

MARIA PAILE-HYVÄRINEN, ERKKI ELONEN, JORMA LAHTELA, ANNELI LAUHIO, JAANA PUHAKKA, PÄIVI RUOKONIEMI, JORI RUUSKANEN, ANTON SAARINEN, MERJA VIKKI
maria.paile-hyvarinen@fimea.fi

JUHA MARKKULA

LT, psykiatrian erikoislääkäri, unilääketieteen erityispätevyys, psykoterapeutti, apulaisylilääkäri TYKS Uni- ja hengityskeskus sekä yleissairaalapsykiatrian poliklinikka

Unettomuuden hoidon tavoite on vireä päivä

Pitkäkestoinen unettomuus vaivaa jopa joka toista perusterveydenhuollon asiakasta. Unilääkkeet ovat olleet viime aikoina esillä lähinnä negatiivisessa valossa, ja hoitosuosituksen kehottavat hoitamaan unettomuutta lääkkeettömin keinoin. Onko unilääkkeitä enää lainkaan lupa käyttää?

Unettomuushäiriöstä kärsii noin joka kymmenes – vastaanotoille tulevista potilaista jopa puolet. Häiriö tulisi hoitaa aktiivisesti, sillä se lisää mm. sydän- ja verisuonisairauksien, diabeteksen, masennuksen, itsemurhien ja työkyvyttömyyden riskiä.

Ensisijainen hoitovaihtoehto on kognitiivis-behavioraalinen hoito (1–3). Noin 20–40 % potilaista ei kuitenkaan hyödy psykologisista hoitomenetelmistä, ja hyötyjistäkin monelle jää vielä oireita (3,4). Lääkkeettömiä hoitoja ei myöskään ole riittävästi saatavilla.

Jos psykologiset hoitomuodot eivät tehoa tai niitä ei ole saatavilla, on lääkitys suositusten mukaan yhä hyvää hoitoa ja joka tapauksessa parempi vaihtoehto kuin hoitamatta jättäminen (2,3).

Unettomuuden hoidon tavoitteena ei ole nopea nukuttaminen, vaan hyvä päiväaikainen toimintakyky. Lyhytkestoisessa unettomuudessa olennainen tavoite on lisäksi estää pitkäkestoisen unettomuuden kehittyminen. Pitkäkestoisen unettomuuden hoidossa taas korostuu lääkeistä koituvien haittojen välttäminen (1,2).

sessä säätelyssä valveen myötä kertyvä unipaine lisää nukahtamisen tarvetta ja todennäköisyyttä. Sirkadiaaninen rytmi puolestaan ohjaa ja tahdistaa vireystilaa tuottavien ja unta edistävien välittäjäainejärjestelmien toimintaa.

Otollisin aika nukahtaa on normaalisti illalla, kun vireystilaa säätelevien järjestelmien aktiivisuus alkaa hypotalamuksessa sijaitsevan keskuskellon ajastamana hiipua ja homeostaattinen unipaine on suurimmillaan. Esimerkiksi tahdonalainen toiminta, kipu, ahdistus ja muut vireystilaa kohottavat tekijät voivat kuitenkin häiritä tätä prosessia ja uni häiriintyä. Onnistunut unettomuuden lääkehoito edellyttääkin aina unta haittaavien oheistekijöiden huolellista hoitamista (5,6).

Valvejärjestelmän keskeisiä välittäjäaineita ovat histamiini, serotoniini, dopamiini, noradrenaliini sekä asetyylikoliini ja oreksiini. Oreksiinijärjestelmä vakauttaa ja ylläpitää valvejärjestelmää, ja sen häiriintyminen aiheuttaa esimerkiksi narkolepsialle tyypillistä vireystilan epävakausta.

Unijärjestelmän keskeisin välittäjäaine on gamma-aminovoihappo (GABA). Nukahdettaessa unijärjestelmä saa yliotteen valvejärjestelmästä ja ihminen vaipuu vähitellen syvenevään NREM (Non-REM) -uneen. NREM-vaiheita seuraa REM- eli vilkeunen jakso, jonka jälkeen NREM- ja REM-uni vuorottelevat läpi yön noin 90 minuutin sykleissä.

Syvä uni painottuu unijakson alkupuoliskolle. Aamua kohden uni kevenee ja REM-unen osuus kasvaa (5,6).

Unilääkkeiden mekanismit

Uneen vaikuttavat lääkeaineet voidaan jakaa karkeasti vireystilaa kohottavaa vaikutusta välittävien reseptoreiden salpaajiin sekä unta edistävää järjestelmää tukeviin lääkkeisiin. Jotkut

KIRJALLISUUTTA

- 1 Unettomuus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 22.03.2018. www.kaypahoito.fi
- 2 Riemann D, Baglioni C, Bassetti C ym. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675–700.
- 3 Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:307–49.
- 4 Järnefelt H. Psykologiset hoitomuodot tehoavat unettomuuteen. *Suom Lääkäril* 2017;72:776–91.
- 5 Holst SC, Landolt H-P. Sleep-Wake Neurochemistry. *Sleep Med Clin* 2018;13:137–46.
- 6 Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci* 2016;3:67–104.

Hoitosuosituksen mukainen unettomuuden hoito on kansanterveydellisesti kannattavaa.

Avain rationaaliseen lääkehoitoon on unen ja valveen sekä lääkkeiden vaikutusten mekanismien ymmärtäminen. Tässä kirjoituksessa pyritään kuvaamaan yksinkertaistettu, mutta käytännön työn tarpeisiin usein riittävä malli unen ja unilääkkeiden mekanismeista.

Unen mekanismit

Sirkadiaaninen rytmi ja homeostaattiset mekanismit säätelevät unta ja valvetta. Homeostaatti-

- 7 Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev* 2018;70:197–245.
- 8 Dujardin S, Pijpers A, Pevernagie D. Prescription drugs used in insomnia. *Sleep Med Clin* 2018;13:169–82.
- 9 Alessi-Severini S, Bolton JM, Enns MW ym. Sustained use of benzodiazepines and escalation to high doses in a Canadian population. *Psychiatr Serv* 2016;67:1012–8.



TAULUKKO 1.

Yleisesti kliinisessä käytössä olevia unilääkkeitä

Valikoima ei ole kattava eikä suositus. Vain lääkkeiden keskeisimmät ominaisuudet on mainittu. Määäämiensä lääkkeiden haitta- ja yhteisvaikutuksiin tulee perehtyä myös tietokantojen ja hoitosuosituksen avulla.

T_{max} = aika, jossa huippupitoisuus saavutetaan, T_{1/2} = puoliintumisaika, H₁ = histamiinireseptori, M₁ = muskariinireseptori (asetyylikoliini), 5HT_x = serotoniinireseptori (eri alatyyppejä), α₁ ja α₂ = noradrenaliinireseptoreja, D₂ (yksi alatyypeistä) = dopamiinireseptori. > tarkoittaa aina kertaluokkaa heikompaa vaikutusta, saman kertaluokan vaikutukset on eroteltu pilkulla.

Lääkeaine ja sen farmakologiset ominaisuudet	Reseptorivaikutukset ja vaikutus uneen
SALPAA HISTAMIINIIN JA MUIDEN VIREYSTILAA PARANTAVIEN VÄLITTÄJÄAINEIDEN RESEPTOREITA	
Doksepiini 1–6 mg (5–10), mg T _{max} 2–3,5 h, T _{1/2} 15 h (8–30 h)	H ₁ >> M ₁ , α ₁ -salpaus (unilääkeannoksilla lähes puhdas H ₁ -salpaaja). Nopeuttaa nukahtamista ja yhtenäistää, pidentää sekä tehostaa unta
Mirtosapiini 3,75–7,5 mg, T _{max} < 2 h, T _{1/2} 20–40 h	Unilääkeannoksilla H ₁ > 5HT ₂ , 5HT ₃ > α ₁ -salpaus. Nopeuttaa nukahtamista, lisää syvää unta ja unen yhtenäisyyttä. Ei vaikuta REM-unen määrään
Doksylamiini 12,5–25 mg, T _{max} n. 2 h, T _{1/2} 10–12 h (nuoret), T _{1/2} 13–16 h (iäkkäät)	H ₁ - ja M ₁ -salpaus. Nopeuttanee nukahtamista
Hydroksitsiini 25–50 (100) mg, T _{max} n. 2 h, T _{1/2} 14 h (7–20 h) Virallisenä indikaationa ahdistuneisuushäiriöt ja allergiaoireisiin liittyvä unettomuus	H ₁ >> 5HT _{2a} , α ₁ , D ₂ >> M ₁ -salpaus Perinteisesti käytetty paljon ahdistus- ja unilääkkeenä, kun halutaan välttää bensodiatsepiineja. Muita 1. polven antihistamiineja huomattavasti vähäisempi antikolinerginen vaikutus
Amitriptyliini 10–50 mg, T _{max} n. 4 h, T _{1/2} n. 25 h	H ₁ -, M ₁ -, α ₁ -salpaus. Myös 5HT _{2a,c} -salpaaja sekä 5HT _n ja NA:n takaisinoton estäjä. Metaboliitti nortriptyliini aktiivoiva. Käytetään paljon kivun hoidon yhteydessä
Trimipramiini 25–50 mg, T _{max} n. 2 h, T _{1/2} n. 24 h	H ₁ -, M ₁ -, α ₁ -salpaus. Nopeuttaa nukahtamista ja yhtenäistää unta. Ei vähennä REM-unta, toisin kuin muut TCA:t.
VOIMISTAA VIREYSTILAA HEIKENTÄVÄÄ (GABA) SYSTEEMIÄ	
Oksatsepaami 7,5–30 mg, T _{max} 2–4 h, T _{1/2} 9 h (4–24 h)	Nopeuttaa nukahtamista ja vähentää yöheräilyä. Vesiliukoinen. Ei helposti kumuloidu tai "tunnu päässä". Ei alkureitin metaboliaa eikä aktiivisia metaboliitteja. Ikääntyminen ei vaikuta farmakokinetiikkaan. Sopii esim. tilanteisiin, joissa ahdistus on merkittävä lyhytkestoisen unettomuuden taustatekijä
Tematsepaami 10–20 mg (max 40 mg), T _{max} 1 h, T _{1/2} 5–20 h	Nopeuttaa nukahtamista ja yhtenäistää yöunta. Nopea imeytyminen, ei aktiivisia metaboliitteja. Lyhytkestoises- sa käytössä vähän haittoja
Tsolpideemi 5–10 mg, T _{max} , T _{1/2} 1,5–3 h	Nopeuttaa nukahtamista. Lyhytvaikutteisempi kuin tsopikloni ja tematsepaami
Tsopikloni 7,5 mg (3,75 mg), T _{max} 1,5–2 h, T _{1/2} 3–6 h	Nopeuttaa nukahtamista
MUUT	
Melatoniini 0,5–3 mg (lyhytvaikutteinen), T _{max} < 1 h, T _{1/2} n. 45 min 2 mg (pitkävaikutteinen), T _{max} < 1 h, T _{1/2} 3,5–4 h	Keskeisin vaikutus on vuorokausirytmien tahdistus. Nopeuttaa ja edesauttaa nukahtamista. Tehoa aikaerorasituk- seen ja viivästyneeseen vuorokausirytmiiin. Käytetään paljon lapsilla, nuorilla ja vanhuksilla sekä neuropsykiatrisis- sa häiriöissä. Vanhuksilla pitkävaikutteiset melatoniinivalmisteet vaikuttavat paremmin myös yöllisiin heräämisiin
Pregabaliini 25–50 mg, T _{max} < 1,5 h (ruokailun yhteydessä n. 2,5 h), T _{1/2} n. 6 h Käypä hoito -suosituksessa näyttöä kipupotilailla	Nopeuttaa nukahtamista, vähentää yöheräilyä ja syventää unta. Nopea imeytyminen ja eliminaatio. Vaikutus jänneherkkien kalsiumkanavien hillitsemisen kautta useiden järjestelmien (DA, NA, 5HT) toimintaan jarrutta- vasti. Käytetään pienillä annoksilla jonkin verran unettomuushäiriön hoitoon
Ketiapiini 25–50 mg, T _{max} n. 1,5 h, T _{1/2} n. 7 h (metaboliitin noin 12 h) Käypä hoito -suosituksessa näyttöä psykiatrisessa unettomuuden hoidossa	H ₁ > α ₁ , 5HT _{2a} , D ₂ , M ₁ , D ₁ - jne. salpaus. Nopeuttaa nukahtamista ja yhtenäistää yöunta. Vähentää REM-unta ja vähentää tai ei vaikuta lainkaan syvään uneen. Unilääkekäytössä terapeutinen leveys suuri
Tratsodoni 25–100 mg, T _{max} 1–2 h, T _{1/2} 9 h (7–13 h)	5HT _{2a} , α ₁ > H ₁ -salpaus. Yhdysvalloissa laajasti off-label-käyttöä unilääkkeenä

Reseptorit, välittäjäaineet ja niiden kautta välittävät tavalliset haittavaikutukset

α₁-1 (noradrenaliini) -salpaus: huimaus, asentohypotensio, reflektorinen takykardia, sedaatio

D₂ (dopamiini) -salpaus: motoriset oireet, lämmönsäätelyn häiriöt, prolaktiinipitoisuuden nousu, dysforia, kognitiiviset muutokset, liikehäiriöt

H₁ (histamiini) -salpaus: sedaatio, uneliaisuus, painonnousu

M₁ (asetyylikoliini) -salpaus: ummetus, suun kuivuminen, takykardia, akkomodaatiohäiriöt, sekavuus, virtsaretentio, pyöritys

5HT₂ (serotoniini) -stimulaatio: agitaatio, unettomuus, hermostuneisuus, seksuaalihäiriöt (salpauksella päinvastainen vaikutus)

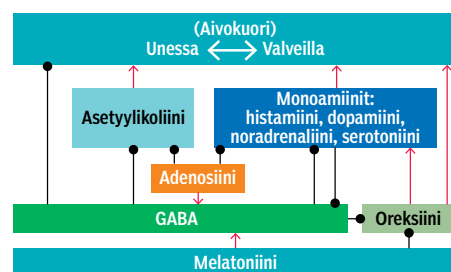
5HT₃ (serotoniini) -stimulaatio: pahoinvointi, oksennus, päänsärky (salpauksella päinvastainen vaikutus)

Huomioitavaa
Ruokahalun lisääntyminen tai väsymyksen jatkuminen seuraavaan päivään. Trisyklisistä masennuslääkkeistä nopein eliminaatio ja paras näyttö unilääkkeenä
Yleisimmät haitat päiväväsymys ja ruokahalun lisääntyminen. Voi provosoida levottomia jalkoja ja lisätä unien näkemistä. Vaikutus muuttuu aktiivemmaksi yli 30 mg:n annoksilla. Vanhuksilla huomioitava pitkäkö eliminaatioaika
Ensimmäisen polven antihistamiinien luokkavaikutuksena otettava huomioon rytmihäiriöriski (QT-aika). Pitkäaikaiskäytöstä unilääkkeenä ei ole tutkimuksia
Väsyttävä vaikutus voi kestää pitkään. Annoksen kasvaessa suureksi serotoniini-, noradrenaliini- ja dopamiini-vaikutukset tulevat mukaan. Rytmihäiriöriski huomioitava (QT-aika)
Käytännössä usein etupäässä antikolinergisiä haittoja, kuten sekavuus, suun kuivuminen ja näköhäiriöt. Etenkin vanhuksilla kumuloidumisen riski. Sydämen rytmihäiriöriski
Väsyttävä vaikutus voi jatkua seuraavaan päivään. Antikolinergiset haitat sekä α_1 -reseptorien välityksellä ortostaattinen hypotonia ja sydämentykytys mahdollisia
Suurilla annoksilla ja pitkäaikaisessa käytössä toleranssin kehittymisen riski. Pitkäaikaiskäytössä saattaa vähentää syvän ja REM-unen määrää
Normaalia suuremmilla annoksilla rebound-ilmiön vaara
Varoika lääkkeen ottamisesta autolla ajoon 7 h. Miehillä annos 10 mg. Naisilla, ikääntyneillä ja maksan vajaatoiminnasta kärsivillä 5 mg
Paha maku. Psykomotoriset haitat saattavat kestää jopa 12 h. Ikääntyneillä ja maksan tai munuaisen vajaatoiminnassa pienempi annos
Vaikutus nukahtamisviiveeseen mm. bentsodiatsepiineja heikompi mutta myös haitat vähäisempiä
Päihdekäyttömahdollisuus muiden aineiden vaikutuksen tehostajana. Saattaa aiheuttaa väsymystä, huimausta ja huonoa oloa isommilla annoksilla. Voi vähentää REM-unta
Metabolisia vaikutuksia pienilläkin annoksilla. Väsyttävä vaikutus voi jatkua päivään. Vaikutusprofiili muuttuu nopeasti ja huomattavasti annoksen kasvaessa. Aktiivinen metaboliitti. Monimuotoinen farmakodynamiikka
Päiväväsymys ja harvinaisena mutta vakavana haittana priapismi. Monimuotoinen metabolia maksassa ja maksatoksisuuden riski

KUVIO 1.

Unen ja valveen säätelyn keskeiset mekanismit ja niiden väliset vaikutussuhteet

Punainen nuoli kuvaa aktivoivaa vaikutusta ja pallopäinen viiva estovaikutusta. Asetyylikoliini, monoamiinit ja oreksiini aktivoivat aivokuorta (valvetilaa). Gamma-aminovoihappo (GABA) jarruttaa aktivoivia järjestelmiä. Adenosiini aktivoi GABA-järjestelmää sekä jarruttaa asetyylikoliinia ja monoamiinijärjestelmiä. Melatoniini osallistuu rytmin säätelyyn ohella vireystilan säätelyyn muokkamalla mm. GABA- ja oreksiinijärjestelmien toimintaa.



lääkkeet, kuten melatoniiniagonistit ja pregabaliini, muodostavat poikkeuksen.

Unilääkekäytössä antihistamiinit sekä monet mieliala- ja psykoosilääkkeet jarruttavat ensisijaisesti histamiinireseptoreita sekä lisäksi vaihtelevalla intensiteetillä muiden vireystilaa kohoittavien, kuten asetyylikoliini-, noradrenaliini- ja serotoniinireseptoreiden toimintaa. Pregabaliini hillitsee vireysjärjestelmää muokkaamalla hermosolujen aktiivisuutta säätelevien jänniteherkkien kalsiumkanavien toimintaa (7).

Bentsodiatsepiinit sekä englanninkielisen nimensä mukaan Z-lääkkeiksi kutsutut tsolpideemi ja tsopikloni tehostavat unijärjestelmän keskeisen välittäjäaineen GABA:n toimintaa sitoutumalla bentsodiatsepiinireseptoreihin.

GABA on aivojen tärkein jarruttava välittäjäaine. Se vaikuttaa lähes kaikkialla aivoissa kiihdyttäviä välittäjäainejärjestelmiä hilliten (8). Sirkadiaanisen järjestelmän ja valon säätelämä melatoniini auttaa nukahtamisessa tukemalla unijärjestelmän toimintaa ja osallistumalla uni- ja vireysjärjestelmiä tahdistavan vuorokausirytmien säätelyyn. Homeostaattiseen säätelyyn osallistuva adenosiini jarruttaa vireystilaa ylläpitävän järjestelmän toimintaa ja tehostaa unta edistävän järjestelmän toimintaa. Kahvin kofeiini on adenosiinin vastavaikuttaja (5).

- 10 Kronholm E, Jousilahti J, Laatikainen T ym. Trajectories in hypnotic use and approaching death: a register linked case-control study. *Sleep Medicine* 2018, <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.02.005>
- 11 Lan TY, Zeng YF, Tang GJ ym. The use of hypnotics and mortality – A population-based retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2015;10(12):e0145271. doi: 10.1371/journal.pone.0145271

SIDONNAISUUDET

Juha Markkula: Luentopalkkiot (Pohjolan lääkäripäivät), lisenssitulot ja tekijänpalkkiot (Mediciina Oy), kokouspalkkio (Shire, työnantajan määräämänä), Suomen unitutkimus-seuran unilääketieteen erityispuheenjohtaja.

Hoidosta yleisesti

Lyhytkestoisen unettomuuden hoidossa suositukset ovat varsin yksimielisiä bentsodiatsepiinien, Z-lääkkeiden sekä pieniannoksisen doksepiinin tehosta ja turvallisuudesta (1–3). Suurin osa pitkäkestoistakin lääkettä koskevista etenevistä, lumekontrolloidusta tutkimuksista on tehty Z-lääkkeillä ja doksepiinilla tai ramelteonilla ja oreksiiniantagonisteilla, joita kuitenkin ei ole Suomessa saatavilla (1–3).

Etenkin vanhuksia ja päihdesairauksiin taipuvaisia hoidettaessa on syytä olla valpas ja harakitsevainen. Unilääkkeiden käyttäjät eivät kuitenkaan yleensä tule niistä riippuvaisiksi. Esimerkiksi kattavassa kanadalaistutkimuksessa bentsodiatsepiini- tai Z-lääkereseptin saaneista vain 4 % jatkoi säännöllistä käyttöä yli 2 vuotta, ja vain 0,3 %:lla annokset kasvoivat yli suositusten. Ongelmallisimmin ryhmä olivat lähinnä ne, jotka jo lähtötilanteessa käyttivät normaalia suurempia annoksia erityisen pitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja (9).

Unilääkkeiden käytöllä ja kuolleisuudella ei

myöskään liene syy-seuraussuhdetta (10), ja saattaapa ainakin joistakin lääkkeistä olla jopa hyötyä elämän loppuvuosina (11).

Asianmukaisen lääkehoidon tunnusmerkkinä voi pitää potilaan tilan säännöllistä ja riittävän tiivistä seurantaa. Lääkehoitoa määrättäessä potilasta tulisi myös aina informoida riittävästi lääkkeiden vaikutuksista, unesta, unen huollon periaatteista ja muista hoitovaihtoehtoista. Unilääkkeiden riskejä ei ole syytä vähätellä, mutta niiden haittojen kohtuuton korostaminen – jyrkistä unilääkkeiden vastaisista reaktioista puhumattakaan – saattavat tuottaa enemmän vahinkoa kuin hyötyä.

Hoitosuositusten mukainen unettomuuden hoito, lääkehoito mukaan luettuna, on kansanterveydellisesti kannattavaa ja potilaan hyvinvoinnin ja toimintakyvyn kannalta merkityksellistä (1,2). Unettomuushäiriöitä kannattaa siis hoitaa parhaansa mukaan niillä keinoin joita on käytettävissä. Loppujen lopuksi, jos potilas voi hyvin, ei hoitokaan liene kovin huonoa. ●