

Uni ja lääkehoidot

Hannu Koponen
Vanhuspsykiatrian professori
HY ja HYKS Psykiatria
Helsinki 12.4.2018

Sidonnaisuudet kahden viimeisen vuoden ajalta

- **Hannu Koponen, LKT, psykiatrian ja hallinnon erikoislääkäri**
 - vanhuspsykiatrian professori, Helsingin yliopisto
- **Sivutoimet**
 - ylilääkäri, HYKS psykiatria, gero- neuro- ja päihdepsykiatrian linja
 - yksityislääkäri: Terveystalo, Mehiläinen
- **Tutkimus ja kehitystyö**
 - jäsen Muistisairaudet, Skitsofrenia ja Depressio Käypä hoito –työryhmissä
 - puheenjohtaja Ahdistuneisuushäiriöt Käypä hoito -työryhmässä
- **Koulutustoiminta**
 - yksittäisiä luentoja eri lääkealan yritysten koulutuksissa (Oy H. Lundbeck Ab, Medi-Uutiset, Professio)
 - Osallistunut lääkealan yrityksen koulutusten suunnitteluun (Oy H. Lundbeck Ab)
 - Suomen Psykiatriyhdistys: koulutustoimikunnan jäsen
- **Toiminta terveydenhuollon ohjaukseen pyrkivissä hankkeissa**
 - Valvira, psykiatrian asiantuntija vv. 1996-2016
 - asiantuntija: Fimea, Kela

Kirjallisuutta

- Yu J ym: Self-reported sleep problems among elderly: A latent class analysis. *Psychiatry Res* 2017; 258: 415-20.
- Peter-Derex L ym: Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine Reviews* 2015; 19: 29-38.
- Zdanys KF ym: Sleep disturbances in the elderly. *Psych Clin North Am* 2015; 38: 723-41.
- Schroeck JL ym: Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clinical Therapeutics* 2016; 38: 2340-2372

Unen muutokset ja ikääntyminen

- REM-uni ja hidasaaltouni vähenevät, kevyen unen määrä (S1 ja S2) lisääntyy
- seurauksena unen tehokkuus vähenee
- nukahtamisviive pitenee
- melatoniinin määrä vähenee
- yhteys masennus- ja ahdistuneisuushäiriöihin
- somaattisten sairauksien unta häiritsevä vaikutus tavallisempaa

Unettomuus

- vähintään yhden kuukauden pituinen jakso, jossa unen ongelmat (nukahtamisvaikeudet, unessapysymisvaikeudet tai huono unen laatu) aiheuttavat toiminnallista haittaa.

Unettomuuden luokittelu keston mukaan

- tilapäinen unettomuus (alle kaksi viikkoa)
- lyhytkestoinen unettomuus (2–12 viikkoa)
- pitkäkestoinen unettomuus (yli kolme kuukautta)

Univaikeudet iäkkäillä

- tavallisia (Yu 44 %), tavallisimmat unihäiriön muodot:
 - nukahtamisvaikeudet
 - unen katkonaisuus
 - unen huono laatu
 - varhainen heräily

Uneen vaikuttavia tekijöitä iäkkäillä:

- primääriset unihäiriöt
 - psykofysiologinen unettomuus
 - obstruktiivinen uniapnea: 24-42 %:lla yli viisi apneajaksoa tunnissa
 - levottomat jalat –oireyhtymä
- somaattiset tekijät:
 - sekavuustila
 - Parkinsonin tauti
 - yöllinen virtsaamistarve esim. eturauhasen liikakasvuun liittyen
 - krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
 - kipu

Uneen vaikuttavia tekijöitä iäkkäillä II

- psykiatriset häiriöt
 - mielialahäiriöt
 - ahdistuneisuushäiriöt
 - traumaperäinen stressihäiriö
- kognitiiviset häiriöt
 - Alzheimerin tauti
 - Lewyn kappale –tauti
 - muut neurokognitiiviset häiriöt

Uneen vaikuttavia tekijöitä iäkkäillä III

- käyttäytymiseen ja elintapoihin liittyvät
 - alkoholi
 - nikotiini
 - kofeiini
 - päiväunet
 - liikunta
- ympäristötekijät
 - valo
 - häly
 - lämpötila

Uneen vaikuttavia tekijöitä iäkkäillä IV

- lääkkeet:
- kolinesteraasin estäjät
- stimulantit
- verenpainelääkkeet
- kortikoidit
- stimuloivat masennuslääkkeet
- diureetit

Uni ja ikääntyneen depressio

- pidentynyt nukahtamisviive
- yölliset heräämiset/herääminen aikaisin aamulla
- lisääntynyt REM-uni, varhaisempi REM-unen alku
- vähentynyt S3 ja S4 uni

Uni ja ikääntyneen ahdistuneisuus

- unen lyhentymä
- kuorsaaminen
- painajaiset
- päiväväsytys
- erit. yleistyneessä ahdistuneisuudessa ja paniikkihäiriössä, jossa voi olla yöllisiä paniikkikohtauksia

Uni ja Alzheimerin tauti

- Alzheimerin tautiin liittyvät unihäiriöt kuormittavat omaisia ja ovat merkittävä laitoshoitoon joutumisen riskitekijä
- unihäiriöt altistavat myös elämänlaadun heikkenemiselle, kaatuilulle ja kuolemalle
- esiintyy n. 45 %:lla
- unen häiriytymisellä ja kognition laskulla kaksisuuntainen vaikutus:
 - neurodegeneraatio vaikuttaa uni-valverytmiin ja unen rakenteeseen
 - unihäiriöt heikentävät kognitiota mm. vireystilavaikutusten ja unesta riippuvan muistiaineksen säilymisen muodossa: erityisesti hippokampuksessa tapahtuva konsolidaatio yhteydessä hidasaaltouneen ja fronto-striataalinen proseduraalinen muisti REM-uneen

Uni ja Alzheimerin tauti II

- tavallisimmat ongelmat: unen rakenteen muutokset, unen fragmentaatio, unen lyhentyminen, päivätorkut ja hankalimmillaan uni-valverytmin kääntyminen
- myös Alzheimer-potilailla voi olla uniapnea tai levottomat jalat –oireisto, joka ilmenee hankalana päiväväsyyksenä

Uni ja muistisairauslääkkeet

- donepetsiili lisää REM-unen määrää ja S2-unen määrää
- rivastigmiinin ja muiden muistisairauslääkkeiden käyttöön on liitetty painajaisia, joka voi liittyä lyhentyneeseen REM-unen alkamiseen ja lisääntyneeseen REM-unen määrään
- lääkkeiden välillä ei ilm. suuria eroja, taustalla yksilölliset herkkyydet

Uni ja muut lääkehoidot

- beetasalpaajat voivat häiritä unta vähentämällä melatoniinin eritystä

Unettomuuden hoito

- kognitiivinen käyttäytymisterapia ja unihygienia ensisijaiset unettomuuden hoitokeinot

Valohoito

- vähintään puoli tuntia kirkasvaloa aamuisin
- vähentää unen fragmentaatiota ja lisää kestoja
- lisää hieman päiväsaikaista vireyttä

lääkään unettomuuden lääkehoito

- melatoniini
- ei-BZD-unilääkkeet eli z-lääkkeet:
tsopikloni, tsolpideemi, tsaleploni
- keskipitkävaikutteiset bentsodiatsepiinit:
tematsepaami, oksatsepaami
- sedatiiviset masennuslääkkeet

Unettomuuden lääkehoito

- Melatoniini
 - primaarisen unettomuuden hoitoon >55-vuotiailla
 - otetaan säännöllisesti 1-2 t ennen nukkumaan menoa, hoitoaika max. 13 vk (pitkävaikutteinen melatoniinivalmiste)
 - annos 2 mg (pitkävaikutteinen valmiste)
 - lyhytvaikutteinen melatoniini: annos tutkimuksissa 2,5-10 mg
 - ei vaikuta unen rakenteeseen, ei toleranssia, ei vierotusoireita
 - haittavaikutuksia:
 - uneliaisuus, painajaisunet ärtyneisyys, levottomuus, migreeni, ummetus, painon nousu

Unettomuuden lääkehoito

- Melatoniini
 - alkoholi heikentää vaikutusta
 - yhteisvaikutus CYP1A2-estäjien kanssa
 - lisää z-unilääkkeiden sedatiivista vaikutusta
 - meta-analyysin (Wang ym. Int J Geriatr Psychiatry 2017; 32: 50-57) mukaan melatoniini lisäsi Alzheimer-potilaiden unen kestoa ja oli yhtä siedetty kuin lume. Käytetyt hoitoajat 10 päivää-24 viikkoa. Voi vähentää näillä potilailla sundowning-ilmiötä.

Unettomuuden lääkehoito: ihanteellinen unilääke

- vähentää nukahtamisviivettä
- lisää unen määrää ja laatua
- vähentää yöheräilyä
- ei vaikuta päiväsaikaiseen vireystilaan tai aiheuta päiväsaikaista uneliaisuutta

Unilääkkeiden kehityslinjoja II

Figure 1. Pharmacokinetic Profile of a Hypothetical Medication With a Half-Life of 1 Hour

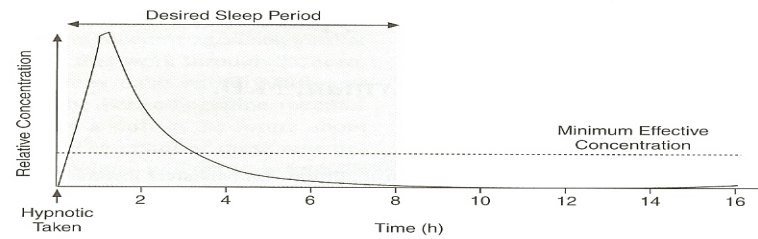


Figure 2. Pharmacokinetic Profile of a Hypothetical Medication With a Half-Life of 2 to 3 Hours

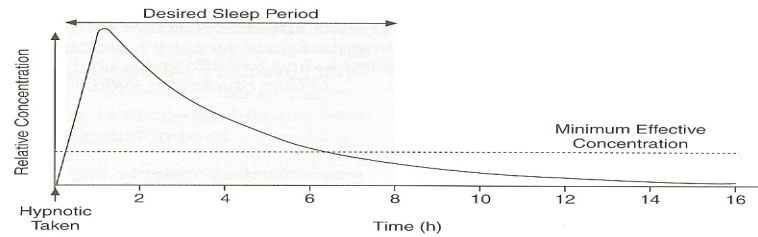
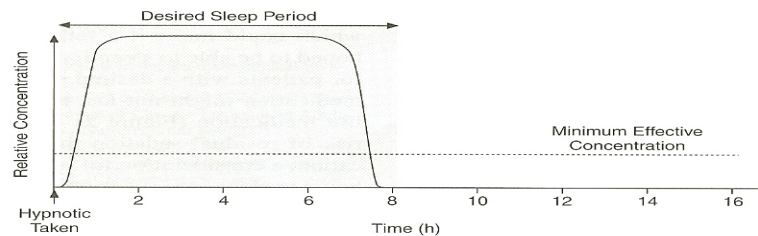


Figure 3. Pharmacokinetic Profile of an Ideal Medication for Sleep



Unettomuuden lääkehoito

- lääkkeet:
 - tsopikloni, tsolpideemi, tsaleploni
 - vaikutus välittyy bentsodiatsepiinireseptoreiden kautta; mutta on selektiivisempi kuin BZD:lla
 - lyhyehkö vaikutusaika, lääkevaikutus loppuu aamuun mennessä
 - vaikuttanevat unen rakenteeseen vähemmän kun BZD:t

Unettomuuden lääkehoito

- Z-unilääkkeet:
 - riippuvuusriski ehkä hiukan pienempi kuin bentsodiatsepiineilla (?)
 - vain tarvittaessa tai korkeintaan enimmillään 2 vk:n kuurina
 - CYP3A4 yhteisvaikutukset
 - erytromysiini, klaritromysiini, ketokonatsoli, metronidatsoli: CYP3A4 inhibitio
 - muistihäiriöitä ja aistiharhoja
 - erityisesti tsolpideemi

Unettomuuden hoidossa käytettäviä lääkkeitä

- Bentsodiatsepiinien tavoin vaikuttavat unilääkkeet
- Tsaleploni Aikuiset: 10 mg x 1
- Tzolpideemi Aikuiset: 10 mg juuri ennen nukkumaanmenoa.
- Iäkkäät ja maksan vajaatoimintaa potevat: 5 mg/vrk
- Enimmäisannos 10 mg/vrk
- Tsopikloni 7.5 mg juuri ennen nukkumaanmenoa
- Ikääntyneet ja heikkokuntoiset: aloitusannos 3.75 mg
- Vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta: 3.75 mg
- SATUNNAINEN KÄYTTÖ, PSYKOMOTORISET HAITAT

lääkään unettomuuden lääkehoito

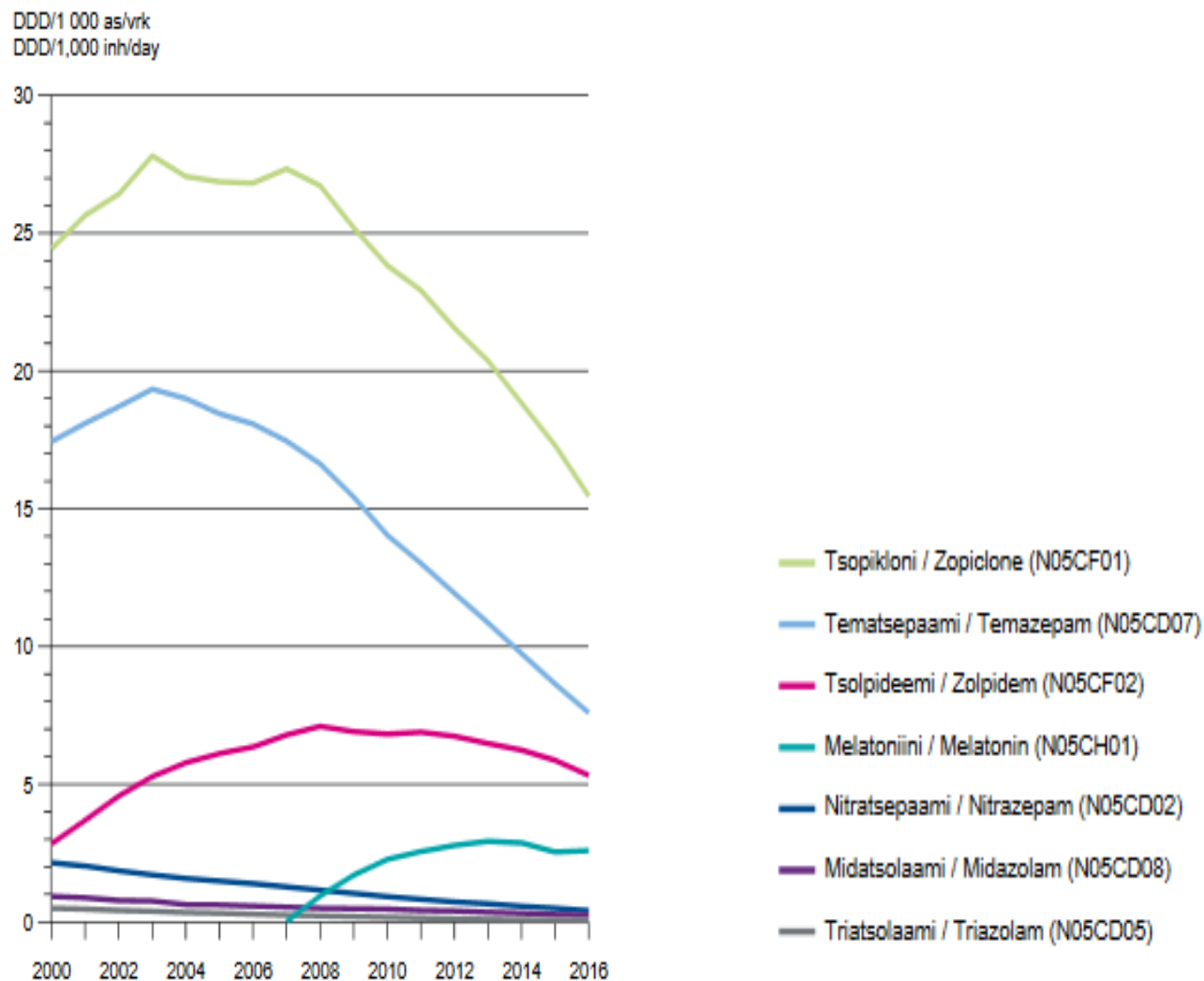
- bentsodiatsepiinit
 - tematsepaami ja oksatsepaami
 - jos uniongelma liittyy ahdistuneisuuteen
 - jos z-lääkkeen vaikutus ei riitä aamuun
 - bentsodiatsepiineille tyypilliset ongelmat
 - hoitoaika korkeintaan 2 vk
 - ikääntymisen myötä GABA-järjestelmän muutokset lisäävät herkkyyttä bentsodiatsepiineille ja siten myös niiden haitoille (sedaatio, muistivaikeudet, kaatuilu)
 - myös bentsodiatsepiinien farmakokinetiikka ja –dynamiikka muuttuvat ikääntymisen myötä mikä myös lisää haittojen mahdollisuutta

Unettomuuden hoidossa käytettäviä lääkkeitä.

- Bentsodiatsepiinit
- Nitratsepaami 2.5–5 mg (maksimi 10 mg)
- Diatsepaami 2–5 mg (maksimi 10 mg), vain tilapäiseen käyttöön
- Oksatsepaami 7.5–15 mg (maksimi 45 mg), vain tilapäiseen käyttöön
- Tematsepaami normaalisti 10–20 mg puoli tuntia ennen nukkumaanmenoa, ad 40 mg
- Triatsolaami Aikuiset: suositusannos 0.125–0.25 mg
 - läkkäät ja heikkokuntoiset potilaat: 0.125 mg
 - sekavuustilat ja muistihäiriöt mahdollisia
- Midatsolaami 7.5–15 mg x 1 **juuri** ennen nukkumaanmenoa
- **Satunnainen käyttö, säännöllisessä teho vähenee, haitat lisääntyvät**

Kuva 4.15. Yleisimpien unilääkkeiden kulutus vuosina 2000–2016

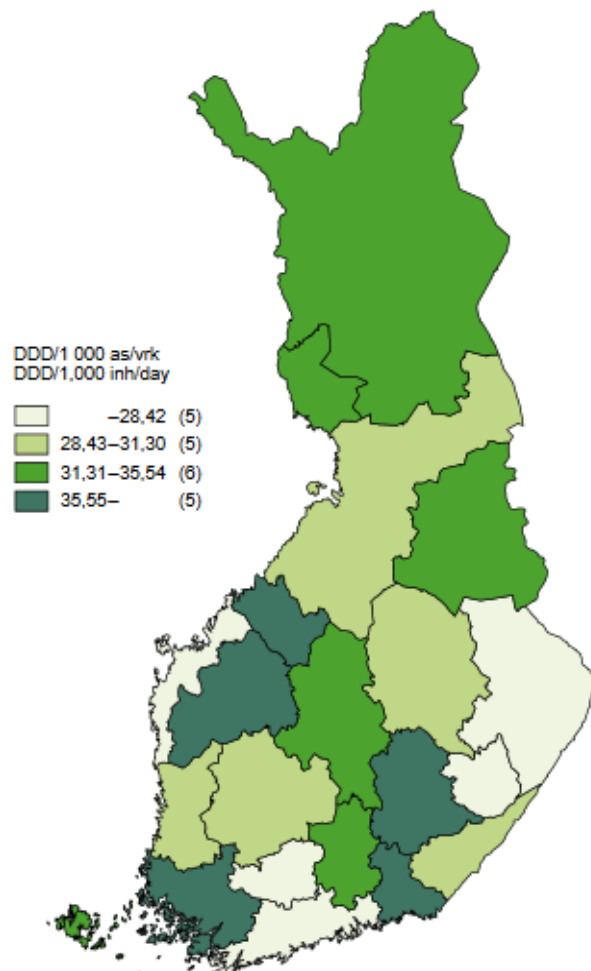
Figure 4.15. Consumption of most common hypnotics in 2000–2016



Kuva 4.16. Unilääkkeiden (N05C) kulutus avohoidossa sairaanhoitopiireittäin vuonna 2016

Figure 4.16. Consumption of hypnotics (N05C) in outpatient care by hospital district in 2016

Koko maa 30,79 DDD/1 000 as/vrk
Whole country 30.79 DDD/1,000 inh/day



Unettomuuden lääkehoito

- sedatiiviset masennuslääkkeet:
 - *mirtatsapiini*, *mianseriini*, *tratsodoni*, (*amitriptyliini*, *doksepiini*, *trimipramiini*):
 - TCA:t ei yleensä esisijaisia iäkkäällä, mutta Käypä hoito pitää doksepiinia 1-6 mg käyttökelpoisena
 - masennuslääkeannokset unettomuuden hoidossa yleensäkin pienempiä kuin depression hoidossa
 - sedatiiviset masennuslääkkeet ensisijaisia, jos unettomuuteen liittyy masennusoireita
 - jos lääkehoidon tarve pitkittyy
 - vaikutus antihistamiinisen ja antikolinergisen sekä serotonergisen ja adrenergisen vaikutuksen kautta

Unettomuuden hoidossa käytettäviä lääkkeitä

- Mirtatsapiini 3.75–7.5 (15) mg kaksi tuntia ennen nukkumaanmenoa
 - Paras teho hyvin pienillä annoksilla
 - Antidepressiivisen vaikutuksen lisääntyessä vaikutus unettomuuteen heikkenee
 - Voi pahentaa levottomat jalat -oireyhtymää
- Tratsodoni 25–100 mg
 - Vaikutus kestää noin yhden viikon, ei sovellu pitkäaikaiseen käyttöön
 - Noudatettava erityistä varovaisuutta
 - Ei sovellu epileptikoille
 - Haittavaikutuksia runsaasti
 - Priapismin riski

Unettomuuden hoidossa käytettäviä lääkkeitä

- Depressioläkkeet
- Doksepiini 1–10 mg
 - Pienin tablettikoko Suomessa on 10 mg, joten aloitusannos esimerkiksi neljäsosatabletti
 - Antikolinergiset haitat lisääntyvät annoksen suurentuessa (sydänvaikutukset, EKG ennen aloitusta)
 - Varovaisuutta hoidettaessa epileptikkoja
 - Pitkäaikaiskäyttö lopetettava hitaasti (rebound-ilmiö)
 - Uusimpien tutkimusten mukaan jopa alle 5 mg:n ilta-annos voi auttaa unettomuuteen
- Trimipramiini 12.5–25 (75) mg kerta-annoksena kaksi tuntia ennen nukkumaanmenoa

Muita unettomuuden lääkehoitoja:

- gapapentiini tai pregabaliini voivat olla tehokkaita jos potilaalla on neuropaattisia kipuja tai levottomat jalat-oireyhtymä
- pienet psykoosilääkeannokset: erityisesti jos potilaalla on psykoosioireita tai lääkehoidon tarve pitkittyy
- hydroksitsiini – QT-ajan mahdollinen pidentyminen

Ikääntyneiden unettomuus III

- Melatoniini helpottaa nukahtamista, eikä sillä ole todettu olevan merkittäviä haittavaikutuksia.
- Melatoniinista voi olla hyötyä ikääntyneen unettomuuden hoidossa lyhytaikaisesti käytettynä.
- Depressiolääkkeet eivät ole ensisijaisia lääkkeitä ikääntyneiden unettomuudessa; masennuksesta ja kroonisesta kivusta kärsiville niistä voi pieninä annoksina olla hyötyä.
- Psykoosilääkkeiden käyttö tulee rajoittaa vain psykiatristen syiden aiheuttamaan unettomuuteen.

Unilääkkeen käytön lopettaminen I

- Paras keino estää liian pitkään jatkuva lääkitys ja mahdollinen lääkeriippuvuus tai niin sanottu unilääkkeunettomuus, on rajoittaa lääkkeen käyttö alun perin enintään noin kahteen viikkoon.
- Pitkäaikaisen lääkityksen lopettamisessa voidaan siirtyä ensin jaksoittaiseen lääkitykseen niin, että lääkettä otetaan vain joka toisena iltana tai enintään neljä kertaa viikossa ja enintään kuukauden ajan.
- Jaksoittainen käyttö vähentää fyysistä riippuvuutta mutta ei välttämättä korjaa psyykkistä riippuvuutta.

Unilääkkeen käytön lopettaminen

- Unilääkettä käyttävät eivät muista yövalvomisiaan, ja ilman lääkettä muistikuvat suurenevät.
- Pitkäaikainen unilääkitys on lopetettava aina annosta asteittain pienentäen. Lääkityksen lopettaminen voi viedä joskus useita kuukausia.
- Bentsodiatsepiineista ja muista unilääkkeistä vieroitettaessa saattaa tulla kyseeseen pieni annos jotakin sedatoivaa masennuslääkettä, melatoniini sensijaan ei näytä helpottavan vieroitusta
- riittävä psykososiaalinen tuki vierottautumisvaiheen aikana parantaa vierottautumismahdollisuuksia motivoituneilla potilailla