

# Insomnia ravi võimalused

Väino Sinisalu – TÜ Kliinikumi närvikliinik

**Võtmesõnad:** insomnia, primaarne insomnia, bensodiasepiinid, melatoniin

**Ärkveloleku ja tervise säilitamiseks vajalik uneaeg, samuti une struktuur (süva- ja REM-une vahekord) elu kestel muutub. Vastsündinu magab ööpäevas 16–20 tundi, täiskasvanule iseloomulik unevajadus ja unestruktuur kujuneb tavaliselt 18. eluaastaks. Alates 55.–60. eluaastast väheneb unevajadus ja väheneb süvaune aeg. Väga paljud tegurid põhjustavad mitmesuguseid muutusi une kvaliteedis ja pikkuses. Unehäirete ravis tuleb kõigepealt rakendada mittemedikamentooside võtteid – elustiili korrigeerimine jms. Farmakoteraapia on lühiaegsel rakendamisel samuti tulemuslik.**

Unetus (insomnia) on subjektiivne kaebus, mida iseloomustavad uinumiskeskus, liiga lühike uni ja/või halb unekvaliteet (mittekosutav uni). Etioloogia järgi eristatakse primaarset ja sekundaarset insomniat. Primaarne insomnia on unetus, mida ei saa seostada mitte ühegi kehalise või vaimse haiguse või väliskeskkonnast tuleneva põhjusega, ent sellest hoolimata esinevad unetuse sümptomid. Sekundaarne insomnia on seisund, mis on põhjustatud orgaanilise haiguse või vaimse seisundi häirest.

Primaarset insomniat diagnoositakse juhtudel, kui patsiendil on vähemalt ühe kuu

vältel esinenud uinumise või une säilitamise raskus või mittekosutav uni ning sellega on kaasnenum raskused sotsiaalse, tööalase või muu valdkonnaga toimetulekul (1). Sagedasemad unehäireid soodustavad tegurid on toodud tabelis 1.

Eestis kasutatava rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. väljaande (RHK-10) kohaselt on primaarse insomnia vasteks mitteorgaaniline insomnia. Primaarset insomniat võib diagnoosida, kui

- esinevad kaebused unehäirete üle, mis väljenduvad uinumiskeskuses, katkendlikkus unes või une halvas kvaliteedis;
- unehäired ilmnevad vähemalt 3 korda nädalas vähemalt 1 kuu jooksul;
- inimene on unepuudusest häiritud ning mures unetuse päevaste ja öiste tagajärgede pärast;
- une ebarahuldav kvantiteet/kvaliteet põhjustab märgatava distressi või häirib inimese sotsiaalset ja professionaalset tegevust.

RHK-10 järgi võidakse unehäired klassifitseerida kas närvisüsteemi haiguste (G) või psüühika- ja käitumishäirete (F) alla.

**Tabel 1.** Sagedasemad unehäireid soodustavad tegurid

- Raskused elus ja tööl, ebameeldivad muutused elus, vahetustega töö, halvad tingimused magamiseks
- Rasked orgaanilised haigused ja neist põhjustatud sümptomid
- Depressioon, ärevushäired
- Ravimite kõrvaltoimed
- Pikaajaline alkohol ja bensodiasepiinide kasutamine
- Uneapnoe
- Rahutute jalgade sündroom

Insomnia võimalikeks koodideks RHK-10-s on

- G47.0 ehk uinumise ja une säilitamise häired (insomniad);
- G47.8 ehk muud unehäired;
- F51.0 ehk mitteorgaaniline insomnia;
- F51.9 ehk muud täpsustamata mitteorgaanilised unehäired.

**PRIMAARSE INSOMNIA LEVIMUS**

Insomnia on väga sage kaebus, selle üle kurdab kokku keskmiselt 27% (eri vanuserühmades 8–43%) esmatasandi arsti poole pöördunud patsientidest, kusjuures 16%-l on tegemist uinumise raskusega, 15%-l une säilitamisega, 15% leiab, et uni ei ole kosutav, ja 10%, et uni on liiga lühike. Naistel on unehäirete esinemine umbes 1,5 korda sagedasem kui meestel (2).

Unetus võib esineda igas vanuses, ent on siiski sagedasem vanemas eas (3). Hinnanguliselt kannatab mis tahes unetuse vormi ja raskusastme all kuni 50% üle 65aastastest inimestest (4). Primaarse insomnia levimus üldrahvastikus on vahemikus 1–10%, ulatudes eakatel patsientidel isegi kuni 25%ni (1).

Primaarse/mitteorgaanilise insomnia ühe diagnostilise kriteeriumina rõhutatakse unetusest põhjustatud (järgmise päeva) sotsiaalse ja tööalase toimetuleku häiret. Rootsi elutingimuste uuringu (*Undersökning av levnadsförhållanden, ULF*) 2004.–2005. aasta küsitluse kohaselt, mis hõlmas 7500 täiskasvanud rootslast, kaebas insomnia üle 25% üldrahvastikust ja 28% üle 54aastastest patsientidest. Samas küsitluses väitis 44,4% unehäiretega patsientidest, et nad tundsid ennast unehäire tõttu väsinuna ka järgmisel päeval. Seega võib järeldada, et primaarsele insomniale iseloomulike sümptomite all

kannatas küsitluse kohaselt umbes 12% üle 55aastastest rootslastest. Samas saab hinnanguliselt unetuse tõttu ravi (peamiselt bensodiasepiine või bensodiaspepiinolaolisi aineid) umbes veerand (26,6%) primaarse insomniaiga patsientidest (5).

Teadaolevalt puuduvad Eestis unetuse esinemissagedust selgitavad uuringud või küsitlused. Kasutades ülaltoodud Rootsi andmeid, võiks Eestis teoreetiliselt primaarse insomnia all kannatada umbes 45 000 inimest (12% 377 400st üle 55aastastest inimestest, statistikaameti 2007. aasta andmed).

Tabelis 2 on esitatud Eesti Haigekassalt saadud andmed primaarse insomnia diagnoosiga patsientide kohta 2004.–2006. aastal. Diagnoositud juhtude arv üle 55aastastel patsientidel oli Eestis umbes 4–5 korda väiksem, kui Rootsi uuringu põhjal võis eeldada. Ühelt poolt võib selle põhjuseks olla meie patsientide harvem pöördumine arsti poole unetuse kaebusega (vanemad inimesed peavad seda normaalseks) ja teiselt poolt arstide põhjendatud ettevaatlikkus primaarse insomnia raviks uinutite väljakirjutamisel.

**INSOMNIA MEDITSIIINILINE JA SOTSIAALNE TÄHENDUS**

Unetusel on kahtlemata negatiivne mõju inimeste elukvaliteedile ja päevasele tegutsemisvõimele. Lisaks sellele on leitud, et unehäired võivad suurendada hulga haiguste tekkeriski, näiteks diabeet (6, 7), arteriaalne hüpertensioon (8), äge müokardiinfarkt ja südame isheemiatõbi (9, 10). Seejuures on leitud, et päevase tegutsemisvõime halvenemise, mäluhäirete, töö produktiivsuse vähenemise ja üldise elukvaliteedi halvenemisega ei ole seotud mitte niivõrd lühenenud uneaeg (vähenenud une kvantiteet), kuivõrd ebakvaliteetne uni (11, 12).

**Tabel 2.** Diagnoosikoodidega F51.0 (mitteorgaaniline insomnia) ja G47.0 (uinumise ja une säilitamise häired) haigete arv Eestis ajavahemikul 2004–2006 haigekassa andmetel

	2004		2005		2006	
	Kokku	> 55 a	Kokku	> 55 a	Kokku	> 55 a
Eriarst	786	380	779	419	864	440
Perearst	1899	1302	2144	1721	2152	1472
Kokku	2685	1682	2923	2140	3016	1912

Unetuse otsesed kulud on seotud retsepti- ja käsimüügiravimite ostmisega, esmatasandi arsti ja spetsialisti (neuroloog, psühhiaater, pulmonoloog) visiitidega, unetuse raviks kasutatavate ravimite kõrvaltoimetega (võõrutusnähtud, luumurrud/kukkumised, mis on seotud päevase uimasusega) ning uuringute (näiteks polüsomnograafia) ja analüüsidega (13).

Unetuse kaudsed kulud on seotud töö produktiivsuse vähenemisega ning päevase unisuse tõttu suurenenud kukkumiste, liiklus- ja tööõnnetuste ohuga. Nii näiteks on leitud, et unetuse all kannataval patsiendil esineb 2–3 korda sagedamini liiklusõnnetusi ja 1,5 korda sagedamini tööõnnetusi kui üldrahvastikus (14–16).

Ameerika Ühendriikides olid unetuse all kannatavate noorte täiskasvanute otsesed ja kaudsed sotsiaalsed kulud ühe patsiendi kohta 1253 USD võrra suuremad kui unetuse all mittekannataval sama vanadel isikutel, seevastu eakatel patsientidel olid ainuüksi otsesed kulud ühe patsiendi kohta 1143 USD võrra suuremad kui sama vanadel unetuseta isikutel (17). Prantsusmaal oli unetuse aastane otsene kulu hinnanguliselt 2 miljardit USD, hõlmates ravimitele, arstivisiitidele ja spetsiaalsetele une-uuringutele kulunud raha (13).

### UNETUSE RAVI

Esimese ravivõimalusena unetuse korral tuleks soovitada mittefarmakoloogilist ravi eesmärgiga parandada unehügieeni, mis hõlmab selliseid komponente nagu päevarežiimi väga täpne järgimine, vaigse ja rahuliku uinumiskeskonna loomine, lõõgastumisperiood enne magamaminekut (vaikne muusika, lugemine vms), alkoholi ja kohvi tarvitamisest hoidumine enne magamaminekut jne (vt tabel 3). Need soovitusel võivad osutada üsna tõhusaks ja inimesed leiavad oma probleemidele lahenduse. Osal juhtudel ei ole need kasutatavad (nt elamine elava liiklusega tänava ääres vms) või inimene ei saa neist abi. Siis rakendatakse farmakoteraapiat.

Unetuse **farmakoteraapias** on senini kasutusel olnud bensodiasepiinid ja bensodiasepiinidesarnased preparaadid. **Bensodiasepiinid** (nitrosepaam, midasolaam) seovad mitteselektiivselt GABA<sub>A</sub> retseptoreid, kiirendades uinumist ja parandades osal juhtudel ka une kvaliteeti. Pikaajalisel kasutamisel võib kujuneda nende suhtes tolerantsus. Suur on ka ravimist sõltuvuse tekke ja päevase unisuse püsimise oht (19).

**Bensodiasepiinidesarnased ained – sedatiivsed hüpnootikumid** (zolpideem, sopikloon) – seovad GABA<sub>A</sub> retseptoreid selektiivselt. Seetõttu on nende kasutamisel väiksem füüsilise sõltuvuse tekke oht, kuid ka nende pikaajalisel kasutamisel võivad esineda hommikuti mälu- ja kognitiivsed häired (20). Nende ravimite kasutamisest loobumine pikaajalise kasutamise järel võib põhjustada võõrutusnähte ja unehäirete sü-

**Tabel 3.** Soovitatavad võtted öise une kvaliteedi parandamiseks (18)

Päevane tegevus
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ärgata ja minna magama kindlal kellaajal</li> <li>• viibida võimalikult palju valguse käes</li> <li>• olla füüsiliselt aktiivne, trennida</li> <li>• võtta aktiivselt osa sotsiaalsest elust: hobid, suhtlemine</li> <li>• toituda regulaarselt ja küllaldaselt</li> <li>• mitte veeta aega voodis</li> <li>• vältida päevast tukastamist</li> </ul>
Enne magamaminekut
<ul style="list-style-type: none"> <li>• vältida kohvi, tee ja koolajookide tarvitamist pärast kella 17</li> <li>• valida rahulik tegevus ja suhtlemine 1–2 tundi enne magamaminekut (muusika, kerge lugemisvara jm)</li> <li>• süüa õhtusööki 1–2 tundi enne magamaminekut</li> <li>• riietuda magamisriietesse 15–30 min enne voodisse minekut</li> <li>• heita magama iga päev samal kellaajal</li> </ul>
Lõõgastumine voodis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mitte mõelda enne uinumist ebameeldivustele ja eluraskustele</li> <li>• lõõgastada lamades lihaseid</li> <li>• hingata sügavalt sisse ja välja</li> </ul>
Magamistuba ja voodiriided
<ul style="list-style-type: none"> <li>• tekitada vaikus</li> <li>• hästi õhutatud, sobiva temperatuuriga pime magamistuba</li> <li>• valida sobiv voodi, madrats, tekk ja padi</li> <li>• kasutada kehale sobivaid niiskust läbilaskvaid ja kaitsvaid magamisriideid</li> <li>• panna jalga mugavad villased sokid</li> </ul>

venemist (20). See on ilmselt ka peamiseks põhjuseks, miks ravikindlustussüsteem neid uinuteid paljudes riikides (sh Eestis) ei kompenseeri.

Unetuse korral soovitatakse kasutada ka käsimüügis olevaid traditsioonilisi taimseid preparaate, mis sisaldavad palderjani, naisrepuna või teisi drooge. Mõnedel juhtudel võivad need osutada efektiivseks. Siiski puuduvad tõsiselt võetavad tõestatud uuringud nende toime kohta.

**Melatoniin** on hormoon, mis produtseeritakse käbinäärmes, vähemal määral ka seedetraktis ning mis reguleerib une-ärkveloleku tsükli. See seondub  $MT_1$ ,  $MT_2$  ja  $MT_3$  retseptoritega, mis paiknevad ajus, aga ka *retina*'s, seedetraktis, immuunrakkudes, kardiovaskulaarses süsteemis ja mujal. On andmeid, et melatoniin osaleb arteriaalse vererõhu ja immuunvastuse regulatsioonis. Üldiselt on melatonini füsioloogilist mõju veel vähe uuritud. Melatonini produtseerimise aktiivsus sõltub east. Puberteedieas on melatonini produktsioon suurim. Edaspidi see väheneb ja stabiliseerub keskeas, vanemaelistel inimestel on melatonini produktsioon väiksem kui keskealistel. Vähest melatonini produktsiooni peetakse sagedaste unehäirete põhjuseks vanemaelistel (21). Sellest tuleb ka eeldus, et melatonini lisamine organismi võib olla tõhus unehäirete leevendamiseks vanemaelistel.

Melatoniin toidulisandina on USA-s olnud kasutusel ligi 15 aastat. Kuigi toidulisandis ei ole melatonini hulk ja kvaliteet täpselt kontrollitav, on see paljudel juhtudel, eriti vanemaelistel, primaarse insomniat ravis osutunud tõhusaks. Alates 2007. a on Euroopa Liidus lubatud kasutusele melatonini prolongeerunud vabanemisega ravimivorm **Circadin**. Enne magamaminekut suu kaudu manustatuna jälgendab tablettis vabanev melatoniin selle produktsiooni füsioloogilist tsükli.

Circadini tõhusust primaarse insomniat (mitteorgaanilise insomniat) ravis üle 55aastastel patsientidel on selgitatud kahes (Neurim VII ja Neurim IX) randomiseeritud

platseebokontrolliga topeltpimedas kliinilises uuringus.

Neurim VII oli topeltpime randomiseeritud platseebokontrolliga paralleelrühmades korraldatud uuring, mille eesmärgiks oli hinnata 2 mg Circadini tablettide efektiivsust ja ohutust une kvaliteedi ja päevase toimetulekuvõime parandamisel üle 55aastastel primaarse insomniat patsientidel (22). Uuringusse kaasati 165 mees- ja naissoost patsienti, kellel oli tegemist primaarse insomniat. 3nädalase ravi järel täheldati ravimit saanute grupis platseeboga võrreldes statistiliselt olulist une kvaliteedi ja päevase toimetuleku paranemist. Une kvaliteedi paranemine oli korrelatsioonis ka päevase toimetulekuvõime paranemisega. Ravimi kõrvaltoimete profiil uuringus oli soodne.

Neurim IX oli topeltpime randomiseeritud platseebokontrolliga paralleelrühmades korraldatud uuring, mille eesmärgiks oli hinnata 2 mg Circadini tablettide tõhusust ja ohutust une kvaliteedi ja päevase toimetulekuvõime parandamisel 55–80aastastel primaarse insomniat patsientidel (23). Uuring hõlmas kokku 334 patsienti. Pärast 3nädalast ravi oli tsirkadiinirühmas võrreldes platseebogrupiga peaaegu kaks korda rohkem patsiente, kellel täheldati nii une kvaliteedi kui ka päevase toimetulekuvõime paranemist.

Mõlema uuringu tulemused kinnitavad, et **Circadin on sobiv ravim unetuse ravis ning parandab statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral nii une kvaliteeti kui ka päevast toimetulekuvõimet. Preparaadil ei ole olulisi kõrvaltoimeid.**

Nende uuringute andmeil on pikatoimelise melatonini peamiseks eeliseks unetuse ravis võrreldes bensodiasepiinide ja bensodiasepiinisarnaste ainetega lisaks une kvaliteedi parandamisele just päevase toimetulekuvõime parandamine ilma hommikuse jääkumisuse ning muude bensodiasepiinidele omaste kõrvalnähtudeta (sõltuvuse teke, võõrutusnähtud, nn tagasilöögi unetus).

Tootja info kohaselt on Circadin näidustatud lühiajaliseks monoterapiaks üle

55aastastele patsientidele primaarse insomni korral, kui on halvenenud une kvaliteet ja päevane toimetulekuvõime. Soovitav annus on 2 mg üks kord ööpäevas 1–2 tundi enne magamaminekut, pärast sööki. Sellise annusega tuleb jätkata kuni 3 nädalat. Tabletid tuleb neelata tervena. Ehkki ravimi positiivsed toimed võivad avalduda juba pärast mõnepäevast manustamist, saabub maksimaalne toime une kvaliteedi ja päevase toimetuleku paranemisel esimese ravinädala lõpuks, sest hüpotalamuse melatoniinireseptorite ja sisemise bioloogilise kella taastahälestumine võtab aega.

### KOKKUVÕTTEKS

Unehäired on tõsine sotsiaalne ja meditsiiniline probleem, mis on senini nii patsien-

tide kui ka arstide poolt alahinnatud. Pikkemat aega kestnud unehäiretega patsiendi tuleb kliiniliselt põhjalikult uurida, et selgitada nende võimalikud põhjused ja määrata kausaalne ravi. Olulist lisainfot annab une polüsomnograafiline uuring. Unehäirete ravi tuleb alustada mittemedikamentoossete võtetega. Farmakoterapiat tuleb rakendada ettevaatlikult, ravimite võimalikku negatiivset toimet silmas pidades ja suhteliselt lühikest aega.

### TÄNUAVALDUS

Autor tänab hr Tanel Siimonit (MScPharm) firmast Nycomed abi eest artikli koostamisel ja kasutada antud informatiivsete materjalide eest.

*eestiarst@eestiarst.ee*

### KIRJANDUS

- American Psychiatric Association. Sleep disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: diagnostic criteria for primary insomnia, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.p597–661.
- Vitiello MV, Larsen LH, Moe KE, et al. Age-related sleep change: gender and estrogen effects on the subjective-objective sleep quality relationships of healthy, noncomplaining older men and women. *J Psychosom Res* 2004;56:503–10.
- Dement WC, Miles LE, Carskadon MA. "White paper" on sleep and aging. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:25–30.
- Monane M. Insomnia in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1992;53(Suppl):23–8.
- Cost of insomnia in Sweden. Prepared for Nycomed by Innovus (29.01.2008).
- Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:657–61.
- Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26(2):380–4.
- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47(5):833–9.
- Liu Y, Tanaka H, Fukuoka Heart Study Group. Overtime work, insufficient sleep, and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Japanese men. *Occup Environ Med* 2002;59:447–51.
- Ayas NT, White DP, Stamfer MJ, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163:205–9.
- Rombaut N, Maillard F, Kelly F, et al. The quality of life in insomniacs questionnaire (QOLI). *Med Sci Res* 1990;18:845 7.
- Zeithofer J, Schmeiser-Rieder A, Tribl G, et al. Sleep and quality of life in the Austrian population. *Acta Neurol Scand* 2000;102(4):249–57.
- Leger D, Levy E, Paillard M. The direct costs of insomnia in France. *Sleep* 1999;22 (Suppl 2):S394–401.
- Metlaine A, Leger D, Choudat D. Socioeconomic impact of insomnia in working populations. *Ind Health* 2000;43:11–9.
- Brassington GS, King AC, Bliwise DL. Sleep problems as a risk factor for falls in a sample of community-dwelling adults aged 64–99 years. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1234–40.
- Avidan AY, Fries BE, James ML, et al. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:955–62.
- Ozminkowski RJ, Wang S, Walsh JK. The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep* 2007;30(3):263–73.
- Kivelä SL. Jäkkäiden unetomuuden hoito – mikä merkitys melatoniinilla? *Yleislääkäri* 2008;3:13–8.
- Szabadi E. Drugs for sleep disorders: mechanisms and therapeutic prospects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:761–6.
- Glass J, Lancot KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169.
- Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasal V, et al. Melatonin in sleep in aging population. Review. *Exp Gerontol* 2005;40:911–25.
- Lemoine P, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007;16:372–80.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged-release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23 (10).

**SUMMARY****Possibilities for treatment of insomnia**

---

Insomnia is a symptom of sleeping disorder characterized by persistent difficulty with falling asleep or staying asleep despite the opportunity. It is typically followed by functional impairment while awake.

The total duration of sleep and the duration of deep NREM sleep are normally shortened after the age 55 years. These changes that are a part of normal ageing are not associated with day-time tiredness.

Insomnia requires treatment when poor-quality or short-term sleep is associated with tiredness, irritability and impaired day-time function. Incorrect living and sleeping habits, difficulties in life, physical diseases and their symptoms, states of depression, undesirable effects of medicines, restless legs, periodic limb movement disorder as well as sleep apnoea are common causes of insomnia. Light, social functions, exercise and sufficient intake of food in the daytime,

peaceful action for a couple of hours before going to bed, noise-free bedroom as well as a bed that suits the body promote a good night's sleep.

In cases when correction of life-style is not effective, short-time medication is recommended. Benzodiazepine derivatives or drugs acting like these are the most commonly used class of hypnotics prescribed for insomnia. These medications can develop tolerance and dependence especially after consistent usage over a long period of time and may be recommended for short-term treatment of severe functional insomnia. Prolonged action melatonin has recently been approved for treatment of primary insomnia in patients over the age of 55. The adverse effects of melatonin are practically nonexistent and this medication improves the quality of sleep in a relatively large number of persons suffering from primary insomnia.