä kehittyy, suotuisat vaikutukset väistyvät ja haitat korostuvat.

Tematsepaamin ja tsopiklonin pitkät puoliintumisajat voivat altistaa päiväaikaiselle väsymykselle ja lisätä liikenneonnettomuuksien riskiä aamun työmatkalla. Pahimmassa tapauksessa potilas nukkuu unilääkkeen aiheuttaman väsymyksen vuoksi päiväunet, mikä aiheuttaa unensaantivaiveutta ja unilääkkeen tarpeen taas illalla. Tsolpideemi altistaa unisakävelyille (8). Bentsodiatsepiinit vaikuttavat hengitykseenkin,

ja ne voivat voimistaa etenkin keuhkohtaumatauti- ja uniapneapotilaiden hengityssairautta (9). Z-lääkkeiden hengitystä lamaava vaikutus on vähäisempi.

Meloniini on elimistön luontainen hormoni, joka vaikuttaa sitoutumalla tyyppien 1 ja 2 meloniinireseptoreihin. Sen on todettu helpottavan unettomuutta ja parantavan subjektiivista unen laatua (10). Haittavaikutuksena on kuitenkin koettu painajaisia. Meloniinin vaikutukset unen rakenteeseen näyttävät vähäisiltä, kunhan se otetaan ennen keskiyötä.

Alkoholit käytetään paljon nukahtamisvaikeuksien itsehoitoon. Alkoholit vaikuttaa GABA-reseptoreiden kautta. Akuutti alkoholinkäyttö lyhentää univiivettä sekä vähentää heräämisiä ja lisää syvää unta yön alkupuoliskolla (11). Loppuyöstä alkoholi rikkoo unta: syvä uni vähenee ja valve lisääntyy. Alkoholit lamaa hengitystä, heikentää lihastonusta ja pahentaa siten uniapneaa. Alkoholin käytön lopettaminen ja toisaalta alkoholiriippuvuus aiheuttavat unettomuutta ja rikkonaista unta.

Masennuslääkkeiden vaikutukset uneen vaihtelevat vaikutusmekanismin mukaan. Masentuneiden REM-unen määrä on yleensä lisääntynyt, ja useimmat lääkkeet vähentävät eli korjaavat tätä. Osa masennuslääkkeistä vähentää öistä heräilyä, mutta toiset voivat jopa lisätä sitä. Monet masennuslääkkeet voivat lisätä

Ydinasiat

- ▶ Älylaitteissa pyritään sydämen sykeväli-vaihtelun avulla mittaamaan univaihei-den suhteellisia osuuksia.
- ▶ Monet yleisesti käytetyt lääkkeet vaikut-tavat unen rakenteeseen tai sykevälivaih-teluun.
- ▶ Bentsodiatsepiinit parantavat koettua unen laatua mutta altistavat päiväkai-kaiselle väsymykselle, ja haitat korostuvat pitkäaikaiskäytössä.
- ▶ Monet masennuslääkkeet vähentävät REM-unta ja voivat lisätä yöllisiä jalka-liikkeitä.
- ▶ SNRI-lääkkeitä tai trisyklisiä masennus-lääkkeitä käyttävien osalta sykevälivaih-teluun perustuvat analyysit eivät välttä-mättä ole luotettavia.

yöllisiä jalkaliikkeitä ja siten huonontaa unen laatua.

Serotonergisten lääkkeiden vaikutukset uneen ovat moninaiset. 5-HT-2-reseptorin agonistit (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät eli SSRI-lääkkeet) heikentävät unenlaatua (9). Ne vähentävät REM-unta ja saattavat lisätä öisiä heräämisiä sekä unissakävelyä. 5-HT-2-reseptorin salpaajat (kuten mirtatsapiini ja tratsodoni) sen sijaan parantavat unen laatua vähentämällä heräämisiä ja lisäämällä syvää unta.

Useilla mielialälääkkeillä on myös merkittäviä dopaminergisiä ja noradrenergisiä vaikutuksia, jotka yleisesti ottaen heikentävät unen laatua (12). Näihin kuuluvat niin sanotut aktiivoivat trisykliset masennuslääkkeet kuten nortriptyliini. Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet, muun muassa venlafaksiini ja duloksetiini) aiheuttavat monille ainakin subjektiivisia nukahtamisvaikeuksia ja voivat lisätä yöheräilyä varsinkin aluksi. Dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä bupropioni saattaa myös aiheuttaa unettomuutta (12).

Sedatoivat trisykliset masennuslääkkeet (doksepiini, trimipramiini, amitriptyliini) hel-

pottavat nukahtamista, vähentävät heräämisiä ja lisäävät syvää unta, mutta vähentävät REM-unta (12). Sedatoivilla trisyklisillä masennuslääkkeillä sekä mirtatsapiinilla ja tratsodonilla on erityisesti pieninä annoksina merkittäviä antihistaminergisiä vaikutuksia, joiden välityksellä heräämiset vähenevät ja syvä uni lisääntyy.

Agomelatiini on verrattain uusi masennuslääke, jolla on melatonergisiä ja serotoniinireseptoreja (5-HT-2B ja -2C-alatyyppejä) salpaavia vaikutuksia. Se näyttää korjaavan masennuksen yhteydessä usein häiriintynyttä uni-valverytmiä, parantavan unen tehokkuutta ja subjektiivista unen laatua sekä lisäävän syvän unen määrää. REM-uneen se ei näytä vaikuttavan (13).

Hyvin monet serotonergiset lääkkeet voivat aiheuttaa tai lisätä unenaikaisia jalkaliikkeitä, jotka voivat liittyä levottomien jalkojen oireyhtymään. Jos pötilaalla ei ole levottomien jalkojen oireita, mutta unirekisteröinnissä ilmenee paljon jaksoittaisia jalkaliikkeitä, jotka aiheuttavat unen rikkonaisuutta, puhutaan jaksoittaisesta raajaliikeoireyhtymästä. Jaksoittaisiin jalkaliikkeisiin liittyy vähentynyt dopaminerginen toiminta, eikä serotoniinin sijaan dopamiiniin vaikuttava bupropioni näytä pahentavan liikehdintää (14).

Useisiin välittäjäaineisiin vaikuttavien ”liikaisten” lääkkeiden farmakologiaa pohdittaessa on muistettava, että yksi lääkeainemolekyylillä voi sitoutua vain yhteen reseptoriin kerrallaan. Ensimmäiset ”täytyvät” ne reseptorit, joihin lääkeaineella on suurin suhteellinen affiniteetti, ja vasta tämän jälkeen muut. Tämän vuoksi näiden lääkkeiden vaikutukset voivat vaihdella voimakkaasti ja epälineaarisesti annoksen mukaan. Tämä pätee erityisesti amitriptyliiniin ja doksepiiniin kaltaisiin sedatoiviin trisyklisiin lääkkeisiin, jotka hyvin pieninä annoksina toimivat varsin puhtaina antihistamiineina ja parantavat unen laatua. Annoksen suurentuessa noradrenergiset ja serotonergiset vaikutukset kuitenkin lisääntyvät, jolloin vaikutus saattaa muuttua päinvastaiseksi (15).

Lisääntynyt REM-unen määrä ja lyhentynyt REM-viive ovat masennukselle tyypillisiä unipolygraafialöydöksiä, ja useiden masennuslääkkeiden vaikutukset ovat tälle vastakkaisia (16).

Poikkeuksena toimii bupropioni, joka näyttää pikemminkin lisäävän REM-unta. Mirtatsapiinin, tratsodonin ja agomelatiinin vaikutukset REM-uneen ovat vähäisiä. REM-unta vähentävien masennuslääkkeiden lopettaminen voi aiheuttaa ”REM-reboundin”, jossa REM-unen osuus lisääntyy väliaikaisesti lähtötilannetta suuremmaksi (16).

Psykoosilääkkeet muistuttavat kirjavine reseptorivaikutuksineen masennuslääkkeitä. Täten niidenkin vaikutukset uneen vaihtelevat runsaasti. Ensimmäisen polven psykoosilääkkeet (”perinteiset” psykoosilääkkeet eli neuroleptit) salpaavat voimakkaimmin D2-reseptoreja, vähentävät REM-unta ja pidentävät kokonaisuniaikaa (17). Atyypiset tai toisen polven psykoosilääkkeet vaikuttavat laajemmin eri dopamiinireseptoreihin ja salpaavat useita serotoniinireseptoreita. Niillä on merkittävä histamiini- ja 5HT-2A-reseptoreja salpaava vaikutus, jota hyödynnetään psykoosipotilaiden unettomuuden hoidossa, ja pientä annosta ketiapiinia käytetään myös yksinomaan unilääkkeenä (15).

Atyypiset psykoosilääkkeet lyhentävät nukahtamisviivettä ja pidentävät kokonaisuniaikaa ainakin pieninä annoksina. Pitkävaikutteisina ne voivat lisätä päiväväsymystä. Ketiapiini näyttää vähentävän potilaiden REM-unen määrää siinä missä olantsapiini ja risperidoni saattavat jopa lisätä sitä (17). Dopamiinireseptoreita salpaavien vaikutustensa vuoksi käytännössä kaikki psykoosilääkkeet voivat pahentaa levottomien jalkojen oireita.

ADHD:n ja narkolepsian hoitoon käytettävät amfetamiinijohdokset, kuten metyyylifenidaatti, estävät noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa. Niiden vaikutuksista unen rakenteeseen on saatu osittain ristiriitaisia tuloksia. Metyyylifenidaatin on todettu pidentävän nukahtamisviivettä ja lyhentävän uniaikaa, mutta unen rakenteessa ei ilmennyt tilastollisesti merkitseviä muutoksia (18).

Narkolepsiaan liittyvien katapleksian ja uni-häiriön hoitoon käytettävä natriumoksibaatti vaikuttaa sekä GABA-reseptorien että oman reseptorinsa GHBR:n kautta. Natriumoksibaatti lisää syvän unen määrää ja vähentää heräämisiä, mutta lisää unissakävelyä (8,19). Se voi pahen-

taa unenaikaista hengityshäiriötä lisäämällä erityisesti sentraalisia hengityskatkoksia.

Kivun hoito. Opioidien vaikutukset välittyvät opioidireseptorien kautta. Sedatoivien vaikutustensa kautta opioidit saattavat parantaa subjektiivista unen laatua, mutta etenkin suurannoksinen ja pitkäaikainen opioidien käyttö usein huonontaa unen tehokkuutta ja aiheuttaa päiväväsymystä (20). Opioidit saattavat vähentää syvää unta (20). Lisäksi ne lisäävät unenaikeisia hengityshäiriötä aiheuttamalla kuorsaus- ja obstruktiivista tai sentraalista uniapneaa. Opioidit voivat myös harventaa hengitystaujuutta ja aiheuttaa hypoventilaatiota (21). Gabapentiini ja pregabaliini ovat kalsiumin estäjiä. Niiden on todettu parantavan unen laatua ja lisäävän syvää unta (22,23).

Epilepsiapotilailla esiintyy nukahtamisvaikeutta, rikkonaista unta ja REM-unen vähenemistä (22,24). Heidän päiväväsymyksensä syynä on pidetty kohtauksia ja epilepsialääkkeitä. Natriumkanavan salpaajista karbamatsepiini lisää ja lamotrigiini saattaa vähentää syvää unta. Klobatsamin vaikutukset ovat muiden bentsodiatsepiinien kaltaiset. Kalsiumkanavan toimintaan vaikuttava levitirasetami lisää kevyttä unta ja vähentää syvää unta. GABA:n takaisinoton estäjä tiagabiini lisää unen määrää ja syvää unta. Valproiinihapon, topiramaatin ja vigabatriinin ei ole todettu vaikuttavan univaikeuksien osuuksiin (22,24).

Parkinsonin taudin ja levottomien jalkojen hoitoon käytettyjen suorien dopamiiniagonistien vaikutukset uneen riippuvat kunkin lääkeaineen reseptorivaikutusprofiilista. D1-reseptoreihin vaikuttavien rotigotiinin ja apomorfiinin vaikutukset uneen saattavat olla suotuisimmat kuin D2- ja D3-reseptorien osalta varsin selektiivisten ropinirolin ja pramipeksolin (25,26). Rotigotiinilaastari aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä vähiten augmentaatiota ja siten ehkä vähemmän uniongelmia (27).

Unettomuuden ja levottomien jalkojen yhdistelmän hoidossa gabapentiinin vaikutusprofiili on kuitenkin dopamiiniagonisteja parempi (22). Keskushermoston dopamiinin määrää suoraan lisäävän levodopan vaikutukset uneen ovat kiistanalaisia. Monoamiinioksidaasi B:n (MAO-B) estäjä selegiini metaboloituu ai-

TAULUKKO 3. Lääkeaineiden vaikutukset sykevälivaihteluun.

Sykevaihtelua lisäävät
Agomelatiini
Tyroksiini
Beetasalpaajat ja alfasalpaajat
ACE:n estäjät ja angiotensiinireseptorin salpaajat
Klonidiini
Barbituraatit
Guanetidiini
Parasympatomimeetit (esimerkiksi nikotiini)
Koliiniesteraasin estäjät (esimerkiksi rivastigmiini ja donepetsiili)
Sykevaihtelua vähentävät
Bentsodiatsepiinit ja bensodiatsepiiniagonistit (lievä vaikutus)
Trisykliset masennuslääkkeet
SNRI-lääkkeet
Klotsapiini
Amfetamiini ja metyylifenidaatti
Beetasympatomimeetit (esimerkiksi metyylifenidaatti)
Disopyramidi
Antikolinergit (esimerkiksi ipratropiini)
Sykevaihtelua lisäävät tai vähentävät
SSRI-lääkkeet

voissa amfetamiiniksi ja metamfetamiiniksi, ja kokeellisesti se lyhentääkin uniaikaa ja REM-unen määrää (28). Rasagiliinilla ei ole vastaavanlaisia piristäviä aineenvaihduntatuotteita, ja se saattaa pikemminkin parantaa unen laatua ja lyhentää nukahtamisviivettä (29).

Beetasalpaajat ja statiinit. Beetasalpaajat saattavat lisätä painajaisia ja unien näkemistä tai ainakin niiden muistamista heräämisen jälkeen. Ne vähentävät syvää unta ja lisäävät heräämisiä, mikä selittää unien muistamisen lisääntymisen (30). Lipofiiliset, hyvin veri-aivoesteen läpäisevät beetasalpaajat, kuten propranololi ja metoprololi näyttävät aiheuttavan keskushermostohaittoja herkemmin kuin vähemmän lipofiiliset yhdisteet, kuten bisoprololi (31).

Statiinien vaikutukset uneen ovat ristiriitaisia. Ne saattavat aiheuttaa unettomuutta ja subjektiivisen unen laadun heikkenemistä. Unipolygrafiitutkimuksissa statiinien on kuitenkin todettu parantavan unen tehokkuutta ja vähentävän havahtumisia (32).

Vaikutukset sykevälivaihteluun

Monet yleisesti käytössä olevat lääkkeet vaikuttavat sykevälivaihteluun (**TAULUKKO 3**). Bentsodiatsepiinien on totunnaisesti ajateltu vähentävän sykevälivaihtelua, mutta tutkimusnäyttö on vähäistä (33). Masennus vaikuttaa vähentävän sykevaihtelua, ja hoito noradrenergisillä masennuslääkkeillä (trisykliset masennuslääkkeet ja SNRI-lääkkeet) vähentää sitä entisestään (34,35).

SSRI-lääkkeiden ja epätyypillisten masennuslääkkeiden vaikutukset sykevaihteluun vaikuttavat vähäisemmiltä, ja SSRI-lääkkeet voivat jopa lisätä (normalisoida) sykevälivaihtelua (2). Agomelatiini lisää vagaalista tonusta (34). Erityisesti SNRI-lääkkeitä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttävien potilaiden osalta sykevälivaihteluun perustuvat analyysit unesta ja palautumisesta eivät siten välttämättä ole luotettavia. Muiden masennuslääkkeiden käyttäjien osalta luotettavuus saattaa olla parempi, mutta masennuksella on oma vaikutuksensa, kunnes siitä on parannuttu.

Psykoosilääkkeistä klotsapiini vähentää merkitsevästi sykevälivaihtelua (36). Muiden psykoosilääkkeiden vaikutukset taas näyttävät vähäisemmiltä (33). Kilpirauhasen vajaatoiminnan yhteydessä esiintyy sykevälivaihtelun vähenemistä, ja joissain tutkimuksissa tyroksiihoidon on havaittu parantavan sitä (37). Beetasalpaajat kuuluvat yleisimpiin autonomiseen hermostoon vaikuttaviin lääkkeisiin, ja niiden on todettu lisäävän sykevaihtelua merkitsevästi (38). **TAULUKOSSA 2** esitetään muitakin lääkeaineita, joiden vaikutuksesta sykevälivaihteluun on tutkimustietoa.

Lopuksi

Tietoisuus unen merkityksestä ja kokemus huonosta nukkumisesta on lisääntynyt viime vuosina selvästi, ja potilaat ovat usein kärsimättömiä odottamaan unen määrän ja laadun paranemista vähitellen vaikuttavien lääkkeettömien keinojen avulla. Varsinaisten unilääkkeiden käyttö on hieman vähentynyt ja korvautunut masennuslääkkeiden käytöllä. Lääkkeitä määrävillä lääkäreillä olisi hyvä olla käsitys niiden

vaikutuksista ja yhteisvaikutuksista univaiheisiin, unenaikaiseen hengitykseen ja raajaliikehäiriöön, jotta lääke ei entisestään huonontaisi kokonaistilannetta.

Sykevälivaihtelun ja palautumisen mittaamisesta erilaisilla älylaitteilla on tullut suosittua. On muistettava, että lääkityksen lisäksi liikunta, stressi ja sydänsairaudet vaikuttavat merkittävästi tuloksiin. Sykevälivaihtelu vähenee ikääntyessä ja yksilöllinen vaihtelu on suurta, joten poikkeavan tuloksen määrittäminen on hankalaa (39). Osa älylaitteista ilmoittaaakin tu-

lokset vertailuna käyttäjän omiin aiempiin sykevälivaihteluarvoihin, mikä on parempi kuin ilmoitus jatkuvasta poikkeavuudesta.

Älylaitteen antamaa tulosta tärkeämpää on, tunteeke laitteen käyttäjä herätessään itsensä levänneeksi ja jaksaaako hän suoriutua tehtävistään päivän aikana. Mikäli potilas on kuitenkin huolissaan, syitä laitteen antamiin poikkeaviin tuloksiin olisi hyvä yrittää pohtia perusterveydenhuollossa ottamalla huomioon potilaan oireet, lääkitys ja elintavat, ennen kuin harkitaan lähetettä unirekisteröintiin. ■

ANNIINA NORRKNIIVILÄ, LT, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri, unilääketieteen erityispätevyys
Yliilääkäri, kliinisen neurofysiologian osasto, HUS, Diagnostiikkakeskus

ANTTI PEMMARI, LL, kliiniseen neurofysiologiaan erikoistuva lääkäri
Kliinisen neurofysiologian vastuualue, TAYS

KATINKA TUISKU, psykiatrian dosentti, unilääketieteen erityispätevyys
Osastonylilääkäri, unihäiriöpoliklinikka, HUS, psykiatria

MAIJA ORJATSALO, LL, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri, unilääketieteen erityispätevyys
Kliinisen neurofysiologian osasto, HUS, Diagnostiikkakeskus

SARI-LEENA HIMANEN, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri, unilääketieteen erityispätevyys
Yliilääkäri, kliinisen neurofysiologian vastuualue, TAYS
Fysiologian professori, Tampereen yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg, Jussi Naukarinen

SIDONNAISUUDET

Anniina Norrkniivilä: Luottamustoimet (Suomen lääkäriiliton unilääketieteen erityispätevyystoimikunnan jäsen 2016–, puheenjohtaja 2019–), hankkeet (Jäsen työryhmässä: Aikuisten uni- ja vireystilähäiriöiden kliinisneurofysiologiset tutkimukset (Valtioneuvoston asetus erikoissairaanhoidon työnjaosta ja eräiden tehtävien keskittämisestä, jossa Hengitys-, uni- ja vireystilähäiriöiden diagnostiikan ja hoidon valtakunnallista suunnittelua ja toiminnan yhteensovittamista koskevat tehtävät määrättiin Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirille), 2017–), muut sidonnaisuudet (Orion ja Terveystalo, pieni määrä osakkeita molemmista)

Antti Pemmari: Ei sidonnaisuuksia

Katinka Tuisku: Apuraha (Työsuojelurahasto), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion, Lundbeck, Työterveyslaitos, Kuntien eläkevakuutus, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö)

Maija Orjatsalo: Ei sidonnaisuuksia

Sari-Leena Himanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Nukute OY, lääketieteellinen asiantuntija), luottamustoimet (Pysyvä asiantuntija KNF-alalla, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto (VALVIRA), 1.12.2012– edelleen. Suomen Kliinisen neurofysiologian yhdistyksen hallituksen varajäsen alkaen 2017), hankkeet (puheenjohtaja työryhmissä: Aikuisten ja lasten uni- ja vireystilähäiriöiden kliinisneurofysiologiset tutkimukset (Valtioneuvoston asetus erikoissairaanhoidon työnjaosta ja eräiden tehtävien keskittämisestä, jossa Hengitys-, uni- ja vireystilähäiriöiden diagnostiikan ja hoidon valtakunnallista suunnittelua ja toiminnan yhteensovittamista koskevat tehtävät määrättiin Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirille), 2017– edelleen), muut sidonnaisuudet (Neurotest Tampere Oy, osakkeenomistaja)

KIRJALLISUUTTA

1. Fonseca P, Long X, Radha M, ym. Sleep stage classification with ECG and respiratory effort. *Physiol Meas* 2015;36:2027–40.
2. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, ym. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010;67:1067–74.
3. Dennis PA, Watkins L, Calhoun PS, ym. Posttraumatic stress, heart-rate variability, and the mediating role of behavioral health risks. *Psychosom Med* 2014;76:629–37.
4. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, ym. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:182–8.
5. Bourgeois J, Elseviers MM, Bortel LV, ym. Sleep quality of benzodiazepine users in nursing homes: a comparative study with nonusers. *Sleep Med* 2013;14:614–21.
6. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev* 2018;70:197–245.
7. Arbon EL, Knurowska M, Dijk DJ. Randomised clinical trial of the effects of prolonged-release melatonin, temazepam and zolpidem on slow-wave activity during sleep in healthy people. *J Psychopharmacol* 2015;29:764–76.
8. Stallman HM, Kohler M, White J. Medication induced sleepwalking: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2018;37:105–113.
9. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the treatment of sleep disorders: an overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:118–125.
10. Sletten TL, Magee M, Murray JM, ym. Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: a double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Med* 15(6): e1002587.
11. Ebrahim IO, Shapiro CM, Williams AJ, ym. Alcohol and sleep I: effects on normal sleep. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:539–49.
12. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19: 63.
13. Quera-Salva MA, Lemoine P, Guilleminault C. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:222–9.
14. Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry* 2005;58:510–4.
15. Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr* 2008;13:1027–38.
16. Steiger A, Pawlowski M. Depression and sleep. *Int J Mol Sci* 2019;20:607.
17. Monti JM, Torterolo P, Pandi Perumal SR. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev* 2017;33:51–57.
18. Galland BC, Tripp EG, Taylor BJ. The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study. *J Sleep Res* 2010;19:366–73.
19. Roth T, Dauvilliers Y, Guinta D, ym. Effect of sodium oxybate on disrupted nighttime sleep in patients with narcolepsy. *J Sleep Res* 2017;26:407–14.
20. Xiao L, Tang Y, Smith AK, ym. Nocturnal sleep architecture disturbances in early methadone treatment patients. *Psychiatry Res* 2010;179:91–5.
21. Rosen IM, Aurora RN, Kirsch DB, ym. Chronic opioid therapy and sleep: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med* 2019;15:1671–3.
22. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* 2014;55:26–37.
23. Bazil CW, Dave J, Cole J, ym. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy Behav* 2012;23:422–5.
24. Eriksson SH. Epilepsy and sleep. *Curr Opin Neurol* 2011;24:171–6.
25. Hyacinthe C, Barraud Q, Tison F, ym. D1 receptor agonist improves sleep-wake parameters in experimental parkinsonism. *Neurobiol Dis* 2014;63:20–4.
26. Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, ym. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med* 2016;21:140–4.
27. Benes H, García-Borreguero D, Ferini-Strambi L, ym. Augmentation in the treatment of restless legs syndrome with transdermal rotigotine. *Sleep Med* 2012;13:589–97.
28. Bundgaard C, Montezinho LP, Anderson N, ym. Selegiline induces a wake promoting effect in rats which is related to formation of its active metabolites. *Pharmacol Biochem Behav* 2016;150–151:147–52.
29. Schettino C, Dato C, Capaldo G, ym. Rasagiline for sleep disorders in patients with Parkinson's disease: a prospective observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2497–502.
30. Betts TA, Alford C. Beta-blockers and sleep: a controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28 Suppl:65–8.
31. Frishman WH. β -Adrenergic receptor blockers. Adverse effects and drug interactions. *Hypertension* 1988;11:1121–9.
32. Broncel M, Gorzelak-Pabiś P, Sahebkar A, ym. Sleep changes following statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled polysomnographic trials. *Arch Med Sci* 2015;11:915–26.
33. Basset D. A literature review of heart rate variability in depressive and bipolar disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:511–9.
34. Yeh TC, Kao LC, Tzeng NS, ym. Heart rate variability in major depressive disorder and after antidepressant treatment with agomelatine and paroxetine: findings from the Taiwan Study of Depression and Anxiety (TAISDA). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;64:60–7.
35. Noordam R, van den Berg ME, Niemeijer MN, ym. Antidepressants and heart-rate variability in older adults: a population-based study. *Psychol Med* 2016;46:1239–47.
36. Ronaldson KJ. Cardiovascular disease in clozapine-treated patients: evidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2017;31:777–95.
37. Osman F, Franklyn JA, Daykin J, ym. Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during, and after treatment. *Am J Cardiol* 2004;94:465–9.
38. Petersen KK, Andersen HH, Tsukamoto M, ym. The effects of propranolol on heart rate variability and quantitative, mechanistic, pain profiling: a randomized placebo-controlled crossover study. *Scand J Pain* 2018;18:479–89.
39. Huikuri H, Valkama J, Niemelä M, ym. Sydämen sykevaihtelun mittaaminen ja merkitys. *Duodecim* 1995;111:307–14.
40. Orjatsalo M, Alakuijala A, Partinen M. Autonomic nervous system functioning related to nocturnal sleep in patients with chronic fatigue syndrome compared to tired controls. *J Clin Sleep Med* 2018;14:163–71.