

Kroonilise insomniat farmakoloogilised ravivõimalused

Jeva Skarlet¹, Katrin Põld^{2,3}

Insomnia ehk unetus on üks sagedasematest kaebustest, mille tõttu patsiendid arsti poole pöörduvad. Kuigi farmakoteraapia ei ole unetuse ravis esmane valik, võib õige farmakoloogiline ravi olla üks osa unetuse multimodaalsest käsitlusest. Artikli eesmärk on anda ülevaade kõige sagedamini kasutatavatest ravimitest insomniat ravis ning jagada soovitusi ravi alustamiseks.

Insomnia võib esineda nii teise haiguse kaasnähuna (näiteks kroonilise valu puhul, unepnoe korral, depressiooni puhul) kui ka iseseisva haigusena (näiteks krooniline insomnia) (1).

Viimase kümne aasta jooksul on kadumas mõisted orgaaniline ja mitteorgaaniline insomnia – unetuse etioloogia on väga mitmekülgne, mistõttu ei ole alati võimalik välja selgitada unetuse esialgset põhjust, kuigi rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioonis on need mõisted veel olemas. Viimases rahvusvahelises unehäirete klassifikatsioonis (ICSD-3, *The International Classification of Sleep Disorders – Third Edition*) on kõik insomnia diagnoosid ühendatud kroonilise insomniat diagnoosi alla (1–3).

DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition*, diagnostiline ja statistiline psüühikahäirete juhend, 5. väljaanne) ja ICSD-3 järgi jagatakse unetus lühiajaliseks ja krooniliseks (3, 4). Lühiajalise unetuse all kannatab keskmiselt 30–40% rahvastikust. Kroonilise unetuse levimus arenenud riikides on keskmiselt 5–10% (5).

Insomnia ja psüühikahäirete komorbiidsus on sage. Näiteks, unetus ja meeleluhäired esinevad sageli koos ning uuringutest on teada, et unehäiretega patsientidel võivad meeleluhäire sümptomid olla raskemad kui rahuldava unega isikutel (6).

Krooniline insomnia on tõenäoliselt aladiagnoositud ja alaravitud. Esmatasandil läbi viidud uuringus oli psüühikahäiretega patsientidel rahulolematust nekvaliteediga suur – rohkem kui 70% kaasuva psüühiaatilise diagnoosiga patsientidest tunnistas, et neil on probleeme unega. Mitmetest uuringutest on selgunud ka esmatasandi

halb teadlikkus unetuse käsitlusest ning esmavaliku ravimeid sageli ei määrata (7).

Unetust on oluline õigel ajal diagnoosida ja ravida, kuna ravimata jäänud krooniline unetus on oluliseks riskiteguriks meeleluhäirete, sõltuvushäirete ning dementsuse väljakujunemisel (8, 9). Lisaks suurendab krooniline unetus riski haigestuda ka mittepsühhiaatrilistesse haigustesse nagu diabeet, hüpertooniatõbi, müokardiinfarkt. Kindlasti on unetusel ka elukvaliteeti halvendav mõju (10–12).

UNEHÄIRETE KÄSITLUS ESMATASANDIL

2019. aastal kinnitati Eestis ravijuhend „Täiskasvanute unehäirete esmane diagnostika“. Ravijuhendis on antud soovitusi unehäirete diagnoosimise kohta esmatasandil koos võimalike meetoditega nagu anamneesi võtmine, füüsiline läbivaatus ning tõendus põhised küsimustikud. Algoritmides on välja toodud soovitusel, millises olukorras tuleb patsient suunata unehäiretega tegeleva spetsialisti vastuvõtule. Ravijuhendis on rõhutatud ka seda, et enamik insomniat juhtumeid on möödunud ning neid saab edukalt käsitleda esmatasandil (13).

Unetuse kahtlusega patsiendi diagnostiline algoritm on toodud joonisel 1.

KROONILISE UNETUSE DIAGNOOS

Kroonilise insomniat diagnoos põhineb kindlatel kliinilistel kriteeriumitel. Esiteks, rahvusvahelise unehäirete klassifikatsiooni järgi peavad patsiendil esinema uinumisraskused ja/või probleemid une säilitamisega vaatamata adekvaatsele võimalusele magada. Teiseks, diagnoosimiseks peavad esinema ka insomniast tingitud päevased sümpt-

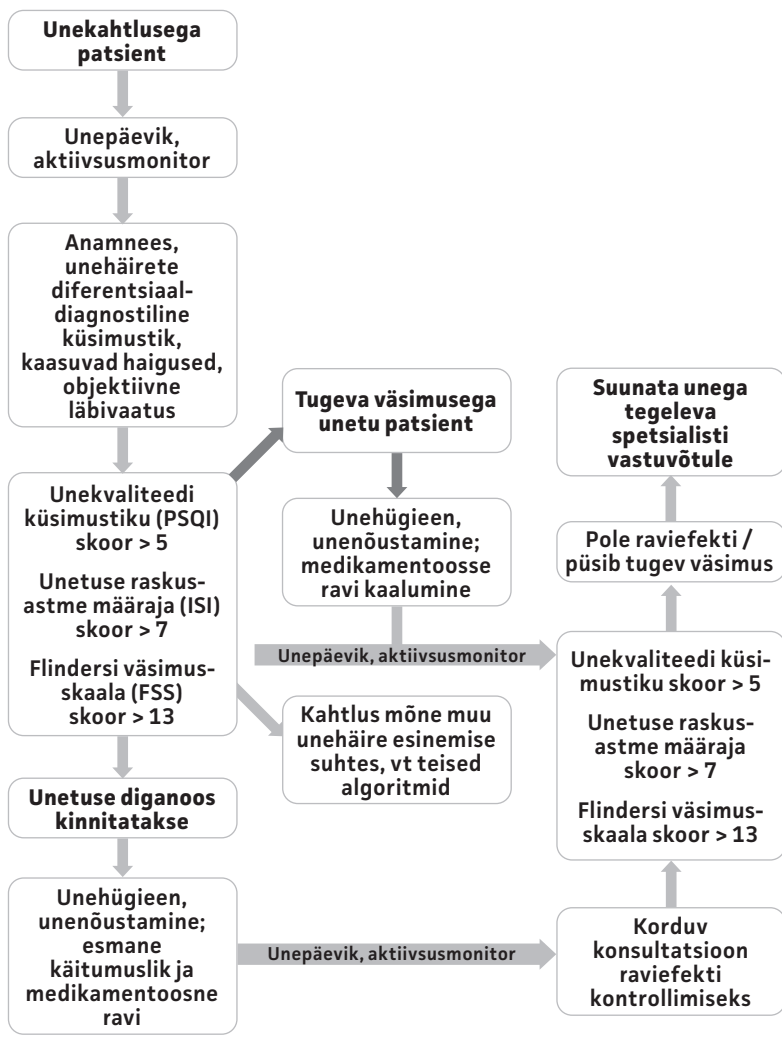
Eesti Arst 2023;
102(1):31–38

Saabunud toimetusse:
11.05.2022
Avaldamiseks vastu võetud:
13.06.2022
Avaldatud internetis:
27.01.2023

¹ Põhja-Eesti
Regionaalhaigla,
² Ida-Viru Keskhaigla,
³ Eesti Unemeditsiini Selts

Kirjavahetajaautor:
Jeva Skarlet
skarlet.eva@hotmail.com

Võtmesõnad:
insomnia, ravi,
multimodaalne käsitlus



Joonis 1. Unetusekahtlusega patsiendi diagnostiline algoritm (13).

tomid ehk päevane düsfunktsioon: väsimus, alanenud meeleolu või ärrituvus, üldine halb enesetunne või kognitiivsed häired. Lisaks peab olema täidetud ka ajaline kriteerium – need sümptomid peavad püsima kolme kuu jooksul vähemalt kolm korda nädalas (1–3). Kroonilise insomniat diagnoositud kriteeriumid rahvusvahelise unehäirete klassifikatsiooni järgi on esitatud tabelis 1.

Kroonilise insomniat diagnoos on kliiniline ning lisauuringud, näiteks polysomnograafia, ei ole tavaliselt vajalikud. Diagnostilisel võib kasu olla ka unepäevikust, valideeritud küsimustikest, et võimaluse korral tuvastada teisi psühhiaatrilisi haigusi. Näiteks meeleoluhäirete skriininguks sobib EEK-2 ehk emotsionaalse enesetunde küsimustik ja unehäirete diagnoosimiseks ISI (*Insomnia Severity Index*, unetuse raskusastme indeks), unetuse raskusastme määraja ja PSQI (Pittsburghi unekvaliteedi küsimustik) (1, 13).

Olulisel kohal on kliiniline intervjuu/ anamnees, mis selgitab välja unetuse spetsiifilisi sümptomeid ning ka potentsiaalseid soodustavaid tegureid nagu psüühikahäired, somaatilised haigused ning kindlate ainete kuritarvitamine. Võimalusel on soovitatav võtta anamnees ka patsiendi partnerilt või teistelt perekonnaliikmetelt, et leida viiteid võimalikele teistele haigustele (näiteks apnoe ehk hingamisseiskuse episoodid une ajal, norskamine, öised jäsemeliigutused, parasomniad jt häired) (1, 2, 13, 14).

Tabel 1. Kroonilise unetuse diagnostilised kriteeriumid rahvusvahelise unehäirete klassifikatsiooni 3. versiooni järgi (13)

Diagnoosimiseks peavad olema täidetud kriteeriumid A + B + C + D + E + F.	
<p>A. Patsiendilt või tema lähedastelt laekunud üks või mitu kaebust:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) raskused magama jääda; 2) raskused und säilitada; 3) soovitus varasem ärkamine; 4) vastumeelsus minna voodisse sobival ajal; 5) raskusi magamisega ilma vanema või hooldaja sekkumiseta. 	<p>C. Raskused ei ole paremini seletatavad mõne teise unehäirega</p> <p>D. Kaebused ei ole seletatavad ainult ebapiisavate magamisvõimalustega (nt piisav uneaeg on tagatud) või magamiseks ebasobivate asjaoludega (s.t ümbritsev keskkond on turvaline, pime, vaikne ja mugav).</p>
<p>B. Patsiendilt või tema lähedastelt laekunud üks või mitu kaebust, mis on seotud öise une puudusega:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) väsimus või halb enesetunne; 2) tähelepanu-, keskendumis- ja mäluhäired; 3) häiritud sotsiaalne, perekondlik, tööalane või akadeemiline toimetulek; 4) tujukus/ärritatavus; 5) päevane unisus; 6) käitumuslikud probleemid (nt hüperaktiivsus, impulsiivsus, agressiivsus); 7) vähenenud motivatsioon/energia/ettevõtlikkus; 8) kalduvus teha vigu / sattuda õnnetustesse; 9) mure või rahulolematuse unega. 	<p>E. Häirunud uni ja sellest tingitud päevased sümptomid on esinenud vähemalt kolme kuu vältel.</p> <p>F. Häirunud uni ja sellest tingitud päevased sümptomid esinevad vähemalt kolm korda nädalas.</p>

Lisainfot annab ka aktigraafia, eriti ebapiisava une ja unedefitsiidi objektiveerimiseks. Tasub rõhutada, et olles muus osas unepäeviku aktsepteeritav alternatiiv, ei võimalda aktigraafia hinnata uneparametreid. Aktigraafias kasutatakse spetsiaalset randmel kantavat seadet ehk liikumisanurit füüsilise aktiivsuse jälgimiseks. See on mitteinvasiivne ja suhteliselt odav meetod ärkvelolekuaja arvutamiseks liikumisaktiivsuse põhjal ning sobib kasutamiseks ambulatoorsetes tingimustes. Seadet kantakse mitme päeva jooksul (tavaliselt 7 päeva) ning sellel ajal salvestatakse liikumisandmeid. Aktigraafia andmeid analüüsitakse arvutiprogrammi abil, et hinnata une- ja ärkveloleku mustreid ning aktiivsuse parameetreid iga päeva kohta eraldi. Aktigraafial kasutatakse valideeritud tarkvaraalgoritmidega seadmeid. Müügis olevate nutikellade ja kommertsiaalsete rakenduste kasutamine ei asenda aktigraafiat, kuna nende kohta puuduvad seni suuremad juhuslikustatud uuringud (1, 13, 15).

UNETUSE TÕENDUSPÕHINE RAVI

Oluline on mainida, et kroonilise unetuse ravis on esmatähtsad mittefarmakoloogilised raviviisid. Kognitiivkäitumisravi on unetuse ravis esikohal ning mitmed uuringud on näidanud, et see on tõhusam ning püsivama toimega kui ainult farmakoteraapia. Farmakoloogilise ravi alustamisega peab kaasnema alati unehügieeni suhtes nõustamine, võimaluse korral koos kognitiivkäitumisraviga.

Medikamentoosne ravi iseseisva meetodina on näidustatud juhul, kui patsiendil on väga tugevalt väljendunud päevane väsimus jm sümptomid, ning juhul, kui kognitiivkäitumisravi ei ole kättesaadav või ei anna soovitud efekti (1, 2, 16, 17).

UNETUSE MEDIKAMENTOOSNE RAVI

Kroonilise insomnia medikamentooses ravis on oluline arvestada kaasuvate haigusatega.

Unetuse ravis võiks farmakoteraapia roll olla minimaalne, kuna enamik uinutitest põhjustavad ebasoovitavaid kõrvaltoimeid (päevane unisus, amnestilised episoodid, kognitiivse funktsiooni häired jm) ning need võivad tekitada sõltuvust (1, 16, 17). Unetuse farmakoloogilise ravi eesmärkideks on parandada une kvaliteeti, lühendada une

latentsiaega ja öiste ärkamiste sagedust ning pikendada öise une kestust. Insomnia ravi tulemuslikkust saab hinnata ka ISI küsimustiku abil.

Unetuse ravis on esikohal sedatiivhüpnootilised ained ehk rahustid ja uinutid. Enamik siia klassi kuuluvatest ainetest toimib gamma-aminovõihappe süsteemile (bensodiasepiinid ja nn Z-ravimid), kuigi mõnedes riikides on saadaval ka teiste toimemehhanismidega ravimid (näiteks oreksiini retseptorite antagonistid). Enamikku sedatiivhüpnootilistest ainetest on soovitatav kasutada lühiajaliselt (kuni 4 nädalat). Eelistatud on lühema poolväärtusajaga ravimid, kuna need põhjustavad vähem päevaseid kõrvaltoimeid (nt hommikust sedatsiooni) (1, 14, 16, 17).

Unetuse farmakoteraapia esmaavaliku preparaadid on bensodiasepiinisarnased ained ehk bensodiasepiini retseptorite modulaatorid: zopikloon, zolpidem, zaleplon ning eszopikloon. Need on GABA ehk gamma-aminovõihappe A-tüüpi retseptori spetsiifiliste alaühikute modulaatorid, mistõttu on neil preparaatidel tugev hüpnootiline toime ning teised bensodiasepiinidele omased toimed on väga väiksed.

Z-ravimite puhul on bensodiasepiinidega võrreldes tolerantsuse ja füüsilise sõltuvuse tekke risk väiksem (2, 18).

NÄIDUSTUSTEVÄLISED RAVIMID INSOMNIA RAVIS

Bensodiasepiinide tugev uinutav toime on tingitud nende mitteselektiivsusest, mis võimendab GABA pärssivat toimet GABA retseptori kompleksis. Bensodiasepiinid ei konkureeri ega asenda GABA, kuid mõjutavad retseptoriga seotud kloorikanalit allosteeriliselt, võimendades GABA toimeid. Selle tulemusena avaneb retseptoriga seotud kloorikanal sagedamini.

Kloriidi juhtivuse suurenemine põhjustab neuronaalset hüperpolarisatsiooni, mis viib sünaptilise ülekande pidurdumisele kesknärvisüsteemis. Bensodiasepiinidel on sedatiivne, müorelakseeriv, amnestiline, antikonvulsivne, anksiolüütiline ja hüpnootiline toime (18). Bensodiasepiini retseptoritesse toimivad rahustid on tavaliselt lühiajaliselt kasutatuna tõhusad ja hästi talutavad. Kuna GABA retseptorid on kesknärvisüsteemis laialt levinud, on ka nende kõrvaltoimete profiil lai – alustades päevasest unisusest, peavalust ja ataksiast kuni komplekssete

öiste käitumiseni nagu öised söömishood ja anterograadne amneesia (1, 16–18).

Bensodiasepiinide pikaajaline kasutamine unetuse ravis ei ole soovitatav kõrvaltoimete, koostoimete ja sõltuvust tekitava potentsiaali tõttu. Bensodiasepiinidel on ka erinevast farmakokineetikast tulenev toime kestus ning sellega peab kindlasti arvestama preparaadi valikul, eriti eakate patsientide puhul (1, 2, 14).

Bensodiasepiinidel on kirjeldatud ka paradoksaalset ehk disinhibeerivat toimet. Sedatsiooni asemel võib tekkida erutuseseisund, ärevus, patsiendid võivad muutuda agressiivseks (19). Seetõttu on suhteline vastunäidustus bensodiasepiinide kasutamiseks just eakatel ja eriti dementsussündroomiga patsientidel.

Kindlasti peab olema ettevaatlik krooniliste hingamishäiretega patsientidega – näiteks kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, ravimata obstruktiivse uneapnoe ja norskamise korral võivad need ravimid süvendada haiguse kulgu (18).

Unetusega patsientidele määratakse sageli une soodustamiseks ka antipsühhootikume, antiepileptilisi ravimeid, antihüpertensiivseid preparaate ja sedatiivseid antidepressante (11, 14, 16, 7).

Antipsühhootikumide iseseisev kasutamine unetuse ravis ei ole soovitatav, sest nende kasu ja riski suhte kohta puudub piisav tõendus (2, 16). Antipsühhootikumid jagatakse tüüpilisteks (ehk esimese põlvkonna antipsühhootikumid) ja atüüpilisteks (ehk teise põlvkonna antipsühhootikumid) ning nende kasutamise peamised näidustused on psühhootilised häired. Antipsühhootilise toime määravaks teguriks on nende ravimite toime tugevus dopamiini D_2 -retseptorisse. Antipsühhootikumid seonduvad ka paljude teiste retseptoritega, näiteks alfa-adrenergiliste ja muskariinergiliste retseptoritega, mis on oluline kõrvaltoimete tekkes (20).

Tüüpiliste antipsühhootikumide tugevam antipsühhootiline toime on tingitud nende suuremast afiinsusest D_2 -retseptorisse. Tüüpilised antipsühhootikumid (näiteks haloperidool, kloorpromasiin) leiavad kasutamist skisofreenia ravis, kuid enamasti ei ole nad esmavaliku preparaadid nende kõrvaltoimete profiili tõttu. Need ravimid pärsivad skisofreenia positiivset sümptomaatikat, kuid kutsuvad suurima tõenäosusega esile ka ekstrapüramidaalsüsteemi

häireid nagu äge düstoonia, akatiisia, parkinsonism ja tardivne düskineesia (21, 22).

Atüüpilistel antipsühhootikumidel on väiksem afiinsus D_2 -retseptoritele ning nad seonduvad rohkem 5-HT_{2A} serotoniini retseptoritega, aga mõjuvad ka D_3 -, D_4 -dopamiini-, glutamaadi- ja alfa-adrenergiliste ja muskariinergilistele retseptoritele. Atüüpilised antipsühhootikumid (näiteks olansapiin, kvetiapiin, risperidoon) kutsuvad esile vähem ekstrapüramidaalsüsteemi häireid ja toimivad ka skisofreenia negatiivsetesse (emotsionaalne lamenumine, asotsiaalsus) sümptomitesse, kuid nende kasutamisega kaasnevad tõsised metaboolsed kõrvaltoimed – kaalutõus, düslipideemia, insuliiniresistentsus (20, 23, 24).

Kliinilises praktikas on sage antipsühhootikumide lisamine raviskeemidesse mittepsühhootiliste häirete puhul – sealhulgas ka unehäirete ravis. Kuigi peab rõhutama, et nii tüüpiliste kui ka atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamine insomnia ravis ei ole põhjendatud ning võib olla ohtlik.

Uuringud näitavad, et antipsühhootikumide kasutamine isegi väiksemates annustes suurendab oluliselt südame äkksurma riski ning see risk suureneb veelgi annuse suurendamisel. Näiteks laialdaselt kasutatav atüüpiline antipsühhootikum kvetiapiin võib olla vastunäidustatud südame-veresoonkonnahaigustega patsientidel QT-intervalli potentsiaalse pikenemise tõttu (25).

Unetuse ravis leiavad näidustusevälist kasutust ka sedatiivsed antidepressandid. Kõige laialdasemalt kasutatakse tritsüklilisi antidepressante, doksepiini, mirtasapiini, trasodooni, agomelatiini.

Antidepressantide annused, mida kasutatakse unetuse ravis, on tavaliselt väiksemad kui antidepressiivsed annused. Uuringute põhjal on mainitud, et unetuse ravis on antidepressantidest tõhusamad peamiselt trasodoon ning doksepiin, kuigi vajalikud on täiendavad juhuslikustatud uuringud (1, 16, 18, 26).

Sedatiivse toimega antidepressante kasutatakse unetuse korral laialdaselt, kuna arvatakse, et need ravimid põhjustavad vähem kõrvaltoimeid võrreldes uinutitega. Tritsüklilised antidepressandid (amitriptüliin, nortriptüliin ja doksepiin) ning mirtasapiin aga võivad annusest sõltuvalt suurendada söögiisu, põhjustada kaalutõusu, posturaalset hüpotensiooni, päevast unisust ja arütmiaid. Trasodoon võib samuti

põhjustada rütmihäireid ja hüpotensiooni, suurendada veritsusrisiki, harvadel juhtudel võib tekitada meestel priaripsmi (12, 27).

Insomnia ravis kasutakse ka uuema põlvkonna antidepressanti agomelatiini, mille kasutamise peamised näidustused on depressiooni ja ärevushäirete ravi. Agomelatiinil on erinev toimemehhanism – agomelatiin toimib melatoniini MT_1 ja MT_2 retseptori agonistina ja serotoniini $5-HT_{2C}$ retseptori antagonistina. Arvatakse, et see ravim suurendab dopamiini ja noradrenaliini närviülekanne prefrontaalses ajukoos ja reguleerib ööpäevarütmi tagavaid protsesse, mis on hüpoteetiliselt depressiooni puhul häiritud.

Agomelatiinil on SSRI-st (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid) ja SNRI-st (selektiivsed noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid) erinev kõrvaltoimete profiil, sest agomelatiin ei põhjusta seksuaalfunktsiooni häireid ega kehakaalu suurenemist.

Agomelatiin on näidanud positiivset mõju häiritud une-ärkveloleku tsükliga depressiooni puhul, kuid selle tõhusust kroonilise insomnia ravis ei ole eraldi uuritud ning seega ei ole see ravim insomnia ravis näidustatud. Lisaks on agomelatiin vastunäidustatud maksapuudulikkusega patsientidele või nendele, kellel on transaminaaside tase veres kolm korda tõusnud (28, 29).

Pregabaliini ja gabapentiini kasutatakse sageli otsese näidustusega ärevushäirete ja insomnia ravis. Gabapentiini ja pregabaliini sünteesiti algselt kui GABA analooge, kuid nendel ravimitel ei ole otsest toimet GABA retseptoritele või GABA-le. Need ravimid blokeerivad voltaajitundlikke Ca^{2+} ioonkanaleid neuroni membraanil ning see vähendab ergutavate virgatsainete vabanemist. Gabapentiinil ja pregabaliinil on anksiolüütiline ja und soodustav toime ning nende tarvitamise peamiseks näidustuseks on epilepsia ja perifeerne neuropaatiline valu. Need ravimid ei ole näidustatud kroonilise insomnia korral, kuna kasutamisega võivad kaasneda olulised kõrvaltoimed nagu ataksia, ülemäärane sedatsioon, kaalutõus ja perifeersed tursed. Lisaks võivad need ravimid tekitada sõltuvust ning ravi järsul katkestamisel võivad tekkida võõrutusnähud. Gabapentiini ja pregabaliini ohutust ja tõhusust kroonilise insomnia ravis ei ole piisavalt uuritud, üheks hüpoteetiliselt sihtrühmaks on alkoholisõltuvusega

patsiendid, kuid vajalikud on täiendavad uuringud (30–32).

Taimsed preparaadid, sealhulgas kannabinoidid ja palderjan, ei ole kroonilise unetuse ravis soovitatavad vähese tõhususe ja puuduva tõendus põhise tõttu (1).

Melatoniin on populaarne käsimüügipreparaat, mis leiab laialdast kasutust une-ärkveloleku rütmi normaliseerimiseks. Melatoniin on kehaomane hormoon, mis toimib melatoniini MT_1 - ja MT_2 -retseptorite selektiivse agonistina, mis soodustab uinumist, säilitades normaalse ööpäevarütmi. Melatoniini ja selle retseptorisse toimivate agonistide puhul ei ole täheldatud bensodiasepiinidele omast sõltuvuse teket. Melatoniini kontsentratsioon veres on pimedal ajal suurem, ärkveloleku ajal väiksem. Vananedes melatoniini eritumine väheneb. Uuringute järgi on melatoniini tõhusus insomnia ravis tõestatud just vanemal patsientidel. Euroopas on saadaval prolongeeritud toimega melatoniin ning seda soovatakse üle 55-aastastele insomniaga patsientidele, kellel on raskused uinumisega. Rangelt võttes ei ole aga melatoniin uinuti, vaid kronoterapeutikum ega ole tõhus une säilitamise raskuste või liigvarase ärkamisega unetuse korral (1, 14, 18).

Melatoniin on Eestis registreeritud toidulisandina, mis tähendab, et selle tootmine ning koostis ei ole nii rangelt reguleeritud nagu Eestis registreeritud ravimite puhul. Näiteks leidsid uurijad 2017. aastal USAs läbi viidud melatoniini sisaldavate toidulisandite analüüsis lisaks etiketil mainitud melatoniinile ka muid keemilisi aineid: umbes veerandi toodete sees oli tuvastatud ka serotoniini. Serotoniin toimib paljudesse elundisüsteemidesse, sel on kõrvaltoimeid ning sellel võib olla kahjulik toime ka väikeses annuses (1, 33, 34).

Seni puuduvad uuringud melatoniini pikaajalise tarvitamise kohta. Lühiajalist melatoniini kasutamist peetakse ohutuks, aga seda ei ole siiski veel piisavalt uuritud, eriti laste puhul. Oletatakse, et pikaajaline melatoniini kasutamine võib puberteedi edasi lükata. Ühe teooria kohaselt võib öine melatoniini tarvitamine katkestada loomuliku hormoonitaseme languse ja põhjustada puberteedi hilinemist (35).

SOOVITUSED RAVI ALUSTAMISEL

Ravi uinutiga tuleb alustada väikse annusega ning säilitusannus peab olema kõige väiksemas efektiivses annuses. Patsiente tuleb

Tabel 2. Insomnia ravis sageli kasutatavate ravimite näidustused, ohutus ja tõenduspõhisus ning võimalik kasu ja/või kahju. Kohandatud allika 1 alusel

Ravim (soovituste alus)	Ameerika Unemeditsiini Akadeemia soovitus	Tõenduspõhisus	Kasu ja kahju
Antikonvulsandid			
Tiagabiin (uuringutes kasutati 4 mg annuseid)	Ei ole soovituslik uinumiskasutuse ega uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral	Väga madal	Kahju suurem kui kasu
Käsimüügiravimid			
Difenhüdramiin (uuringutes kasutati 50 mg annuseid)	Ei ole soovituslik uinumiskasutuse ega uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral	Madal	Kasu peaaegu sama kui kahju
Melatoniin (uuringutes kasutati 2 mg annuseid)	Ei ole soovituslik uinumiskasutuse ega uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral täiskasvanutel, melatoniini võib kasutada une-ärkveloleku häirete korral	Väga madal	Kasu peaaegu sama kui kahju
L-trüptofaan (uuringutes kasutati 250 mg annuseid)	Ei ole soovituslik uinumiskasutuse ega uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral	Kõrge	Kahju suurem kui kasu
Palderjan (uuringutes kasutati palderjani erinevaid annuseid ja kombinatsioone)	Ei ole soovituslik uinumiskasutuse ega uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral	Madal	Kasu peaaegu sama kui kahju
Bensodiasepiini retseptorite modulaatorid			
Eszopikloon (uuringutes kasutati 2 ja 3 mg annuseid)	Ravivõimalus uinumiskasutuse ja uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral	Väga madal	Kasu suurem kui kahju
Zaleploon (uuringutes kasutati 10 mg annuseid)	Ravivõimalus uinumiskasutuse tüüpi unetuse korral	Madal	Kasu suurem kui kahju
Zolpideem (uuringutes kasutati 10 mg annuseid)	Ravivõimalus uinumiskasutuse ja uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral	Väga madal	Kasu suurem kui kahju
Oreksiini (hüpokretiini) retseptori agonistid			
Suvoreksant (uuringutes kasutati 10 mg, 15–20 mg ja 20 mg annuseid)	Ravivõimalus uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral	Madal	Kasu suurem kui kahju
Bensodiasepiinid			
Triasolaam (uuringutes kasutati 0,25 mg triasolaami)	Ravivõimalus uinumiskasutuse tüüpi unetuse korral (võrreldes mitteravimisega)	Kõrge	Kasu peaaegu sama kui kahju
Temasepaam (uuringutes kasutati 15 mg temasepaami)	Ravivõimalus uinumiskasutuse ja uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral (võrreldes mitteravimisega)	Keskmine	Kasu suurem kui kahju
Melatoniini retseptori agonistid			
Ramelteoon (uuringutes kasutati 8 mg annuseid)	Ravivõimalus uinumiskasutuse tüüpi unetuse korral (võrreldes mitteravimisega)	Väga madal	Kasu suurem kui kahju
Heterotsüklilised preparaadid			
Doksepiin (uuringutes kasutati 3 mg ja 6 mg annuseid)	Ravivõimalus uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral (võrreldes mitteravimisega)	Madal	Kasu suurem kui kahju
Trasodoon (uuringutes kasutati 50 mg annuseid)	Ei ole soovituslik uinumiskasutuse ega uinumissäilitamise tüüpi unetuse korral	Keskmine	Kahju suurem kui kasu

nõustada uinutite potentsiaalsete koos- ja kõrvaltoimete suhtes. Kindlasti tuleb vältida uinutite pikaajalist kasutamist (kauem kui 2–4 nädalat) ning kasutada tuleb ajaliselt piiritletud ravikuure (14).

Kui patsiendil on raskused uinumisega, võiks olla eelistatud zolpideem. Kui patsiendil esineb probleem une säilitamisega, võib lühiajaliselt kasutada pikema poolväärtusajaga Z-uinutit (näiteks eszo-

pikloon) (1). Info ravimite kohta, mida insomnia ravis sageli kasutatakse (ravimite näidustused, ohutus, tõenduspõhisus), on esitatud tabelis 2.

Uinutite kasutamine koos alkoholi ja teiste närvisüsteemi depressantidega on vastunäidustatud. Vanemalastel peab kasutama uinutite väiksemaid annuseid. Rahusti/uinuti kasutamist tuleb soovitada lõpetada järk-järgult (1, 16, 18).

ALTERNATIIVSE TOIMEMECHANISMIGA UINUTID

Uuematest uinutitest on mujal maailmas kasutusel melatoniini retseptori agonistid (ramelteoon, tasimelteoon) ja hüpokretiini/oreksiini retseptorite antagonistid (suvoreksant, lemboreksant, daridoreksant), kuid need ei ole veel Euroopas registreeritud. Suvoreksant, lemboreksant ja daridoreksant on DORA (*dual orexin receptor antagonist* ehk oreksiini retseptorite kaksikantagonistid) ravimiklassi kuuluvad uinutid, mis leiavad kasutust Ameerika Ühendriikides. DORAd on perspektiivsed ravimid unetuse ravis, kuna need ravimid ei põhjusta sõltuvuse teket, võõrutusnähte ning on tõhusad (36, 37).

Daridoreksant on saanud Ameerika Ühendriikides jaanuaris 2022 müügiloo ning on nüüd Euroopa raviameti kinnituse ootel (38, 39).

KOKKUVÕTE

Unetuse edukas ravi on hea võimalus oluliselt parandada patsientide elukvaliteeti. Kroonilise unetuse ravi peab olema erialadevaheline, süsteemne ning tõendus põhine.

Insomnia ravis on esikohal mittefarmakoloogilised raviviisid – unehügieen, käitumuslikud strateegiad ja kognitiiv-käitumisravi – ning kroonilist unetust saab edukalt käsitleda ka esmatasandil. Kognitiiv-käitumisravi on tõhus ja ohutu meetod insomnia ravis, kuid see ei ole alati kättesaadav või mõnedes olukordades ei anna soovivat toimet.

Juhul, kui on vajalik farmakoloogiline ravi, peab arvestama patsiendi sümptomitega, kaasuvate haigustega ning ravimite võimalike kõrvaltoimetega. Farmakoloogilise ravi eesmärk on vähendada unetuse psühholoogilist ja füüsilist mõju inimese elule ning vältida unetusest tingitud kognitiivsete ja käitumishäirete teket.

Uinuteid peab kasutama lühiajaliselt, vähimas efektiivses annuses ning nõustama patsienti kõrvaltoimete suhtes. Eelistama peab väiksema poolvärtusajaga selektiivseid uinuteid.

Unetuse ravitoime hindamiseks sobib unetuse raskusastet määrav skoor (ISI) ning unepäevikus registreeritavad näitajad, nagu une kestus, une kvaliteet, uinumisaeg, patsiendi rahulolek unega ning päevane väsimus.

SUMMARY

Options of pharmacological treatment in chronic insomnia

Jeva Skarlet¹, Katrin Pöld^{2,3}

Successful treatment of insomnia is a great opportunity for physicians to improve patients' quality of life. Management of chronic insomnia should be inter-professional, holistic and evidence-based. The initial steps in treatment of chronic insomnia should involve nonpharmacologic strategies like proper sleep hygiene, behavioural modifications, and CBT (cognitive behavioral therapy). It is also important to emphasize that in most cases chronic insomnia can be evaluated and managed in a primary care setting and referral to a sleep specialist is usually not required.

CBT is an effective way to treat chronic insomnia, but it is not always available or sometimes it is not effective enough. In case pharmacologic treatment is indicated, patients' symptoms, chronic health conditions and drugs' side effects and interactions should be considered. The goal of pharmacologic treatment is to reduce the psychologic and physical influence of insomnia on patients' life and to avoid dysfunctional cognitive and behavioural response to insomnia symptoms. Sleep medications should be used short-term, in the smallest effective dose and patients should always be informed about the drugs' side effects and interactions. Drugs with shorter half-life should be preferred.

The effectiveness of insomnia treatment can be assessed using the ISI scale and the parameters like duration and quality of sleep, sleep onset time, patient's satisfaction with sleep quality and daytime symptoms.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Perez MN, Salas RME. Insomnia. Continuum Minneap Minn 2020;26:1003–15.
2. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675–700.
3. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014;146:1387–94.
4. DSM-5 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington: American Psychiatric Association; 1980.
5. Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res* 2012;46:1278–85.
6. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med* 2019;23:2324–32.
7. Grandner MA, Chakravorty S. Insomnia in primary care: misreported, mishandled, and just plain missed. *J Clin Sleep Med* 2017;13:937–9.

¹ North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia, ² East Viru Central Hospital, Kohtla-Järve, Estonia, ³ Estonian Society of Sleep Medicine

Correspondence to: Jeva Skarlet skarlet.eva@hotmail.com

Keywords: insomnia, treatment, multimodal treatment

- Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011;135:10–19.
- Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996;39:411–18.
- Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension* 2012;60:929–35.
- Bathgate CJ, Edinger JD, Wyatt JK, Krystal AD. Objective but not subjective short sleep duration associated with increased risk for hypertension in individuals with insomnia. *Sleep* 2016;39:1037–45.
- Leger D, Guilleminault C, Bader G, Levy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep* 2002;25:625–9.
- Täiskasvanute unehäirete esmane diagnostika. 2019. <https://ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/193/taiskasvanute-unehairete-esmane-diagnostika>.
- Morin CM, Inoue Y, Kushida C, Poyares D, Winkelman J; Guidelines Committee Members; Governing Council of the World Sleep Society. Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society. *Sleep Med* 2021;81:124–6.
- Fekedulegn D, Andrew ME, Shi M, Violanti JM, Knox S, Innes KE. Actigraphy-based assessment of sleep parameters. *Ann Work Expo Health* 2020;64:350–67.
- Avidan AY, Neubauer DN. Chronic insomnia disorder. *Continuum Minneap Minn* 2017;23:1064–92.
- 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.
- Proctor A, Bianchi MT. Clinical pharmacology in sleep medicine. *ISRN Pharmacol* 2012;2012:914168.
- Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy* 2004;24:1177–85.
- Moore TJ, Furberg CD. The Harms of antipsychotic drugs: evidence from key studies. *Drug Saf* 2017;40:3–14.
- Nord M, Fardel L. Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:97–103.
- Baldessarini RJ, Cole JO, Davis JM, Gardos G. Task Force Report 18: tardive dyskinesia. Report of the American Psychiatric Association Task Force on late neurological effects of antipsychotic drugs. Washington: American Psychiatric Association; 1980.
- Nasrallah H. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13:27–35.
- Sabe M, Zhao N, Crippa A, et al. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. *NPJ Schizophr* 2021;7:43.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death [published correction appears in *N Engl J Med* 2009;361:1814].
- Yi XY, Ni SF, Ghadami MR, et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2018;45:25–32.
- Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD010753.
- 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.
- Grosshans M, Mutschler J, Luderer M, Mann K, Kiefer F. Agomelatine is effective in reducing insomnia in abstinent alcohol-dependent patients. *Clin Neuropharmacol* 2014;1:6–8.
- Furey SA, Hull SG, Lebowitz MT, Jayawardena S, Roth T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 28-day, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1101–9.
- Mersfelder TL, Nichols WH. Gabapentin: abuse, dependence, and withdrawal. *Ann Pharmacother* 2016;50:229–33.
- Stein MB, Taylor CT. Approach to treating social anxiety disorder in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham: UpToDate Inc, 2020.
- Erland LA, Saxena PK. Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med* 2017;13:275–81.
- Dodson ER, Zee PC. Therapeutics for circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Clin* 2010;5:701–15.
- Boafo A, Greenham S, Alenezi S, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nat Sci Sleep* 2019;11:1–10.
- Murphy P, Moline M, Mayleben D, et al. Lemborexant, a Dual Orexin Receptor Antagonist (DORA) for the treatment of insomnia disorder: results from a bayesian, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med* 2017;13:1289–99.
- Kuriyama A, Tabata H. Suvorexant for the treatment of primary insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017;35:1–7.
- Zammit G, Dauvilliers Y, Pain S, Sebök Kinter D, Mansour Y, Kunz D. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder. *Neurology* 2020;94:e2222–e2232.
- European Medicines Agency, 2022, viimati muudetud 24.02.2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/quviviq>.

Rasked kasvutingimused lapseas suurendavad kardiovaskulaarsete haiguste riski nooremas täiskasvanueas

Taani teadlaste uuringus võeti riiklike andmebaaside andmeid kasutades vaatluse alla 1 263 013 Taani kodanikku, kes olid sündinud aastatel 1980–2001 ning kel enne 16aastaseks saamiseni ei olnud diagnoositud kardiovaskulaarsete häireid. Eesmärk oli selgitada lapsea raskete kasvu- ja arenemistingimuste seost haigestumisega kardiovaskulaarsetesse haigustesse nooremas täiskasvanueas, vanuses 16–38 aastat. Rasketeks kasvutingimusteks (raske lapsepõlv) hinnati

lähedaste rasket haigestumist või surma, pere lagunemist vanemate lahkumineku tõttu, vanemate alkoholismi ja narkootikumide tarvitamist, väärkohtlemist, perekonna vaesust ja teisi lapsele tõsiseid negatiivseid läbielamisi põhjustavaid olukordi.

Vaatlusalustest 4118 haigestus keskmiselt 10,8 aasta pikkuse jälgimisperioodi vältel mingisse kardiovaskulaarsetesse haigusse, sagedasemad olid südameinfarkt, isheemiline ajuinfarkt ja spontaanne subarahnoidaalne verevalum. Sõltumata soost oli vaatlusalustel, kes olid lapsepõlves kogenud lähedase inimese rasket haigust või surma, kardiovaskulaarse haigestumise risk oluliselt

suurem (ohusuhe HR 1,6) võrreldes nendega, kes lapsepõlves seda ei pidanud kogema. Samuti oli kardiovaskulaarne risk suurem isikutel, kes kogu lapsepõlve vältel olid kogenud raskusi, hirme, ebameeldivusi (ohusuhe 1,6). Nende arvel lisandus 10–18 uut kardiovaskulaarse haigestumise juhtu 100 000 inimese kohta.

Uuring kinnitab, et kardiovaskulaarsete haiguste ennetusele tuleb tähelepanu pöörata juba lapseast alates.

REFEREERITUD

Bengtsson J, Elsenburg LK, Andersen GS, Larsen ML, Rieckmann A, Rod NH. Childhood adversity and cardiovascular disease in early adulthood: a Danish cohort study. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehac607.