

Mia Jokinen

UNETTOMUUS JA UNIAPNEA SAMALLA POTILAALLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2016

Mia Jokinen

UNETTOMUUS JA UNIAPNEA SAMALLA POTILAALLA

Kliininen laitos, keuhkosairausoppi ja kliininen allergologia

Kevätlukukausi 2016

Vastuhenkilö: vs. prof. Tarja Saaresranta

JOKINEN, MIA: Unettomuus ja uniapnea samalla potilaalla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 41 s., 7 liites.
Kliininen laitos, keuhkosairausoppi ja kliininen allergologia
Tammikuu 2016

Unettomuus ja uniapnea ovat kaksi yleisintä unihäiriötä. Perinteisesti on ajateltu uniapneapotilaiden olevan uneliaita ja unettomien ylivireitä, minkä seurauksena nämä kaksi unihäiriötä esiintyisivät suhteellisen harvoin samanaikaisesti. Tarkoituksena oli selvittää, miten yleistä unettomuus on uniapneapotilailla ja vastaavasti, kuinka usein unettomuuspotilaat sairastavat myös uniapneaa. Lisäksi tarkoituksena oli selvittää, miten kahdesta samanaikaisesta unihäiriöstä kärsivää potilasta hoidetaan tehokkaasti ja turvallisesti.

Kirjallisuuskatsausta varten tein systemaattisen haun PubMed-tietokannasta löytääkseni tutkimuksia, jotka käsittelivät uniapnean yleisyyttä unettomilla potilailla ja toisaalta unettomuuden yleisyyttä uniapneapotilailla. Soveltuvia artikkeleita löytyi 59 kappaletta. Lisäksi perehdyin 22 artikkeliin, jotka käsittelivät unilääkkeiden turvallisuutta uniapneapotilailla ja unettomuusoireiden vaikutusta CPAP-hoitoon sitoutumiseen.

Unettomuuden yleisyys uniapneapotilailla oli 5–92 %. Unettomuudesta kärsivillä oli heikompi elämänlaatu, enemmän psyykkisiä oireita ja liitännäissairauksia kuin pelkkää uniapneaa sairastavilla. Uniapneaa sairasti 2,3–77,6 % unettomuuspotilaista. Uniapnea oli erityisen yleinen, jos potilas ei ollut saanut unilääkkeistä apua ja unettomuus oli jatkunut pitkään. Uudemmat bentsodiatsepiinijohdokset vaikuttaisivat olevan turvallisempia myös uniapneapotilailla. CPAP-hoito voi helpottaa unettomuusoireita, mutta toisaalta unettomuusoireet voivat heikentää hoitoon sitoutumista.

Toisen unihäiriön esiintyminen uniapneaa tai unettomuutta sairastavilla on yleisempää kuin muussa väestössä. Perusterveydenhuollossa tulisi selvittää, onko potilaalla kaksi erillistä unihäiriötä, jos aloitettu hoito ei auta. Molempia unihäiriötä sairastavat tarvitsevat todennäköisesti hoitoa sekä unettomuuteen että uniapneaan, jotta oireita saadaan helpotettua.

Asiasanat: uniapnea-oireyhtymä, unettomuus

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 Samanaikaisesti esiintyvä uniapnea ja unettomuus	1
1.2 Unenaikaiset hengityshäiriöt	3
1.3 Uniapnean hoito	6
1.4 Unettomuus	7
1.5 Unettomuuden hoito	9
1.6 Uniapnean ja unettomuuden yhteys	10
2 MENETELMÄT	12
3 TULOKSET	14
3.1 Unettomuuden yleisyys uniapneapotilailla	14
3.2 Uniapnean yleisyys unettomuuspotilailla	15
3.3 Unilääkkeiden vaikutus hengitykseen uniapneaa sairastavilla	16
3.4 Uniapnean hoitojen vaikutus unettomuuteen	18
4 POHDINTA	20
5 LOPUKSI	26
LÄHTEET	28
LIITTEET	
Taulukko 1	42
Taulukko 2	46

1 JOHDANTO

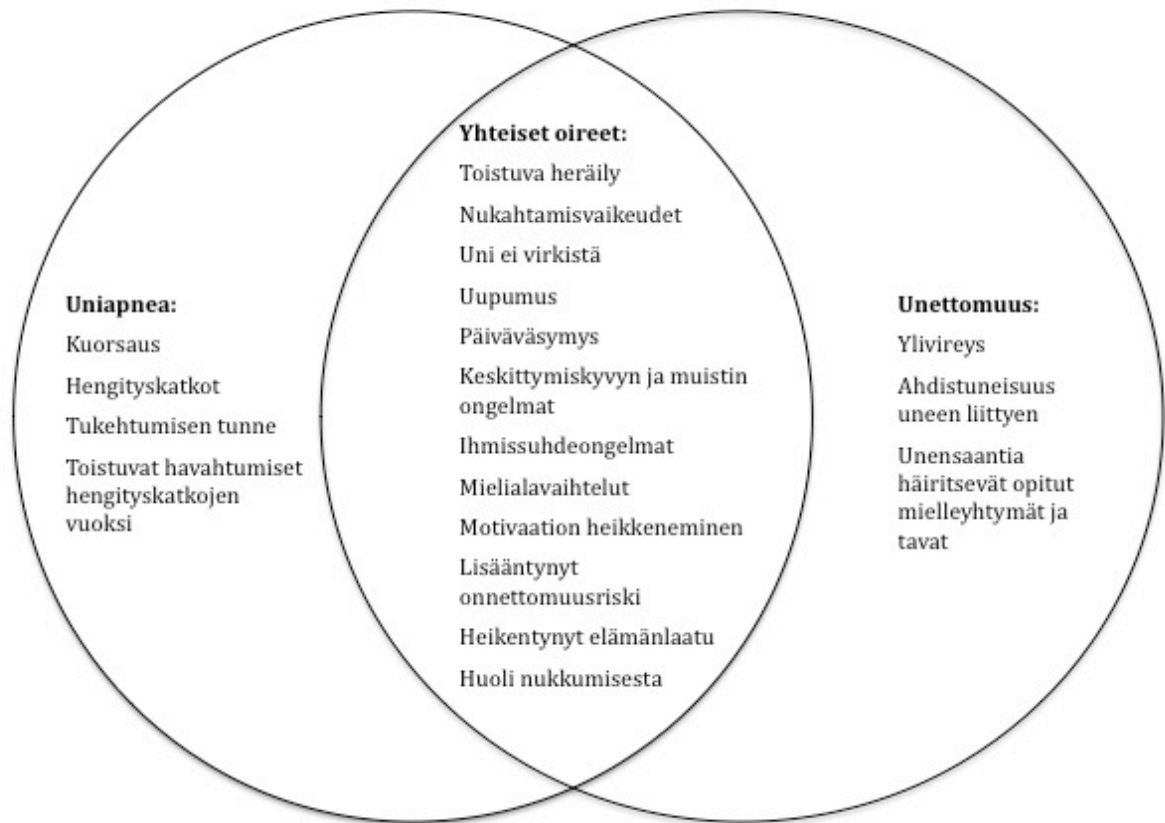
1.1 Samanaikaisesti esiintyvä uniapnea ja unettomuus

Unettomuus ja uniapnea ovat kaksi yleisintä unihäiriötä, jotka kumpikin täyttävät kansantaudin kriteerit (Partinen ja Hublin 2011, Walsh ym. 2011). Niiden yleisyyden huomioon ottaen yhteisesiintyvyyden todennäköisyys on suuri, mutta tutkimustietoa aiheesta on vasta melko vähän.

Ensimmäinen maininta unettomuuden ja uniapnean yhteisesiintyvyydestä on tapauselostus vuodelta 1973, jolloin Guilleminault tutkimusryhmineen raportoi kolmesta pitkäaikaisen unettomuuden takia tutkitusta potilaasta, joilla yöllinen heräily ja valvominen oli yhteydessä hengityskatkoihin. Suurin osa hengityskatkoista oli sentraalista alkuperää. Kirjoittajat esittivät, että unenaikaisilla hengityskatkoilla voisi olla kielteinen vaikutus sydämeen ja verenkiertojärjestelmään. (Guilleminault ym. 1973.) Muutamaa vuotta myöhemmin ilmestyneen tutkimuksen mukaan yli 10 % pitkäaikaisesta unettomuudesta kärsivistä potilaista sairasti myös uniapneaa. Artikkelissa pohdittiin myös mahdollisuutta, että uniapneasta kärsivät unettomat henkilöt voisivat olla erityisen herkkiä keskushermostoa lamaaville lääkkeille kuten unilääkkeille. (Guilleminault ym. 1976.) Tämä on edelleenkin yksi haasteista, kun tavoitteena on hoitaa unettomuutta pahentamatta uniapneaa.

Huomattava osa unettomuuden ja uniapnean yhteisesiintyvyyttä käsittelevistä artikkeleista on julkaistu vasta viimeisen kymmenen vuoden aikana. Tämä osoittaa, että vaikka unettomuudesta ja uniapneasta molemmista sinänsä tiedetään jo paljon, on näiden välinen suhde vielä osittain epäselvä. Englanninkielisessä kirjallisuudessa on käytetty muun muassa termejä ”sleep apnea-plus”, ”complex insomnia” ja ”comorbid insomnia and sleep apnea” kuvaamaan tilaa, jossa potilas kärsii sekä unettomuudesta että uniapneasta samanaikaisesti (Krakow ym. 2001a, Vozoris 2012, Luyster ym. 2014).

Vaikka uniapneapotilaiden ajatellaan olevan ensisijaisesti uneliaita, voi myös heillä esiintyä unettomuutta. Potilaalla voi olla samanaikaisesti kaksi eri unihäiriötä tai unettomuus voi olla uniapnean oire. Molemmilla unihäiriöillä on omia tyypillisiä piirteitään mutta niillä on myös huomattavan monia yhteisiä oireita (kuva 1).



Kuva 1. Oireiden päällekkäisyys uniapneassa ja unettomuudessa (Luyster ym. 2010).

Unihäiriöiden diagnostiikka perusterveydenhuollossa perustuu pääasiassa potilaan haastatteluun ja kliiniseen tutkimukseen (Malow 2011). Koska unettomuuden ja uniapnean oireet ovat osittain samoja, esitiedot voivat viedä toisinaan harhaan. Unenaikaisten hengityshäiriöiden diagnostiikassa tarvitaankin koneellisia tutkimuksia, joista yleisimmin käytetään yöpolygrafiaa. Yöpolygrafiassa saadaan selville mm. hengityслиikkeet, hengitysvirtaus ja happikyllästeisyys unen aikana. Unipolygrafiassa saadaan lisäksi selville univaiheet, mutta huonon saatavuuden ja kustannusten vuoksi kyseinen tutkimus on harvoin Suomessa ensisijainen vaihtoehto. (Virtanen ym. 2009.)

Lääkärin peruskoulutuksessa unihäiriöitä käsitellään hyvin vähän mutta niistä kärsiviä potilaita tulee usein vastaan sekä perusterveydenhuollossa että erikoissairaanhoidossa. Yleisyytensä ja kielteisten terveysvaikutustensa vuoksi sekä unettomuus että uniapnea tulisi tunnistaa perusterveydenhuollossa. Suurin osa unettomuudesta kärsivistä potilaista voidaan hoitaa alusta loppuun terveyskeskuksessa ilman erikoissairaanhoidon konsultaatioita. Potilasmäärien kasvaessa yhä suurempaa osaa myös uniapneapotilaista seurataan perusterveydenhuollossa, kun hoito on vakiintunut (Saaresranta ym. 2012).

Uniongelmien jatkuessa hoidosta huolimatta tulisikin terveystieteiden tutkimuksissa tulla mieleen, että potilaan oireiden taustalla voi olla kaksi samanaikaista unihäiriötä, jotka molemmat voivat vaatia oman hoitonsa, jotta potilasta saadaan autettua mahdollisimman hyvin.

Suomenkielisiä katsauksia uniapnean ja unettomuuden yhteisesiintyvyydestä ei tiettävästi ole julkaistu. Katsauksen ensisijaisena tarkoituksena on selvittää, kuinka yleistä on, että potilas kärsii näistä kahdesta sairaudesta samanaikaisesti. Samalla on tarkoitus koota tietoa unettomuuden ja uniapnean hoitojen vaikutuksesta tilanteessa, jossa potilaalla on kaksi unihäiriötä yhtä aikaa.

1.2 Unenaikaiset hengityshäiriöt

Unenaikaiset hengityshäiriöt kattavat laajan kirjon kuorsauksesta obstruktiiviseen uniapneaan. Toisinaan niihin luetaan myös lihavuuteen liittyvä hypoventilaatio-oireyhtymä ja muihin sairauksiin, kuten vaikeaan keuhkohtaumatautiin tai hermolihassairauksiin, liittyvä unenaikainen hengityshäiriö. Edellä mainittujen sairauksien edetessä hengityshäiriö esiintyy myös päivisin hereillä ollessa.

Unenaikaisille hengityshäiriöille altistavia tekijöitä ovat muun muassa ylipaino, miessukupuoli ja ikääntyminen. Naisilla unenaikaiset hengityshäiriöt lisääntyvät selvästi vaihdevuosien jälkeen. Rakenteelliset syyt, kuten lyhyt ja paksu kaula, pieni alaleuka sekä suuret nielurisat, altistavat hengityskatkoksille. Myös nenän tukkoisuutta aiheuttavat tekijät, esimerkiksi allergiat, polyypit ja vino väliseinä, altistavat hengityskatkoksille. Alkoholi ja rauhoittavat lääkkeet heikentävät lihasjänteyttä, mikä voi lisätä ylähengitysteiden kasaanpainumistaipumusta. Myös tupakointi on yhteydessä suurempaan uniapneariskiin. (Saaresranta ja Polo 2013.)

Kuorsausääni syntyy, kun unen aikana ylähengitysteiden ahtaissa kohdissa etenevä ilmavirta saa aikaan nielun kudosten värähtelyn hengityksen mukana. Kuorsaus on yleistä, sillä kaikki kuorsaavat joskus ja jopa neljäsosa miehistä kuorsaa joka yö. Kuorsaus on sinällään yleensä vain sosiaalinen haitta, mutta tarkemmat tutkimukset ovat tarpeen, jos taustalla epäillään piilevää unenaikaista hengityshäiriötä. (Ylikoski ja Bäck 2006.)

Osittaisessa unenaikaisessa ylähengitystieahtaumassa sisäänhengitysvirtaus rajoittuu, mikä johtaa vähitellen hengitysliikkeiden lisääntymiseen, kuorsaukseen ja veren hiilidioksidipitoisuuden nousuun. Jaksot ovat kestoiltaan yli minuutin mittaisia eivätkä johda välittömästi hengityksen katkeamiseen ja havahtumiseen. Sisäänhengityksen rajoittuminen voidaan havaita nenäpainemittauksella. (Saaresranta ja Polo 2013.) Ylähengitysteiden vastusoireyhtymästä (upper airway resistance syndrome, UARS) voidaan puhua, kun potilaalle on tehty ruokatorvipainemittaus, jossa nähdään tyypillinen paineen nousu (Uniapnea. Käypä hoito -suositus 2010). UARS-potilaat havahtuvat voimistuneiden hengitysyritysten seurauksena (respiratory effort-related arousals, RERA) jo ennen kuin veren happikyllästeisyys pienenee. Kuten uniapneassa, toistuvien havahtumisten seurauksena on päiväväsymystä ja unihäiriöön liittyy liitännäissairauksia. Tällä hetkellä kansainvälinen ICSD-unihäiriöluokitus ei lue osittaista ylähengitystieahtaumaa omaksi tautikokonaisuudekseen, mutta luokittelun muuttamisesta on käyty keskustelua. (Pépin ym. 2012.)

Obstruktiivisessa uniapneassa ylähengitystiet ahtautuvat unen aikana kokonaan tai osittain, mistä seuraa toistuvia hengityskatkoja eli apneoita tai hengityksen vaimenemista eli hypopneonia. Apneat ja hypopneonat ovat kestoiltaan vähintään kymmenen sekunnin mittaisia ja niihin liittyy veren happikyllästeisyyden pieneneminen. Hengityskatkoksen päättyessä potilas havahtuu hetkeksi muttei välttämättä tiedosta heräämistään. Eniten hengityskatkoja on kevyessä unessa sekä REM-unessa. Obstruktiivisessa uniapneassa hengitysliikkeet jatkuvat hengityskatkoksen aikana, toisin kuin sentraalisessa uniapneassa, jossa hengitysliikkeitä ei havaita. (Saaresranta ja Polo 2013.) Tämä kirjallisuuskatsaus käsittelee obstruktiivista uniapneaa ja tästä eteenpäin viittaa kyseiseen unihäiriöön pelkällä termillä "uniapnea".

American Academy of Sleep Medicine (AASM) on määritellyt diagnostiset kriteerit (ICSD-3) obstruktiiviselle uniapnealle:

- A. Vähintään yksi seuraavista: potilas valittaa uneliaisuudesta, virkistämättömästä unesta, uupumuksesta tai unettomuudesta, herää tukehtumisen tunteeseen tai haukkoo henkeään, puoliso raportoi kuorsauksesta tai unenaikaisista hengityskatkoista tai potilaalla on todettu verenpainetauti, mielialahäiriö,

kognitiivinen toimintahäiriö, sepelvaltimotauti, aivotapahtuma, sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä tai tyypin 2 diabetes

- B. Unirekisteröinnissä todetaan vähintään viisi obstruktiivista hengitystapahtumaa tunnissa ($RDI \geq 5/h$)
- C. Unirekisteröinnissä todetaan vähintään 15 obstruktiivista hengitystapahtumaa tunnissa ($RDI \geq 15/h$)

Obstruktiivisen uniapnean diagnoosi voidaan asettaa aikuiselle, jos kriteerit A ja B täyttyvät. Myös pelkkä kriteeri C yksinään riittää diagnoosiin. (American Academy of Sleep Medicine 2014.)

Monet uniapneasta kärsivät potilaat kuorsaavat tai heillä saattaa olla kokemuksia tukehtumisen tunteeseen heräämisestä. Potilas ei välttämättä itse tiedosta hengityskatkoja, joten monesti niistä raportoi potilaan puoliso. Aamulla potilas saattaa tuntea itsensä väsyneeksi tai kärsiä aamupäänsärystä. Voimakas päiväväsymys ja poikkeava uneliaisuus ovat keskeisiä uniapnean oireita mutta potilaat voivat sen sijaan valittaa myös unettomuutta. Muita oireita ovat muun muassa yöhikoilu, suun kuivuminen, närästys, lisääntynyt yöllinen virtsaamistarve, impotenssi sekä muistin, keskittymisen ja mielialan ongelmat. (Uniapnea. Käypä hoito -suositus 2010.)

Uniapnean vaikeusaste määritellään apnea-hypopnea-indeksin (AHI), uneliaisuuden ja happikyllästeisyyden perusteella. AHI kuvaa apneoiden ja hypopneoiden keskimääräistä esiintyvyyttä tuntia kohden. Mitä suurempi AHI, mitä pienempi valtimoveren happikyllästeisyys ja mitä enemmän päiväaikaista uneliaisuutta potilaalla on, sitä vaikeampaa uniapneaa hän sairastaa. (Uniapnea. Käypä hoito -suositus 2010.) Toinen tutkimuksissa käytetty hengityskatkojen mittari on ”respiratory disturbance index” (RDI), joka ottaa huomioon apneoiden ja hypopneoiden lisäksi RERA:t keskimäärin tuntia kohden (Bäck ja Bachour 2013).

On arvioitu, että vähintään 4 % työikäisistä miehistä ja 2 % naisista sairastaa obstruktiivista uniapneaa (Young ym. 1993). Suomessa tämä tarkoittaa ainakin 150 000 ihmistä (Kansallinen uniapneaohjelma 2002–2012. Sosiaali- ja terveysministeriö 2002). On kuitenkin todennäköistä, että potilaita on tätäkin enemmän ja että sairaus on alidiagnosoitu. Uudempien tutkimusten mukaan uniapnea on selvästi yleistynyt muun muassa lihavuuden yleistymisen myötä (Peppard ym. 2013). Uniapneaa on pidetty

enemmän miesten ongelmana, mutta viime vuosina on huomattu, että erityisesti vaihdevuosien jälkeen sukupuolierot taudin vallitsevuudessa kapenevat (Bixler ym. 2001).

Hoitamattomalla uniapnealla voi olla vakavia terveydellisiä seurauksia.

Uniapneapotilailla on suurentunut riski sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin, kuten verenpainetautiin (Peppard ym. 2000) ja sepelvaltimotautiin (Peker ym. 2006) sekä suurempi aivoinfarktin riski (Yaggi ym. 2005). Lisäksi riski sairastua tyyppin 2 diabetekseen saattaa olla lisääntynyt (Tuomilehto ym. 2008). Selittäviksi tekijöiksi on ehdotettu sympaattisen hermoston liikatoimintaa, verisuonten seinämien toimintahäiriötä, inflammaatiota sekä hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin kautta välittyviä hormoniitoiminnan muutoksia (Polotsky ym. 2011, Somers ja Javaheri 2011). Myös psykiatrisia sairauksia, kuten masennusta ja ahdistuneisuutta, esiintyy uniapneapotilailla yleisesti (Sharafkhaneh ym. 2005).

1.3 Uniapnean hoito

Elämäntapavalinnoilla voidaan vaikuttaa uniapneaan. Ylipaino on uniapnealle altistava tekijä, joten painonhallinta ja ylipainoisilla potilailla laihduttaminen on hoidon perusta. Laihduttaminen voi myös parantaa lievän uniapnean täysin. Tupakoinnin välttäminen auttaa ehkäisemään hengitysteiden limakalvoturvotusta, joka voi vaikuttaa hengitysteiden ahtautumiseen. Myös alkoholin nauttiminen ennen nukkumaanmenoa sekä bentsodiatsepiinit voivat pahentaa uniapneaa, joten niitä on suositeltavaa välttää. (Uniapnea. Käypä hoito -suositus 2010.)

Lievässä ja asentoriippuvaisessa uniapneassa asentohoito eli selinmakuun estäminen voi olla riittävä hoito. Hoito toteutetaan kiinnittämällä potilaan yöpaitaan selkäpuolelle kova pallo. Pallo estää potilasta nukkumasta selällään, jolloin hengitysteiden tukkeutuminen on epätodennäköisempää. (Uniapnea. Käypä hoito -suositus 2010.)
Kaupallisesti on saatavilla selinmakuuta ehkäisevä uniapneavyö.

Naamarin kautta annettava ylipainehengityshoito eli CPAP-hoito (continuous positive airway pressure) on keskivaikean ja vaikean uniapnean ensisijainen hoitomuoto. Laitteen muodostama jatkuva ylipaine pitää ylähengitystiet avonaisena unen aikana.

Mitä enemmän CPAP-laitetta käytetään, sitä parempi hyöty siitä saadaan. Yleensä CPAP-laitetta suositellaan käytettäväksi vähintään neljä tuntia yössä. (Uniapnea. Käypä hoito -suositus 2010.) Huono hoitomyöntyvyys on hoitavalle lääkärille haaste, sillä monista myönteisistä vaikutuksistaan huolimatta jopa 46–83 % potilaista ei sitoudu riittävästi CPAP-hoitoon (Weaver ja Grunstein 2008). Turun yliopistollisen keskussairaalan keuhkosairauksien klinikassa pitkäaikainen hoitoon sitoutuminen on lähes 70 % (Saaresranta, suullinen tiedonanto). Joidenkin tutkimusten mukaan uniapneapotilaalla esiintyvä samanaikainen unettomuus voi heikentää sitoutumista CPAP-hoitoon (Wickwire ym. 2010, Pieh ym. 2013).

Normaalipainoisilla tai vain lievästi ylipainoisilla hammaslääkärin valmistama uniapneakisko voi olla avuksi lievässä uniapneassa. Uniapneakisko vetää alaleukaa eteenpäin, jolloin nieluun saadaan lisää tilaa. Tietyissä tapauksissa leukoja voidaan siirtää myös kirurgisesti pysyvästi eteenpäin saman vaikutuksen aikaansaamiseksi. Ylähengitysteitä voidaan muokata myös radiotaajuuskirurgian (RFA) tai laserin avulla. Tällöin tavoitteena on tilan luominen ylähengitysteihin muokkaamalla pehmeää suulakea, kitakielekettä, nielurisoja ja nenäkuorikoita. Jos potilaan painoindeksi on yli 35 kg/m², voidaan harkita lihavuusleikkausta. Sen seurauksena uniapneakin lievittyy, mutta usein tarvitaan silti muutakin hoitoa uniapneaan. (Uniapnea. Käypä hoito -suositus 2010.)

1.4 Unettomuus

Unettomuudella eli insomnialla tarkoitetaan nukahtamisvaikeutta, vaikeutta pysyä unessa, liian varhaista heräämistä tai huonoa unen laatua. Unettomuushäiriöön liittyy lisäksi päiväaikaisen toimintakyvyn heikentyminen. (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015.)

Uudet ICSD-3 -luokittelun mukaiset kriteerit krooniselle unettomuudelle:

- A. Potilas valittaa vähintään yhdestä seuraavista: vaikeus nukahtaa, unen ylläpitämisen vaikeus, herääminen liian varhain aamulla
- B. Vähintään yksi seuraavista univaikeuden seurauksena: uupumus, keskittymiskyvyn tai muistin heikkeneminen, huono suoriutuminen töissä, koulussa tai sosiaalisissa tilanteissa, ärtyneisyys, päiväväsytys, käytösongelmat

- (esim. aggressiivisuus, yliaktiivisuus) motivaation tai energian vähentyminen, onnettomuusalttius, tyytymättömyys ja huoli unesta
- C. Univaikeus ei voi selittyä pelkästään riittämättömällä mahdollisuudella nukkua tai huonoilla nukkumisolosuhteilla (esim. makuuhuoneen väärä lämpötila tai melu)
 - D. Univaikeus seurauksineen esiintyy vähintään kolme kertaa viikossa
 - E. Univaikeus on kestänyt vähintään kolme kuukautta
 - F. Mikään muu unihäiriö ei selitä univaikeutta

Kroonisen unettomuuden diagnoosi voidaan asettaa, jos kriteerit A-F täyttyvät. (American Academy of Sleep Medicine 2014.) Useimmiten diagnoosiin päästään kattavalla haastattelulla, kliinisellä tutkimuksella ja nukkumispäiväkirjan avulla (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015).

Unettomuus voi liittyä elimelliseen sairauteen, esimerkiksi kilpirauhasen liikatoimintaan, mielenterveyshäiriöön tai toiseen unihäiriöön. Myös elämäntavat kuten kahvin ja lääkkeiden käyttö sekä vuorotyö voivat näkyä unen häiriöinä. (Hublin 2013.)

Unettomuus voidaan luokitella kestopensa perusteella. Tilapäinen unettomuus kestää alle kuukauden. Lyhytkestoisella unettomuudella tarkoitetaan 1–3 kuukautta kestävä univaikeutta. Mikäli unettomuus kestää yli kolme kuukautta, puhutaan pitkäkestoisesta unettomuudesta. (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015.)

Unettomuus on kaikista unihäiriöistä yleisin, ja tutkimuksen mukaan ajoittaisia unettomuusoireita raportoi kolmasosa aikuisväestöstä (Kronholm ym. 2008). Aikuisväestöstä lähes 12 % kärsii kroonisesta unettomuudesta ja sen yleisyys vanhemmissa ikäluokissa on vielä tätäkin suurempi (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015). Naisilla unettomuus on yleisempää kuin miehillä (Partonen ja Lauerma 2014). Tämä ero nähdään jo nuorten kohdalla, sillä tytöt raportoivat enemmän huonoa nukkumista kuin pojat (Kronholm ym. 2015).

Krooninen unettomuus alkaa usein stressaavassa elämäntilanteessa, johon reagoidaan unettomuudella. Jos tilannetta ei saada korjattua, unettomuus voi pitkittyä. Unettomat ovat jatkuvasti ylivireässä tilassa, jolloin ongelmat tulevat iltaisin mieleen, eikä niiden aiheuttaman huolen vuoksi saada levähtyä. Yleensä myös huoli nukkumattomuudesta

lisää ahdistusta ja vaikeuttaa entisestään tilanteesta toipumista. (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015.) Univaje altistaa kognitiivisten toimintojen häiriöille ja on liikenneonnettomuuksien riskitekijä (Härmä ja Sallinen 2000). Vähäinen yöuni on yhdistetty myös lihavuuteen, sillä univaje vaikuttaa elimistön hormoniaineenvaihduntaan (Partonen 2008). Tiedetään myös, että lyhytunisuus ja unilääkkeiden runsas käyttö ovat yhteydessä kuolleisuuteen (Hublin ym. 2007).

1.5 Unettomuuden hoito

Mikäli unettomuuden aiheuttajana on jokin toinen sairaus, on sen hoitaminen olennaista. Joskus unettomuus liittyy pelkästään elintapoihin, jolloin niiden korjaaminen on ensisijaista. Pyrkimystä säännöllisiin iltarutiineihin ja unta häiritsevien tekijöiden poistamista kutsutaan unihuolloksi. Kofeiinipitoisten juomien ja liian raskaan liikunnan välttäminen myöhään illalla, hiljainen ja lämpötilaltaan sopiva makuuhuone sekä mukava patja ovat esimerkkejä unihuollon toimenpiteistä. Unettomuudesta kärsivän tulisi myös rajoittaa sängyssä oleilua eli viettää siellä vain nukkumiseen kuluva aika ja nousta ylös, mikäli unen saaminen pitkittyy. Tällä vältetään tilannetta, jossa sänky aiheuttaa kielteisen mielikuvan ja yhdistetään valvomiseen. Erilaisista rentoutustekniikoista, kuten hengitysharjoituksista, voi myös olla apua. (Kajaste 2015.)

Kognitiivisia menetelmiä pidetään ensisijaisina hoitoina pitkäaikaisessa unettomuudessa, sillä niillä pyritään vaikuttamaan unettomuutta ylläpitäviin tekijöihin, kuten huoliin ja psyykkiseen ylivireyteen (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015). Niiden avulla tutkitaan potilaan tapaa käsitellä huoliaan ja sitä, miten nämä epäedulliset ajatus- ja toimintamallit vaikuttavat unenlaatuun. Potilaalle annetaan vaihtoehtoisia toimintatapoja ja ajatusmalleja, joiden avulla hän voi työstää ongelmiaan jo ennen nukkumaanmenoa. (Kajaste 2015.)

Unilääkkeitä pyritään mielellään käyttämään lyhytaikaisesti. Osalle potilaista jatkuva lääkitys on kuitenkin tarpeen riittävän unen turvaamiseksi. (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015.) Joidenkin unilääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien kohdalla riskinä on riippuvuuden kehittyminen säännöllisessä käytössä. Riippuvuus voi olla luonteeltaan psyykkinen tai fyysinen. Unilääkkeen käyttö on hyvä lopettaa asteittain, ettei vieroitusoireena synny ns. rebound-unettomuutta. (Syvälahti ja Hietala 2012.)

Bentsodiatsepiinit sitoutuvat aivoissa GABA-reseptorikompleksiin. Ne lievittävät ahdistusta, rauhoittavat, estävät kouristuksia ja lamaavat poikkijuovaisen lihaksen toimintaa. (Syvälahti ja Hietala 2012.) Unilääkkeiksi sopivia johdoksia on monia, esimerkiksi tematsepaami, oksatsepaami ja midatsolaami (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015). Tsopikloni, tsaleploni ja tsolpideemi sitoutuvat samaan reseptorikompleksiin, mutta niiden vaikutus kohdistuu selektiivisemmin tiettyyn reseptorialatyyppeihin, minkä vuoksi niiden vaikutus on pääasiassa rauhoittava (Syvälahti ja Hietala 2012).

Melatoniini on käpylisäkkeen tuottama hormoni, jonka reseptoreita on muun muassa hypothalamuksessa vuorokausirytmää säätelevässä suprakiasmaattisessa tumakkeessa (Syvälahti ja Hietala 2012). Melatoniini helpottaa nukahtamista ja sitä voidaan käyttää unettomuuden hoidossa (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015). Ramelteoni on melatoniinireseptorin agonisti, jota käytetään Yhdysvalloissa unettomuuden hoidossa. Valmistetta ei ole saatavilla Suomessa. (Syvälahti ja Hietala 2012.)

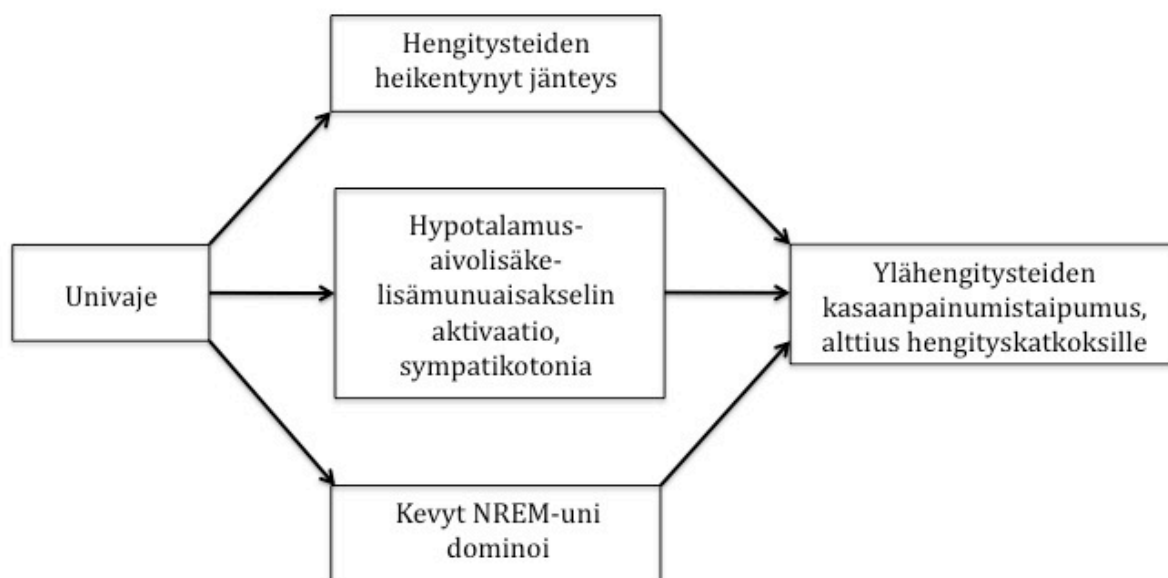
Joillakin masennuslääkkeillä kuten mirtatsapiinilla on sedatoivia ominaisuuksia, minkä vuoksi niitä voidaan käyttää pieninä annoksina unettomuudesta kärsivillä potilailla (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015). Myös ensimmäisen polven antihistamiinit ovat väsyttäviä (Syvälahti ja Hietala 2012). Niitä ei kuitenkaan suositella unettomuuden pitkäaikaiseen hoitoon haittavaikutusten vuoksi (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015). Tietyissä tilanteissa saatetaan univaikeuksista kärsiville potilailla käyttää antipsykootteja kuten ketiapiinia, vaikka unettomuus ei ole niiden virallinen käyttöaihe (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015)

1.6 Uniapnean ja unettomuuden yhteys

On esitetty erilaisia teorioita siitä, miten uniapnea ja unettomuus voisivat liittyä toisiinsa, mutta yhteys on vielä epäselvä. Yhden teorian mukaan kevyimmän unen aikana toistuvat hengityskatkot herättävät potilaan tämän tästä, jolloin potilaalle saattaa syntyä vaikutelma siitä, ettei hän olisi nukkunut ollenkaan. Oireena potilas saattaa valittaa nukahtamisvaikeutta tai unen ylläpitämisen vaikeutta. (Björnsdóttir ym. 2012.) Myös psykologisilla tekijöillä on merkitystä, sillä jatkuva heräily hengityskatkojen

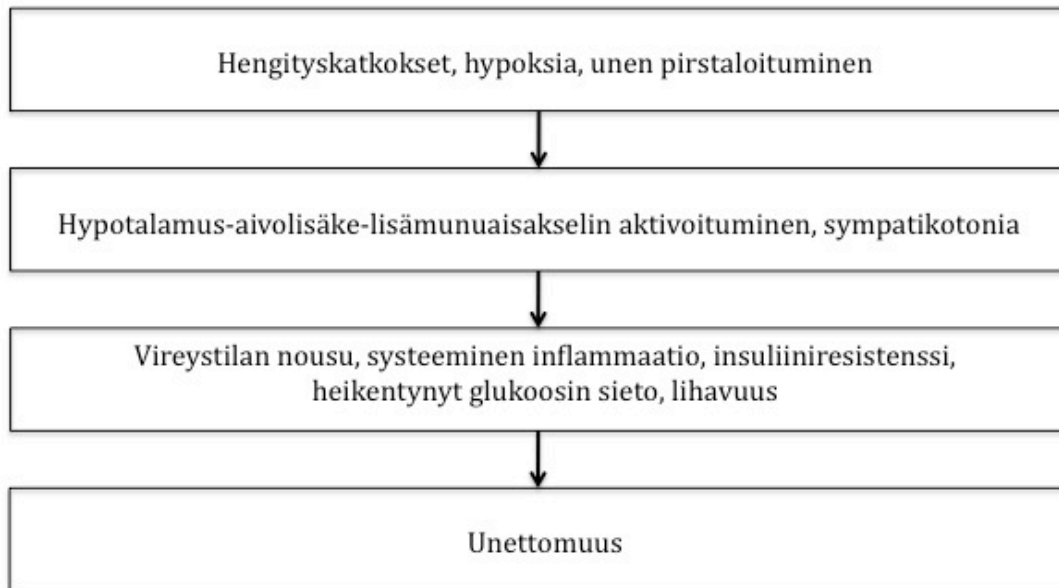
vuoksi johtaa huoleen ja turhautumiseen, jolloin unettomuus voi pahentua (Krell ja Kapur 2005, Yang ym. 2011, Lichstein ym. 2013). On esitetty, että nukahtamisvaikeuksista kärsivät uniapneapotilaat olisivat samanlaisessa fysiologisessa ylivireystilassa kuin kroonisesta unettomuudesta kärsivät ja että tämä ylivireystila olisi seurausta unenaikaisesta hengitysteiden tukkeutumisesta (Chung 2005, Gold ym. 2008).

Toisen teorian mukaan potilas, joka kärsii unen ylläpitämisen vaikeudesta ”altistuu” enemmän kevyelle unelle, jolloin hengityskatkojen todennäköisyys on suurempi kuin syvemmissä unen vaiheissa (Krakow ym. 2001b). Unen pirstaloitumisen ja univajeen on havaittu lisäävän ylähengitysteiden kasaanpainumistaipumusta (Sériès ym. 1994). Tätä kautta unettomuus voisi altistaa hengityskatkoksi. Mekanismeja, joilla unettomuus voi johtaa uniapneaan, on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2. Mekanismeja, joilla unettomuus voi johtaa uniapneaan.

Benetó ym. (2009) esitti kirjallisuuskatsauksessaan mallin, jonka mukaan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli ja aineenvaihdunnan häiriöt yhdistävät näitä kahta unihäiriötä. Uniapneapotilaalla toistuvat hengityskatkokset, jaksoittainen hypoksia ja unen pirstaloituminen aktivoivat hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselia (HPA-akseli) sekä lisäävät sympaattisen hermoston aktiivisuutta. Sympatikotonia aiheuttaa vireystilan nousun, ja ylivireystila puolestaan altistaa krooniselle unettomuudelle. HPA-akselin aktivaation seurauksena elimistön glukoositasapainon säätely muuttuu, mikä näkyy lihomisena ja insuliiniresistenssinä. Samaan aikaan elimistössä syntyy systeeminen tulehdustila. Tapahtumaketju on esitetty kuvassa 3.



Kuva 3. Mekanismeja, joilla uniapnea voi johtaa unettomuuteen.

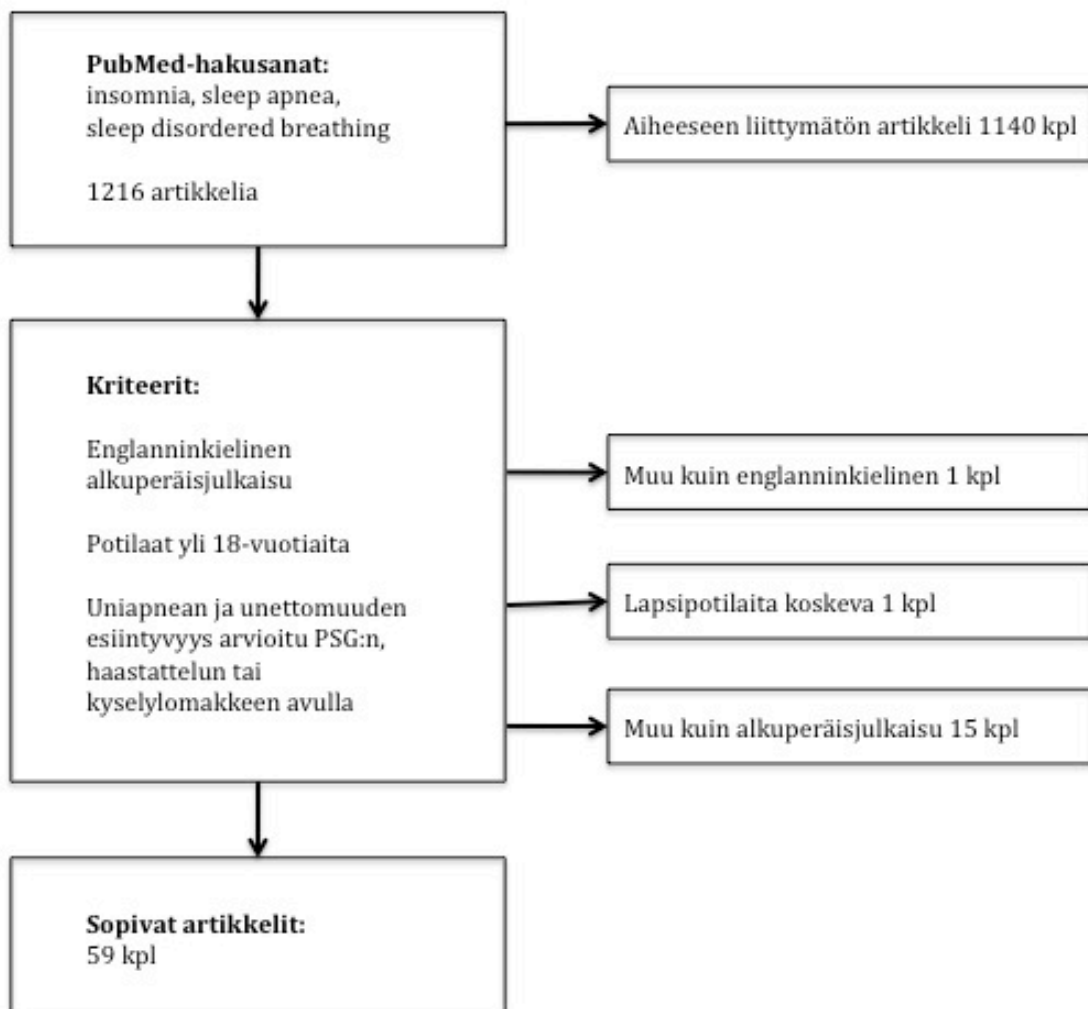
Toisaalta myös unettomalla potilaalla univaje voi vaikuttaa glukoosiaineenvaihduntaan ja aktivoida HPA-akselia. Näiden seurauksena saattaa olla lihominen, joka on merkittävä uniapnealle altistava tekijä. (Benetó ym. 2009.) Eläinmallissa on todettu, että tyypin 2 diabetes lisää hengityskatkoja rotilla (Ramadan ym. 2006). Edellä mainitussa katsausartikkelissa ehdotettiin, että tulevaisuudessa tulisi selvittää, voiko insuliiniresistenssi heikentää hengityksen säätelyä ihmisellä niin paljon, että se aiheuttaisi hengityskatkoja.

2 MENETELMÄT

Kirjallisuuskatsausta varten tein PubMed-tietokannasta systemaattisen haun hakusanoilla insomnia, sleep apnea sekä sleep disordered breathing. Tarkasteltavaksi hyväksyttiin englanninkieliset alkuperäisjulkaisut, jotka koskivat aikuispotilaita (yli 18-vuotiaita). Lisäksi jommankumman seuraavista kriteereistä tuli täyttyä:

- 1) Unettomuuden esiintyvyys arvioitiin unipolygrafian (polysomnography, PSG), haastattelun tai kyselylomakkeen avulla potilailta, joilla oli diagnosoitu uniapnea unirekisteröinnillä tai kyselylomakkeilla.
- 2) Uniapnean esiintyvyys arvioitiin unirekisteröinnillä tai kyselylomakkeella potilailta, joilla oli diagnosoitu unettomuus unipolygrafialla, haastattelulla tai kyselylomakkeilla.

Ensimmäinen haku tehtiin käyttäen PubMedin omia suodattimia rajaamaan hakua kielen, potilaiden iän ja julkaisutyyppin mukaan. Näin löytyi kuitenkin vain 83 artikkelia ja moni valintakriteerit täyttänyt artikkeli jäi löytymättä. Tämä johtunee siitä, että kaikkiin artikkeleihin ei ole liitetty suodatinten käyttämiä tietoja, jolloin ne jäävät löytymättä hakiessa suodatinten kanssa. Toisessa haussa ei käytetty mitään suodattimia rajaamaan hakua. Näin löytyi lopulta 1216 mahdollista artikkelia, joista etsittiin aiheeseen liittyvät (kuva 4).



Kuva 4. Artikkelien hakuprosessi vuokaaviona.

Myös sellaiset tutkimukset, joissa unihäiriöiden yhteisesiintyvyys ei ollut pääasiallisena tutkimuksen kohteena vaan tuli sivulöydöksenä esiin, otettiin mukaan, jos ne täyttivät hyväksymiskriteerit.

Jäljelle jäi 59 kaikki kriteerit täyttävää artikkelia, jotka otettiin huomioon kirjallisuuskatsausta tehdessä. Uniapneapotilaiden unettomuutta käsitteli 31 tutkimusta ja unettomuuspotilaiden uniapneaa 24 tutkimusta. Neljä artikkelia sopi kumpaankin kategoriaan, sillä niissä oli tarkasteltu yhteisesiintyvyyden yleisyyttä yleisesti. Tutustuin myös niiden kirjallisuusluetteluihin mutta näin ei löytynyt lisää kriteerit täyttäviä artikkeleja. Kirjallisuuskatsaukseni perustuu näihin PubMedissa 10.12.2014 mennessä lehtiartikkelina tai pelkästään sähköisesti julkaistuun 59 artikkeliin.

Vaikka kirjallisuuskatsauksen varsinaisena tavoitteena oli selvittää uniapnean ja unettomuuden yhteisesiintyvyyden yleisyys, halusin selvittää myös uniapnean ja unettomuuden hoitojen vaikutusta molempiin unihäiriöihin. Tätä varten tutustuin löytämieni artikkelien lähdeluetteloissa mainittuihin tutkimuksiin, jotka käsittelivät hoitojen vaikutusta. Hoitojen vaikutuksia selvittäneitä tutkimuksia löytyi lopulta 22 kappaletta.

3 TULOKSET

3.1 Unettomuuden yleisyys uniapneapotilailla

Tutkimusten perusteella unettomuus on uniapneapotilailla erittäin yleistä, sillä tutkimuksesta riippuen unettomuuden esiintyvyydeksi arvioitiin 5–92 % (Taulukko 1, liite 1). Osa tutkimuksista eritteli myös unettomuuden alatyyppeiden esiintyvyyttä. Yleisintä oli unen ylläpitämisen vaikeus, jota raportoi 13,1–73,9 % tutkituista. Nukahtamisvaikeuden yleisyys oli 5,7–36,4 % ja liian varhaista heräämistä puolestaan koki 11,8–31,2 % potilaista. (Taulukko 1, liite 1.) Uniapneapotilaat saattoivat myös kärsiä useammasta eri unettomuuden alatyypistä samanaikaisesti (Björnsdóttir ym. 2012, Björnsdóttir ym. 2013).

Naisilla unettomuus on yleisempää kuin miehillä, ja tämä sukupuoliero havaittiin myös uniapneapotilailla (Krell ja Kapur 2005, Shepertycky ym. 2005, Alotair ja Bahammam 2008, Björnsdóttir ym. 2012, Vozoris 2012, Luyster ym. 2014). Unettomuuden alatyypeistä erityisesti nukahtamisvaikeus oli naisilla yleistä (Subramanian ym. 2011, Björnsdóttir ym. 2012, Björnsdóttir ym. 2013). Toisaalta oli myös tutkimuksia, joissa

unettomuus oli yhtä yleistä naisilla ja miehillä (Glidewell ym. 2014, Hesselbacher ym. 2014, Lee ym. 2014).

Useimmissa tutkimuksissa uniapnean vaikeusasteella ei ollut yhteyttä unettomuusoireisiin (Krell ja Kapur 2005, Hagen ym. 2009, Wickwire ym. 2010, Björnsdóttir ym. 2012, Broström 2012, Nguyễn ym. 2013, Glidewell ym. 2014, Lee ym. 2014). Kuitenkin kahdessa tutkimuksessa todettiin, että nukahtamisvaikeutta esiintyi erityisesti lievää uniapneaa sairastavilla (Chung 2005, Gold ym. 2008).

Unettomien uniapneapotilaiden elämänlaatu oli heikompi kuin pelkkää uniapneaa sairastavilla (Björnsdóttir ym. 2012, Lee ym. 2014, Björnsdóttir ym. 2015). Lisäksi heillä raportoitiin esiintyvän todennäköisemmin psyykkisiä oireita kuten masennusta ja stressiä (Krakow ym. 2001b, Smith ym. 2004, Krell ja Kapur 2005, Hagen ym. 2009, Lichstein ym. 2013, Mysliwiec ym. 2013, Glidewell ym. 2014, Luyster ym. 2014, McCrae ym. 2014) ja he käyttivät enemmän unilääkkeitä (Krakow ym. 2001b, Nguyễn ym. 2010, Nguyễn ym. 2013). Muutamassa tutkimuksessa molempia unihäiriöitä sairastavilla oli enemmän liitännäissairauksia kuin pelkkää uniapneaa sairastavilla (Sivertsen ym. 2013, Bjorvatn ym. 2014, Glidewell ym. 2014) mutta toisaalta samanaikainen unettomuus ei lisännyt uniapneaa sairastavien sydän- ja verisuonitautien riskiä (Vozoris 2012, Luyster ym. 2014).

3.2 Uniapnean yleisyys unettomuuspotilailla

Uniapnean yleisyys unettomuudesta kärsivillä potilailla oli kirjallisuuskatsauksen perusteella 2,3–77,6 % (Taulukko 2, liite 2). Erityisen yleistä uniapnea oli pitkäaikaisesta unettomuudesta kärsivillä potilailla, jotka eivät saaneet apua unilääkkeistä (Krakow ym. 2010a, Krakow ym. 2010b, Krakow ym. 2014).

Samanaikaisesta unettomuudesta ja uniapneasta kärsivillä potilailla oli korkeampi painoindeksi kuin pelkkää unettomuutta sairastavilla (Krakow ym. 2000, Gooneratne ym. 2006, Krakow ym. 2010a, Crönlein ym. 2012, Kinugawa ym. 2012, Sivertsen ym. 2013) ja he olivat todennäköisemmin miehiä (Stone ym. 1994, Lichstein ym. 1999, Krakow ym. 2010a). Postmenopausaalisilla unettomuudesta kärsivillä naisilla

uniapneaa esiintyi enemmän kuin naisväestössä keskimäärin (Hachul de Campos ym. 2006).

Unettomuuden vaikeusasteen ja uniapnean yhteydestä oli ristiriitaisia tuloksia. Eräässä tutkimuksessa unettomuuden ja uniapnean vaikeusasteilla ei ollut yhteyttä, vaan vaikeampi uniapnea oli yhteydessä korkeaan ikään, ylipainoon ja miessukupuoleen (Ong ym. 2009). Myöskään unettomuuden alatyypeillä ei havaittu yhteyttä uniapneaan (Kinugawa ym. 2012, Fung ym. 2013). Yhdessä tutkimuksessa puolestaan uniapneapotilailla oli lievempiä unettomuusoireita kuin pelkästä unettomuudesta kärsivillä (Krakow ym. 2010a). Toisessa tutkimuksessa puolestaan suuri uniapnean oireiden määrä oli yhteydessä suurempaan unettomuusoireiden määrään (Krakow ym. 2013).

Unettomuuden ja uniapnean yhteisesiintyvyyden vaikutus toimintakykyyn on epäselvä. Yhdessä tutkimuksessa päiväaikainen toimintakyky oli huonompi ja psykomotoriset reaktioajat pidemmät kuin terveillä verrokeilla (Gooneratne ym. 2006). Toisessa tutkimuksessa uniapneaa sairastavien unettomuuspotilaiden kognitiivinen suoriutuminen oli samalla tasolla pelkästä unettomuudesta kärsivien kanssa ja vain minimaalisesti heikentynyt verrattuna iänmukaisiin terveisiin verrokkeihin (Stone ym. 1994).

3.3 Unilääkkeiden vaikutus hengitykseen uniapneaa sairastavilla

Perinteisistä bentsodiatsepiineistä triatsolaamia, nitratsepaamia ja tematsepaamia on tutkittu uniapneapotilailla. Triatsolaami ei lisännyt hengityskatkosten keskimääräistä esiintyvyyttä. Hengityskatkosten pituus kuitenkin lisääntyi ja happikyllästeisyys oli huonompi verrattuna lumelääkettä saaneisiin. (Berry ym. 1995.) Lievää tai keskivaikeaa uniapneaa sairastavilla nitratsepaami ei lisännyt hengityskatkojen määrää tai vähentänyt valtimoveren happikyllästeisyyttä verrattuna lumelääkkeeseen (Höijer ym. 1994). Tematsepaami ei näyttänyt pahentavan lievää uniapneaa (Camacho ja Morin 1995). Tematsepaamin vaikutuksia lievään ja keskivaikeaan uniapneaan on selvitetty myös uudemmassa tutkimuksessa. Tutkimuksen perusteella tematsepaami heikensi eniten hengitystä niillä, joiden keskushermoston kemosensitiivisyys oli korkeampi.

Tutkimukseen osallistuneiden välillä oli suurta yksilöllistä vaihtelua lääkevasteessa muun muassa happikyllästeisyyden suhteen. (Wang ym. 2011.)

Uudemmissa bentsodiatsepiini johdoksista eniten oli tutkittu tsolpideemia ja estsopiklonia. Eräässä tutkimuksessa tsolpideemia verrattiin fluratsepaamiin ja lumelääkkeeseen. Molemmat unilääkkeet lisäsivät unen määrää yön aikana eikä kumpikaan lisännyt hengityskatkoja. Tsolpideemi aiheutti kuitenkin suuremman veren happikyllästeisyyden laskun kuin muut valmisteet, joten tutkimusryhmä ei suositellut sitä käytettäväksi uniapneapotilailla. (Cirignotta ym. 1988.) Tsolpideemi oli turvallinen vaikeaa uniapneaa sairastavilla, kun heillä oli CPAP-laite käytössä. Nukahtamisviive lyheni mutta apnea-hypopnea-indeksissä tai happikyllästeisyydessä ei ollut eroa lumelääkkeeseen verrattuna. (Berry ja Patel 2006.) Tsolpideemi myös paransi unirekisteröintien laatua vaikuttamatta hengityskatkojen määrään (Lettieri ym. 2005).

Estsopikloni ei lisännyt hengityskatkojen määrää tai kestoja eikä heikentänyt happikyllästeisyyttä korkeintaan keskivaikeaa uniapneaa sairastavilla, joilla ei ollut CPAP-laitetta käytössä. Unen katkonaisuus sen sijaan väheni lumelääkkeeseen verrattuna. (Rosenberg ym. 2007.) Toisessa tutkimuksessa estsopikloni jopa pienensi apnea-hypopnea-indeksiä verrattuna lumelääkkeeseen. Lääke ei pidentänyt hengityskatkojen kestoja tai vaikuttanut happikyllästeisyyteen. Artikkelissa esiteltiin teoria, jonka mukaan estsopikloni voi olla hyödyllinen niillä uniapneapotilailla, joilla on matala havahtumiskynnys. Unilääke nostaa havahtumiskynnystä, jolloin saavutetaan helpommin hengityksen kannalta vakaampi N2-univaihe ja ylähengitysteiden laajentajalihakset ehtivät aktivoitua kunnolla, minkä seurauksena hengityskatkot vähenevät. (Eckert ym. 2011.)

Tsaleplonin vaikutusta oli tutkittu yhdessä uniapneapotilaita käsittäneessä tutkimuksessa. Tsaleploni todettiin turvalliseksi CPAP-laitetta käyttäville, sillä lääke ei heikentänyt happikyllästeisyyttä tai lisännyt hengityskatkoja (Coyle ym. 2005).

Lettieri työtovereineen (2009) tutki estsopiklonin vaikutusta CPAP-hoitoa aloittavien uniapneapotilaiden titrausyöhön ja lyhyen aikavälin hoitoon sitoutumiseen. Estsopiklonia saaneet nukkuivat pidempään ja heräilivät yön aikana vähemmän kuin lumelääkettä saaneet. Unilääkettä saaneet käyttivät CPAP-laitetta 4–6 viikon jälkeen

useampina öinä ja pidempään ja heidät luokiteltiin useammin hyvin hoitoon sitoutuneiksi. (Lettieri ym. 2009).

Melatoniinireseptoriagonisti ramelteonin vaikutusta uniapneaan oli selvitetty kahdessa tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa verrattiin ramelteonin ja lumelääkkeen vaikutusta lievää tai keskivaikeaa uniapneaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut CPAP-laitetta tai uniapneakiskoa käytössä. Verrattuna lumelääkkeeseen ramelteoni ei vaikuttanut hengityskatkojen määrään, happikyllästeisyyteen, nukahtamisviiveeseen tai unen kokonaispituuteen. Lääkkeellä ei havaittu vaikutusta keskittymiskykyyn seuraavana päivänä. Päätelmänä oli, ettei ramelteoni pahentanut uniapneaa. (Kryger ym. 2007.) Toisessa tutkimuksessa ramelteoni lyhensi objektiivista nukahtamisviivettä enemmän kuin lumelääke mutta subjektiivisessa nukahtamisviiveessä ei havaittu eroa. Uniapnea ei pahentunut apnea-hypopnea-indeksillä mitattuna. Potilaat aloittivat samalla itsesäätyvällä CPAP-laitteella hoidon uniapneaan eikä hoitoon sitoutumisessa havaittu eroja lumelääkkeen ja ramelteonin välillä. (Gooneratne ym. 2010.) Pelkän melatoniinin vaikutuksesta uniapneapotilaiden hengitykseen ei löytynyt yhtään tutkimusta PubMed-tietokannasta.

Mirtatsapiinia oli tutkittu uniapneapotilailla nimenomaan uniapnean lääkkeellisenä hoitona eikä unettomuuden hoitona. Taustalla oli ajatus siitä, että mirtatsapiini lisää serotoniinivaikutusta, joka puolestaan aktivoi ylähengitysteitä laajentavia lihaksia. Eräissä tutkimuksissa havaittiin, että mirtatsapiini pienensi apnea-hypopnea-indeksiä lumelääkkeeseen verrattuna. Lääkkeellä ei ollut vaikutusta happikyllästeisyyteen tai unen rakenteeseen. (Carley ym. 2007.) Toisessa tutkimuksessa päädyttiin kuitenkin siihen, ettei mirtatsapiinia voi suositella uniapnean hoitoon, sillä joillakin annoksilla uniapnea jopa paheni ja lisäksi haittana oli selkeä uupumus seuraavana päivänä sekä painon nousu lumelääkkeeseen verrattuna (Marshall ym. 2008).

3.4 Uniapnean hoitojen vaikutus unettomuuteen

Unettomat ihmiset voivat olla herkkiä ympäristön häiriötekijöille. Unettomuuden vaikutuksesta CPAP-hoitoon sitoutumiseen on kuitenkin ristiriitaisia tuloksia.

Unettomuusoireiden esiintyminen ei vaikuttanut CPAP-laitteen käyttöön 148 potilaalle

tehdyssä tutkimuksessa. Kyseisessä tutkimuksessa laitteen käytön lopettaneilla oli lievempi uniapnea kuin käyttöä jatkaneilla. (Nguyên ym. 2010.) Toisaalta joissakin tutkimuksissa unettomuus vähensi CPAP-laitteen käyttötunteja ja heikensi hoitoon sitoutumista (Wickwire ym. 2010, Pieh ym. 2013).

CPAP-laite on joissakin tutkimuksissa parantanut merkittävästi unta. Erilaisista hoitokokeiluista huonosti apua saaneista unettomista potilaista seulottiin uniapneaa sairastavat ja kokeiltiin, parantaako yksi yö CPAP-laitteen kanssa unta. Unipolygrafialla todettiin objektiivisesti potilaiden nukahtaneen nopeammin ja REM-unen lisääntyneen. Potilaista 84 % koki myös subjektiivisesti CPAP-laitteen parantaneen unenlaatua. (Krakow ym. 2004). Vastaavanlainen tulos raportoitiin myös toisessa uniapneapotilaita käsittäneessä tutkimuksessa, jossa yli puolella tutkituista unettomuusoireet helpottivat itsesäätyvällä CPAP-laitteella toteutetun hoidon myötä (Nguyên ym. 2013).

Eräs tutkimusryhmä selvitti uniapnean leikkaushoidon ja kognitiivisten menetelmien hyötyä potilailla, joilla oli sekä lievä uniapnea että unettomuus. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään, jotka saivat satunnaisesti ensin joko kognitiivista terapiaa unettomuuteen tai uniapnean korjaamiseen tähtäävää leikkaushoitoa. Leikkaushoito vaihteli potilaasta riippuen ja koostui esimerkiksi faryngoplastiasta tai nenäkuorikkojen radiotaajuuskirurgiasta. Lisäksi osalle potilaista kokeiltiin uniapneakiskoja. Kolmen kuukauden kuluttua hoitovaste arvioitiin ja potilaat saivat toista hoitoa. Kognitiivinen terapia pidensi unen kestoa ja lyhensi nukahtamisviivettä. Jos se oli ensimmäisenä annettu hoito, kaikki potilaat halusivat lisäksi kirurgisen hoidon. Kirurgia pidensi myös unen kestoa ja lisäksi se pienensi AHI- ja RDI-indeksejä sekä paransi happeutumista unen aikana. Viisi potilasta koki saaneensa riittävän avun jo pelkästä leikkaushoidosta. Tärkein havainto oli, että suurimmassa osassa tapauksia tarvittiin sekä uniapnean hoito että unettomuuden hoito, jotta potilaan uni normalistui. Tutkimusryhmä tuli siihen tulokseen, että parhaiden tulosten saavuttamiseksi uniapnean hoito olisi hyvä antaa ensin. (Guilleminault ym. 2008.)

Toisessa tutkimuksessa potilaita hoidettiin ensin kognitiivisilla menetelmillä ja sen jälkeen he aloittivat joko CPAP-hoidon, saivat uniapneakiskon tai heille tehtiin kirurgisia toimenpiteitä. Hoitojen teho arvioitiin kyselylomakkeiden avulla, joiden indekseissä näkyi selvä parannus unettomuusoireissa, unen laadussa ja toimintakyvyssä.

Kognitiivisen terapian jälkeen 47 % potilaista sai avun unettomuuteen ja molempien hoitojen jälkeen 88 % tuli oireettomaksi. Potilaat kokivat uniapnean hoidot hyödyllisiksi ja sitoutuivat hyvin hoitoon. (Krakow ym. 2004.)

4 POHDINTA

Unettomuudesta kärsii tutkimusten mukaan 5–92 % uniapneapotilaista (Taulukko 1, liite 1). Käypä hoito -suosituksessa (2015) arvioidaan kroonisen unettomuuden yleisyydeksi väestössä lähes 12 %, joten tutkimustulosten perusteella näyttäisi siltä, että uniapneapotilaat kärsivät unettomuusoireista selvästi muuta väestöä yleisemmin. Esiintyvyydslukujen laaja hajonta voi osaltaan johtua eri tutkimuksissa käytetyistä erilaisista unettomuuden määritelmistä. Osassa tutkimuksista potilas määriteltiin unettomaksi jopa yhden tai vain muutaman kysymyksen perusteella (Krakow ym. 2001b, Chung 2005, Hesselbacher ym. 2014), kun taas osassa käytettiin laajempaa kyselykaavaketta, kuten esimerkiksi validoitua Insomnia Severity Index -kyselyä (Smith ym. 2004, Hagen ym. 2009, Nguyên ym. 2010). Kaikissa tutkimuksissa ei myöskään kysytty univaikeuksien päiväaikaisista seurauksista (Gold ym. 2008, Billings ym. 2013), vaikka univaikeuden aiheuttama haitta toimintakyvylle kuuluu olennaisena osana ICSD-3-luokittelun mukaiseen unettomuusdiagnoosiin (American Academy of Sleep Medicine 2014). Osa tutkimuksista ei myöskään määritellyt, kuinka usein unettomuusoireita pitäisi olla ja miten pitkään (Subramanian ym. 2011, Hesselbacher ym. 2014), vaikka nämäkin on uusissa diagnoosikriteereissä määritetty (American Academy of Sleep Medicine 2014). On mahdollista, että osa potilaista on tutkimushetkellä kärsinyt tilapäisestä unettomuudesta, jolloin tutkimusten tarjoamat unettomuuden yleisyydsluvut ovat todellista suuremmat. On myös huomattava, että suurin osa kirjallisuuskatsauksessa mukana olleista artikkeleista on julkaistu ennen vuotta 2014 ja uusia unettomuuden diagnoosikriteereitä. Enemmistö tutkimuksista kuitenkin esitti unettomuuden yleisyydeksi uniapneapotilailla selvästi suurempia lukuja kuin mitä muussa väestössä tavataan, joten on todennäköistä, että määrittelyeroista huolimatta uniapneapotilaat kärsivät unettomuudesta muuta väestöä yleisemmin (Taulukko 1, liite 1).

Unettomuuden yleisin alatyypipi uniapneapotilailla oli unen ylläpitämisen vaikeus, jonka osuus oli 13,1–73,9 % (Taulukko 1, liite 1). Tulos on looginen, sillä uniapneapotilaat

heräilevät toistuvasti yön aikana hengityskatkojen vuoksi ja koska tämän vuoksi yönestä tulee katkonaista, voidaan toistuva heräily kokea unettomuutena. Nukahtamisvaikeutta ja liian varhaista heräämistä oli suunnilleen saman verran uniapneapotilailla (Taulukko 1, liite 1). Nukahtamisvaikeutta havaittiin muutamassa tutkimuksessa erityisesti lievistä uniapneasta kärsivillä (Chung 2005, Gold ym. 2008). On mahdollista, että lievää uniapneaa sairastavat eivät ole niin uneliaita kuin vakavampaa uniapneaa sairastavat, jolloin nukahtaminen ei ole heille yhtä helppoa. Vaihtoehtoisesti voidaan ajatella, että nämä potilaat kyllä nukahtavat hyvin, mutta hengityskatkojen vuoksi heräävät pian nukahtamisen jälkeen ja kokevat, etteivät ole nukkuneet ollenkaan.

Unettomuutta esiintyy yleisemmin naisilla, joten on luonnollista, että myös uniapneapotilaista naiset raportoivat unettomuusoireita miehiä useammin (Krell ja Kapur 2005, Shepertycky ym. 2005, Alotair ja Bahammam 2008, Björnsdóttir ym. 2012, Vozoris 2012, Luyster ym. 2014). Vaikka muutamassa tutkimuksessa sukupuolieroa ei havaittu (Glidewell ym. 2014, Hesselbacher ym. 2014, Lee ym. 2014), tutkimusryhmistä suurempi osa oli tullut siihen tulokseen, että naisilla unettomuus on yleisempää. Naisilla unettomuus esiintyi yleisimmin nukahtamisvaikeutena (Subramanian ym. 2011, Björnsdóttir ym. 2012, Björnsdóttir ym. 2013). On mahdollista, että kyseessä on todellinen ero sukupuolten välillä ja unettomuus vain sattuu olemaan naisilla yleisempi unihäiriö. Toisaalta taustalla voi olla muitakin seikkoja, esimerkiksi tutkimuksissa naiset ovat voineet herkemmin raportoida unettomuusoireista, mikäli he ovat kokeneet unettomuuden suurempana subjektiivisena haittana kuin miehet.

Tutkimuksissa oli saatu hieman toisistaan poikkeavia tuloksia uniapnean vaikeusasteen ja unettomuuden yhteydestä, mutta suurimmassa osassa lopputuloksena oli, etteivät ne olleet yhteydessä (Krell ja Kapur 2005, Hagen ym. 2009, Wickwire ym. 2010, Björnsdóttir ym. 2012, Broström 2012, Nguyen ym. 2013, Glidewell ym. 2014, Lee ym. 2014). Kyseessä voi olla määrittelykysymys, sillä kaikissa tutkimuksissa ei eritelty unettomuuden alatyyppejä lainkaan, kun taas joissakin oli havaittu, että lievä uniapnea liittyi nukahtamisvaikeuteen (Chung 2005, Gold ym. 2008). On kuitenkin mainittava, että suurin osa tutkimuksista, joissa unihäiriöiden vaikeusasteella ei havaittu yhteyttä, oli eritelty unettomuuden alatyypit.

Uniapneapotilailla unettomuus oli yhteydessä psyykkiseen oireiluun sekä heikompaan elämänlaatuun (Krakow ym. 2001b, Smith ym. 2004, Björnsdóttir ym. 2012, Lee ym. 2014). Unettomuus on useiden psyykkisten sairauksien oire, joten on ymmärrettävää, että toinen unihäiriö uniapneapotilaalla heikentää ennestään unenlaatua ja aiheuttaa ylimääräistä psyykkistä ja fyysistä rasitusta. Joissakin tutkimuksissa myös somaattisten sairauksien määrä oli lisääntynyt, jos potilaalla oli uniapnean lisäksi unettomuus (Sivertsen ym. 2013, Bjorvatn ym. 2014, Glidewell ym. 2014). Tämä antaa viitettä siitä, että kaksi samanaikaista unihäiriötä rasittaa elimistöä enemmän ja lisää sairastavuustaakkaa. Unettomuus ei kuitenkaan lisännyt uniapneapotilaan sydän- ja verisuonisairauksien riskiä (Vozoris 2012, Luyster ym. 2014), mikä voi viitata siihen, että uniapnea on jo niin tärkeä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä, ettei unettomuus enää pysty lisäämään merkittävästi riskiä.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella uniapneaa esiintyi 2,3–77,6 %:lla unettomista potilaista (Taulukko 2, liite 2). Käypä hoito -suosituksessa (2010) on arvioitu uniapnean esiintyvyydeksi väestössä 2–4 %, joten vaikuttaisi siltä, että unettomilla potilailla esiintyvyys on moninkertainen. Ainoastaan kahdessa tutkimuksessa esiintyvyys oli muun väestön luokkaa (Edinger ym. 1989, Vgontzas ym. 1995), kun taas kaikki muut esittivät yleisyydeksi selvästi suurempia lukuja. Hajontaa selitti todennäköisesti ainakin uniapnean määrittely, sillä tutkimuksissa käytettiin osin eri raja-arvoja uniapnealle. Enemmistö tutkimuksista määritteli uniapnean apnea-hypopnea-indeksin avulla, mutta vaihtelua oli siinäkin, käytettiinkö raja-arvona 5/h, 10/h vai 15/h. Niissä tutkimuksissa, joissa raja-arvo oli 15/h, olisi mahdollisesti saatu vielä suurempia yleisyydlukuja, jos raja-arvoksi olisi valittu 5/h. Muutamissa tutkimuksissa uniapneadiagnoosi oli tehty oirekyselyjen perusteella ilman unirekisteröintiä (Krakow ym. 2000, Arroll ym. 2012, Krakow ym. 2013, Sivertsen ym. 2013, Luyster ym. 2014, Sivertsen ym. 2014). Näin menetellen on parhaimmillaankin saatu vain karkea arvio uniapnean yleisyydestä, sillä varmaan diagnoosiin vaaditaan unirekisteröinti, sillä uniapnean oireet kuten kuorsaus ovat väestössä yleisiä ja toisaalta osalla uniapneapotilaista ei ole lainkaan klassista oirekuva.

Jos uneton potilas oli mies tai hänellä oli suuri painoindeksi, oli todennäköisempää, että hänellä oli lisäksi uniapnea (Stone ym. 1994, Lichstein ym. 1999, Gooneratne ym. 2006, Krakow ym. 2010a, Crönlein ym. 2012). Tulos ei yllätä, sillä ylipaino altistaa uniapnealle

(Saaresranta ja Polo 2013). Uniapneaa on perinteisesti pidetty miesten tautina, joten on luonnollista, että sukupuoliero tulee myös unettomien potilaiden kohdalla esille. Postmenopausaaliset naiset tulee toki muistaa uniapnean riskiryhmänä (Hachul de Campos ym. 2006).

Kirjallisuuskatsauksen perusteella ei pystynyt tekemään selviä päätelmiä siitä, liittyvätkö unettomuuden vaikeusaste ja uniapnea toisiinsa. Yhdessä tutkimuksessa vaikeampi uniapnea liittyi miessukupuoleen ja ylipainoon muttei unettomuuteen (Ong ym. 2009). Toisessa tutkimuksessa uniapneapotilaiden unettomuusoireet olivat lieviä (Krakow ym. 2010a), kun taas kolmannessa tutkimuksessa vaikeammista uniapneaoireista kärsivillä oli enemmän unettomuusoireita (Krakow ym. 2013). Kaiken kaikkiaan näiden kahden unihäiriön vaikeusasteiden suhdetta oli käsitelty melko vähän.

Kahdessa tutkimuksessa selvitettiin, oliko molempia unihäiriöitä sairastavien potilaiden toimintakyky ja psykomotorinen suorituskyky heikentynyt verrattuna terveisiin verrokkeihin ja pelkkää unettomuutta sairastaviin (Stone ym. 1994, Gooneratne ym. 2006). Tulokset olivat keskenään ristiriitaisia, eikä pienen tutkimusnäytön perusteella voi kunnolla arvioida, voiko unihäiriöiden päällekkäisyys heikentää suorituskykyä entisestään.

Bentsodiatsepiinit ja niiden johdokset rentouttavat lihaksia, minkä vuoksi niiden on epäilty ja havaittu lisäävän unenaikaisia hengityskatkoja (Dolly ja Block 1982). Pääosa tutkimustuloksista viittaa kuitenkin siihen, etteivät unilääkkeet olisi aivan yhtä haitallisia uniapneapotilaille kuin mitä tähän asti on luultu. Vanhemmista bentsodiatsepiineista triatsolaami lisäsi hengityskatkojen pituutta ja vähensi happikyllästeisyyttä (Berry ym. 1995), nitratsepaami ja tematsepaami puolestaan vaikuttivat turvallisemmilta hengityksen suhteen (Höijer ym. 1994, Camacho ja Morin 1995). Uudemmista unilääkkeistä tsaleplonin ja estsopiklonin ei havaittu heikentävän hengitysparameetreja (Coyle ym. 2005, Rosenberg ym. 2007, Eckert ym. 2011). Tsolpideemista oli hieman ristiriitaisia tuloksia, sillä eräässä tutkimuksessa se aiheutti happikyllästeisyyden laskua (Cirignotta ym. 1998), kun taas toisessa vastaavaa ei havaittu ja lääke todettiin turvalliseksi uniapneapotilailla (Berry ja Patel 2006).

Muista kuin GABA-järjestelmään vaikuttavista lääkkeistä oli tutkittu ramelteonia ja mirtatsapiinia. Kahden tutkimuksen perusteella ramelteoni ei heikentänyt uniapneapotilaiden hengitystä (Kryger ym. 2007, Gooneratne ym. 2010). Tulos oli odotettavissa, sillä lääkkeellä ei ole samankaltaista suoraa vaikutusta poikkijuovaiseen lihakseen kuin bentsodiatsepiinijohdoksilla. On kuitenkin huomioitava, että ramelteonia ei ole saatavilla Suomessa. Suomessa käytetään sen sijaan samankaltaisesti vaikuttavaa melatoniinia, jota on saatavilla sekä itsehoito- että reseptivalmisteena. Melatoniinin turvallisuudesta uniapneapotilailla ei ollut tutkimuksia, mutta samankaltaisen vaikutusmekanismin perusteella voisi olettaa, että melatoniini olisi potentiaalinen lääke myös uniapneapotilailla. Mirtatsapiinia oli tutkittu mahdollisena lääkkeellisenä hoitona uniapneaan, mutta kumpikaan tutkimusryhmä ei suositellut sen käyttöä uniapneapotilaille (Carley ym. 2007, Marshall ym. 2008). Mirtatsapiinin selvänä haittana oli mainittu painonnousu, mikä voisi pitkällä aikavälillä jopa pahentaa unenaikaisia hengityskatkoja.

Selvien johtopäätösten tekemistä rajoittaa se tosiasia, että yksittäisiä lääkkeitä oli tutkittu yleisimmin vain yhdessä ja parhaimmillaankin vain muutamassa tutkimuksessa, jotka käsittivät uniapneapotilaita. Tämän lisäksi samaakin lääkettä käsitelleissä tutkimuksissa lääkkeen annos saattoi vaihdella (Cirignotta ym. 1988, Berry ja Patel 2006). Tutkimusten potilasmäärät olivat pieniä – suurimmassa osassa noin 20 potilasta tai jopa vähemmän. Lisäksi merkittävässä osassa tutkimuksia tutkittava unilääke annosteltiin vain yhtenä iltana, eikä pitemmän käytön seurauksia selvitetty (Dolly ja Block 1982, Cirignotta ym. 1988, Berry ym. 1995, Berry ja Patel 2006, Kryger ym. 2007, Eckert ym. 2011, Wang ym. 2011). Vaikeaa uniapneaa sairastavat oli rajattu suuresta osasta tutkimuksia pois; vain kolmessa tutkimuksessa oli mukana myös vaikeaa uniapneaa sairastavia (Berry ym. 1995, Berry ja Patel 2006, Lettieri ym. 2009).

Viime aikoina on esitetty, että rauhoittavat lääkkeet olisivatkin haitallisia vain jollakin tietyllä uniapneapotilaiden alaryhmällä. Yksi tutkimusryhmä ehdotti, että ne, joilla keskushermoston kemosensitiivisyys on suurempi, olisivat erityisen herkkiä bentsodiatsepiinien hengitystä lamaavalle vaikutukselle (Wang ym. 2011). Toinen tutkimusryhmä ehdotti, että matalan havahtumiskynnyksen omaavat uniapneapotilaat voisivat jopa hyötyä unilääkkeistä, sillä ne kohottavat havahtumiskynnystä. Tämän seurauksena saavutetaan useammin hengityksen kannalta vakaampi unenvaihe ja

ylähengitysteiden laajentajalihakset ehtivät aktivoitua kunnolla. (Eckert ym. 2011). Tämän suhteen tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta, jotta nähdään, ovatko tulokset toistettavissa ja saadaanko kliiniseen käyttöön joku testi, jolla bentsodiatsepiiniherkkyyttä voi kustannustehokkaasti selvittää.

Tuoreen meta-analyysin mukaan uudet bentsodiatsepiinijohdokset ovat turvallisia uniapneapotilailla CPAP-hoidosta riippumatta, eivätkä vaikuta happikyllästeisyyteen tai apnea-hypopnea-indeksiin (Zhang ym. 2014). Myös hiljattain ilmestyneessä Cochrane-katsauksessa tultiin siihen tulokseen, että tutkitut lääkkeet eivät pahentaneet uniapneaa, mutta niiden käyttöön pitäisi silti suhtautua varovaisuudella ennen kuin pitempikkestoisia ja enemmän potilaita käsittäneitä tutkimuksia on käytettävissä (Mason ym. 2015).

Tutkimustulosten perusteella voisi siis sanoa, että unilääkkeitä voi määrätä varovaisesti myös uniapneapotilaille, jos siihen on ehdoton tarve. Ainakin CPAP-laitetta käytettäessä unilääkkeet lienevät turvallisia. Jos potilas kokee CPAP-hoitoa aloitettaessa nukahtamisen hankalaksi, voi hoidon alussa annettava unilääke parantaa hoitoon sitoutumista (Lettieri ym. 2009). Hyvä hoitomyöntyvyys puolestaan voi ehkäistä uniapneasta johtuvia komplikaatioita pitkällä aikavälillä. Esilääkitys CPAP-laitteeseen totutellessa on kliinisessä käytössä esimerkiksi Turun yliopistollisessa keskussairaalassa, jossa CPAP-laitteen käyttöä aloittaville potilaille voidaan kokeilla esimerkiksi tsopiklonia (Saaresranta, suullinen tiedonanto).

Uudemmat bentsodiatsepiinijohdokset ja ramelteoni saattaisivat olla käyttökelpoisempia kuin perinteiset bentsodiatsepiinit, sillä niiden ei havaittu pahentavan unenaikaista hengityshäiriötä. Joka tapauksessa unilääkettä tulisi käyttää mahdollisimman lyhyen aikaa, ettei kehity riippuvuutta ja tottumista, ja samalla ehkäistään mahdollisia pitemmällä aikavälillä ilmaantuvia hengitystä heikentäviä vaikutuksia. Tämä on linjassa unettomuuden Käypä hoito -suosituksen kanssa, joka suosittelee ensisijaisesti lääkkeettömiä hoitoja pitkäaikaisen unettomuuden hoitoon (Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2015).

Eroavia tuloksia oli saatu selvitettäessä, vaikuttaako unettomuusoireiden esiintyminen CPAP-laitteen käyttötunteihin. Joissakin tutkimuksissa unettomuudesta kärsivät potilaat

käyttivät CPAP-laitetta vähemmän kuin muut uniapneapotilaat (Wickwire ym. 2010, Pieh ym. 2013). Muutamissa tutkimuksissa puolestaan unen laatu on parantunut ja unettomuusoireet lievittyneet CPAP-hoidolla (Krakow ym. 2004, Nguyen ym. 2013). Yhdessä tutkimuksessa unettomuusoireet eivät vaikuttaneet CPAP-hoitoon sitoutumiseen (Nguyen ym. 2010). Tässä tutkimuksessa CPAP-laitteen käytön lopettaneilla oli kuitenkin lievempi uniapnea kuin hoitoa jatkaneilla, joten on mahdollista, että lievempää uniapneaa sairastavat kokivat saavansa laitteesta vähemmän hyötyä kuin ne potilaat, joilla oli alkujaan vaikeampi uniapnea. Mikäli uniapnean vaikeusaste indisoi hoitokokeilun CPAP-laitteella, lienee se paikallaan unettomuusoireista riippumatta. Parhaimmillaan myös potilaan unettomuusoireet voivat lievittyä, mutta hoitoa aloitettaessa on toki otettava huomioon, että unettomuus voi myös estää CPAP-laitteen pitkäaikaisen käytön.

Samanaikaista unettomuutta ja uniapneaa sairastavien potilaiden optimaalista hoitoa ei ole juuri tutkittu, sillä soveltuvia tutkimuksia oli vain kaksi (Krakow ym. 2004, Guilleminault ym. 2008). Näissä tutkimuksissa oleellinen lopputulos oli, että molempiin unihäiriöihin tarvittiin oma hoito, jotta tulos oli paras mahdollinen. Pelkkä uniapnean hoito poisti unettomuusoireet vain niiltä potilailta, joilla oli lievä uniapnea. Hoitokokeiluja käsitelleiden tutkimusten heikkous on, että ne oli toteutettu pienillä potilasaineistoilla. Parin vuoden takaisessa katsausartikkelissa kuitenkin todetaan, että kunnes tarkempaa tietoa kertyy, on suositeltavaa hoitaa sekä unettomuutta että uniapneaa niille suunnatuilla tehokkaiksi todetuilla hoitomuodoilla (Ong ja Crawford 2013).

5 LOPUKSI

Unettomuuden ja uniapnean yhteisesiintyvyys osoittautui yllättävän yleiseksi unihäiriöiden erilaisesta luonteesta huolimatta: unettomuutta oli 5–92 %:lla uniapneapotilaista ja vastaavasti 2,3–77,6 % unettomuuspotilaista sairasti myös uniapneaa. Pääosin tutkimuksissa saadut yleisyysluvut olivat selvästi suurempia kuin mitä näiden unihäiriöiden yleisyydeksi muussa väestössä on arvioitu. Yleislääkäri kohtaa työssään usein sekä unettomia että uniapneapotilaita, joten on todennäköistä, että joukossa on tällaisia potilaita, joilla on kaksi erillistä unihäiriötä.

Hoitavan lääkärin tulisi pitää uniapnean ja unettomuuden samanaikaisuuden mahdollisuus mielessä varsinkin, jos aloitettu hoito ei tunnu auttavan. Jos CPAP-hoito ei helpota uniapneapotilaan väsymystä, kannattaa kartoittaa unettomuusoireet tai onko somaattisiin sairauksiin viittaavia oireita. Jos uniapneaa sairastava potilas ei pysty nukkumaan CPAP-laitteen kanssa, ei kyseessä silti aina ole samanaikainen unettomuus. Suun kuivuminen, vuotava naamari sekä väärin säädetty paine ovat kaikki tekijöitä, jotka vaikeuttavat nukkumista mutta ovat toisaalta helposti korjattavissa (Saaresranta ym. 2012). Vastaavasti, jos unettomuuden lääkkeellinen tai lääkkeetön hoito ei auta, tulisi harkita potilaan lähettämistä unirekisteröintiin, erityisesti, jos on henkilöllä on uniapnean riskitekijöitä tai oireita.

Jos potilaalla todetaan kaksi samanaikaista unihäiriötä, tulisi nykytiedon valossa hoitaa molempia. Kognitiiviset menetelmät ovat helposti opeteltavissa lyhyellä koulutuksella. Kaikki mahdollisesti työssään unihäiriöpotilaita kohtaavat lääkärit hyötyisivät näiden peruseriaatteiden osaamisesta, jolloin voitaisiin myös vähentää unilääkkeiden käyttöä. Uniapnean hoito aloitetaan erikoissairaanhoidossa, mutta vakaassa vaiheessa olevat potilaat voidaan siirtää nykyään terveyskeskuslääkärin seurantaan, joten yleislääkäri voi olla avainasemassa hyvän hoitovasteen ylläpitämisessä (Saaresranta ym. 2012).

On mahdollista, että uniapnea ja unettomuus yleistyvät entisestään tulevaisuudessa. Iso osa väestöstä on ylipainoisia ja puhutaan jo lihavuusepidemiasta. Tämä on omiaan altistamaan uniapnealle. Vastaavasti yhteiskunnalliset ilmiöt, kuten työelämän paineet ja vaikea taloustilanne, voivat kuormittaa henkisesti ihmisiä, jolloin unettomuusriski kasvaa. Terveellisiin elintapoihin kannustaminen ja unihäiriöiden ennaltaehkäisy ovat keskeisiä perusterveydenhuollon ja työterveyshuollon tehtäviä. Olisi hyvä, että perusterveydenhuollossa työskentelevät tunnistaisivat sekä unihäiriöiden tyypilliset että epätyypilliset oireet, jotta potilaat voidaan ohjata ajoissa asianmukaisiin jatkotutkimuksiin ennen komplikaatioiden syntyä.

LÄHTEET

Alotair H, Bahammam A. Gender differences in Saudi patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008; 12(4): 323–329.

American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014.

Arnardottir ES, Janson C, Bjornsdottir E, Benediktsdottir B, Juliusson S, Kuna ST, Pack AI, Gislason T. Nocturnal sweating – a common symptom of obstructive sleep apnoea: the Icelandic sleep apnoea cohort. *BMJ Open* 2013; 3(5): 1–10.

Arroll B, Fernando A 3rd, Falloon K, Goodyear-Smith F, Samaranayake C, Warman G. Prevalence of causes of insomnia in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2012; 62(595): e99–103.

Benetó A, Gomez-Siurana E, Rubio-Sanchez P. Comorbidity between sleep apnea and insomnia. *Sleep Med Rev* 2009; 13(4): 287–293.

Berry RB, Kouchi K, Bower J, Prosser G, Light RW. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1): 450–454.

Berry RB, Patel PB. Effect of zolpidem on the efficacy of continuous positive airway pressure as treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006; 29(8): 1052–1056.

Billings ME, Rosen CL, Wang R, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Zee P, Redline S, Kapur VK. Is the relationship between race and continuous positive airway pressure adherence mediated by sleep duration? *Sleep* 2013; 36(2): 221–227.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(3 Pt 1): 608–613.

Bjorvatn B, Pallesen S, Grønli J, Sivertsen B, Lehmann S. Prevalence and correlates of insomnia and excessive sleepiness in adults with obstructive sleep apnea symptoms. *Percept Mot Skills* 2014; 118(2): 571–586.

Björnsdóttir E, Janson C, Gíslason T, Sigurdsson JF, Pack AI, Gehrman P, Benediktsdóttir B. Insomnia in untreated sleep apnea patients compared to controls. *J Sleep Res* 2012; 21(2): 131–138.

Björnsdóttir E, Janson C, Sigurdsson JF, Gehrman P, Perlis M, Juliusson S, Arnardottir ES, Kuna ST, Pack AI, Gíslason T, Benediktsdóttir B. Symptoms of insomnia among patients with obstructive sleep apnea before and after two years of positive airway pressure treatment. *Sleep* 2013; 36(12): 1901–1909.

Björnsdóttir E, Keenan BT, Eysteinsdóttir B, Arnardottir ES, Janson C, Gíslason T, Sigurdsson JF, Kuna ST, Pack AI, Benediktsdóttir B. Quality of life among untreated sleep apnea patients compared with the general population and changes after treatment with positive airway pressure. *J Sleep Res* 2015; 24(3): 328–338.

Broström A, Sunnergren O, Årestedt K, Johansson P, Ulander M, Riegel B, Svanborg E. Factors associated with undiagnosed obstructive sleep apnoea in hypertensive primary care patients. *Scand J Prim Health Care* 2012; 30(2): 107–113.

Buysse DJ, Germain A, Moul DE, Franzen PL, Brar LK, Fletcher ME, Begley A, Houck PR, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd, Monk TH. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med* 2011; 171(10): 887–895.

Bäck L, Bachour A. Obstruktiivinen uniapnea aikuisilla. Lääkärin käsikirja, Duodecim 2013. www.terveysportti.fi. Luettu 8.9.2015.

Camacho ME, Morin CM. The effect of temazepam on respiration in elderly insomniacs with mild sleep apnea. *Sleep* 1995; 18(8): 644–645.

Carley DW, Olopade C, Ruigt GS, Radulovacki M. Efficacy of mirtazapine in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2007; 30(1): 35–41.

Chung KF. Insomnia subtypes and their relationships to daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2005; 72(5): 460–465.

Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Gerardi R, Farolfi A, Lugaresi E. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29(4): 807–809.

Collen JF, Lettieri CJ, Hoffman M. The impact of posttraumatic stress disorder on CPAP adherence in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2012; 8(6): 667–672.

Coyle MA, Mendelson WB, Derchak PA, James SP, Wilson MG. Ventilatory safety of zaleplon during sleep in patients with obstructive sleep apnea on continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med* 2005; 1(1): 97.

Crönlein T, Geisler P, Langguth B, Eichhammer P, Jara C, Pieh C, Zulley J, Hajak G. Polysomnography reveals unexpectedly high rates of organic sleep disorders in patients with prediagnosed primary insomnia. *Sleep Breath* 2012; 16(4): 1097–1103.

Dolly FR, Block AJ. Effect of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med* 1982; 73(2): 239–243.

Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, White DP, Malhotra A. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120(12): 505–514.

Edinger JD, Hoelscher TJ, Webb MD, Marsh GR, Radtke RA, Erwin CW. Polysomnographic assessment of DIMS: empirical evaluation of its diagnostic value. *Sleep* 1989; 12(4): 315–322.

Fichten CS, Creti L, Rizzo D, Bailes S, Baltzan M, Amsel R, Libman E. Do all individuals with sleep apnea suffer from daytime sleepiness? A preliminary investigation. *J Health Psychol* 2013; 18(6): 750–761.

Fung CH, Martin JL, Dzierzewski JM, Jouldjian S, Josephson K, Park M, Alessi C. Prevalence and symptoms of occult sleep disordered breathing among older veterans with insomnia. *J Clin Sleep Med* 2013; 9(11): 1173–1178.

Glidewell RN, Renn BN, Roby E, Orr WC. Predictors and patterns of insomnia symptoms in OSA before and after PAP therapy. *Sleep Med* 2014; 15(8): 899–905.

Gold AR, Gold MS, Harris KW, Espeleta VJ, Amin MM, Broderick JE. Hypersomnolence, insomnia and the pathophysiology of upper airway resistance syndrome. *Sleep Med* 2008; 9(6): 675–683.

Gooneratne NS, Gehrman PR, Nkwuo JE, Bellamy SL, Schutte-Rodin S, Dinges DF, Pack AI. Consequences of comorbid insomnia symptoms and sleep-related breathing disorder in elderly subjects. *Arch Intern Med* 2006; 166(16): 1732–1738.

Gooneratne NS, Gehrman P, Gurubhagavatula I, Al-Shehabi E, Marie E, Schwab R. Effectiveness of ramelteon for insomnia symptoms in older adults with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6(6): 572–580.

Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181(4102): 856–858.

Guilleminault C, Eldridge FL, Phillips JR, Dement WC. Two occult causes of insomnia and their therapeutic problems. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(10): 1241–1245.

Guilleminault C, Palombini L, Poyares D, Chowdhuri S. Chronic insomnia, postmenopausal women, and sleep disordered breathing: part 1. Frequency of sleep disordered breathing in a cohort. *J Psychosom Res* 2002; 53(1): 611–615.

Guilleminault C, Davis K, Huynh NT. Prospective randomized study of patients with insomnia and mild sleep disordered breathing. *Sleep* 2008; 31(11): 1527–1533.

Hachul de Campos H, Brandão LC, D'Almeida V, Grego BH, Bittencourt LR, Tufik S, Baracat EC. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric* 2006; 9(4): 312–319.

Hagen C, Patel A, McCall WV. Prevalence of insomnia symptoms in sleep laboratory patients with and without sleep apnea. *Psychiatry Res* 2009; 170(2-3): 276–277.

Hasan A, Uzma N, Swamy TL, Shoba A, Kumar BS. Correlation of clinical profiles with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Sleep Breath* 2012; 16(1): 111–116.

Hesselbacher S, Subramanian S, Rao S, Casturi L, Surani S. Self-reported sleep bruxism and nocturnal gastroesophageal reflux disease in patients with obstructive sleep apnea: relationship to gender and ethnicity. *Open Respir Med J* 2014; 8: 34–40.

Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep* 2007; 30(10): 1245–1253.

Hublin C. Unettomuus. Lääkäriin käsikirja, Duodecim 2013. www.terveysportti.fi. Luettu 9.9.2015.

Härmä M, Sallinen M. Univaje terveystriskinä. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2000; 116(20): 2267–2273.

Höijer U, Hedner J, Ejnell H, Grunstein R, Odelberg E, Elam M. Nitrazepam in patients with sleep apnoea: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1994; 7(11): 2011–2015.

Kajaste S. Kognitiiviset (CBT, kognitiivis-behavioraaliset) menetelmät pitkäkestoisen unettomuuden hoidossa. Unettomuus. Käypä hoito -suositus 3.12.2015. Lisätietoa. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015. www.kaypahoito.fi. Luettu 11.1.2015.

Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005; 28(4): 472–477.

Kinugawa K, Doulazmi M, Sebban C, Schumm S, Mariani J, Nguyen-Michel VH. Sleep apnea in elderly adults with chronic insomnia. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(12): 2366–2368.

Krakow B, Germain A, Tandberg D, Koss M, Schrader R, Hollifield M, Cheng D, Edmond T. Sleep breathing and sleep movement disorders masquerading as insomnia in sexual-assault survivors. *Compr Psychiatry* 2000; 41(1): 49–56.

Krakow B, Melendrez D, Pedersen B, Johnston L, Hollifield M, Germain A, Koss M, Warner TD, Schrader R. Complex insomnia: insomnia and sleep-disordered breathing in a consecutive series of crime victims with nightmares and PTSD. *Biol Psychiatry* 2001a; 49(11): 948–953.

Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, Clark J, Warner TD, Sisley B, Sklar D. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2001b; 120(6): 1923–1929.

Krakow B, Melendrez D, Lee SA, Warner TD, Clark JO, Sklar D. Refractory insomnia and sleep-disordered breathing: a pilot study. *Sleep Breath* 2004; 8(1): 15–29.

Krakow B, Ulibarri VA, Romero EA. Patients with treatment-resistant insomnia taking nightly prescription medications for sleep: a retrospective assessment of diagnostic and treatment variables. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010a; 12(4).

Krakow B, Ulibarri VA, Romero E. Persistent insomnia in chronic hypnotic users presenting to a sleep medical center: a retrospective chart review of 137 consecutive patients. *J Nerv Ment Dis* 2010b; 198(10): 734–741.

Krakow B, Romero E, Ulibarri VA, Kikta S. Prospective assessment of nocturnal awakenings in a case series of treatment-seeking chronic insomnia patients: a pilot study of subjective and objective causes. *Sleep* 2012; 35(12): 1685–1692.

Krakow B, Ulibarri VA, Romero EA, McIver ND. A two-year prospective study on the frequency and co-occurrence of insomnia and sleep-disordered breathing symptoms in a primary care population. *Sleep Med* 2013; 14(9): 814–823.

Krakow B, Ulibarri VA, McIver ND. Pharmacotherapeutic failure in a large cohort of patients with insomnia presenting to a sleep medicine center and laboratory: subjective pretest predictions and objective diagnoses. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(12): 1608–1620.

Krell SB, Kapur VK. Insomnia complaints in patients evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2005; 9(3): 104–110.

Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T, Peltonen M, Härmä M, Hublin C, Kaprio J, Aro AR, Partinen M, Fogelholm M, Valve R, Vahtera J, Oksanen T, Kivimäki M, Koskenvuo M, Sutela H. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *J Sleep Res* 2008; 17(1): 54–62.

Kronholm E, Puusniekka R, Jokela J, Villberg J, Urrila AS, Paunio T, Välimaa R, Tynjälä J. Trends in self-reported sleep problems, tiredness and related school performance among Finnish adolescents from 1984 to 2011. *J Sleep Res* 2015; 24(1): 3–10.

Kryger M, Wang-Weigand S, Roth T. Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11(3): 159–164.

Lee MH, Lee SA, Lee GH, Ryu HS, Chung S, Chung YS, Kim WS. Gender differences in the effect of comorbid insomnia symptom on depression, anxiety, fatigue, and daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014; 18(1): 111–117.

Lettieri CJ, Eliasson AH, Andrada T, Khramtsov A, Kristo DA. Does zolpidem enhance the yield of polysomnography? *J Clin Sleep Med* 2005; 1(2): 129–131.

Lettieri CJ, Collen JF, Eliasson AH, Quast TM. Sedative use during continuous positive airway pressure titration improves subsequent compliance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2009; 136(5): 1263–1268.

Lichstein KL, Riedel BW, Lester KW, Aguillard RN. Occult sleep apnea in a recruited sample of older adults with insomnia. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67(3): 405–410.

Lichstein KL, Justin Thomas S, Woosley JA, Geyer JD. Co-occurring insomnia and obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2013; 14(9): 824–829.

Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJ Jr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med* 2010; 6(2): 196–204.

Luyster FS, Kip KE, Buysse DJ, Aiyer AN, Reis SE, Strollo PJ Jr. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in comorbid insomnia and sleep apnea. *Sleep* 2014; 37(3): 593–600.

Malow BA. Approach to the patient with disordered sleep. Kirjassa: Kryger MH, Roth T, Dement WC, toim. *Principles and practice of sleep medicine*, 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders 2011, s. 641–646.

Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, Buchanan PR, Wong KK, Crompton R, Melehan KL, Zack N, Rao SG, Gendreau RM, Kranzler J, Grunstein RR. Two randomized placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31(6): 824–831.

Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.

McCall WV, Kimball J, Boggs N, Lasater B, D'Agostino RB Jr, Rosenquist PB. Prevalence and prediction of primary sleep disorders in a clinical trial of depressed patients with insomnia. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(5): 454–458.

McCrae CS, Roth AJ, Ford J, Crew EC, Conti JB, Berry RB, Sears SF. Sleep, Psychosocial Functioning, and Device-specific Adjustment in Patients with Implantable Cardioverter Defibrillators (ICDs). *Behav Sleep Med* 2014 Aug 30: 1–18.

Mysliwiec V, Gill J, Lee H, Baxter T, Pierce R, Barr TL, Krakow B, Roth BJ. Sleep disorders in US military personnel: a high rate of comorbid insomnia and obstructive sleep apnea. *Chest* 2013; 144(2): 549–557.

Nguyễn XL, Chaskalovic J, Rakotonanahary D, Fleury B. Insomnia symptoms and CPAP compliance in OSAS patients: A descriptive study using Data Mining methods. *Sleep Med* 2010; 11(8): 777–784.

Nguyễn XL, Rakotonanahary D, Chaskalovic J, Fleury B. Insomnia related to sleep apnoea: effect of long-term auto-adjusting positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2013; 41(3): 593–600.

Ong JC, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Manber R. Frequency and predictors of obstructive sleep apnea among individuals with major depressive disorder and insomnia. *J Psychosom Res* 2009; 67(2): 135–141.

Ong JC, Crawford MR. Insomnia and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin* 2013; 8(3): 389–398.

Partinen M, Hublin C. Epidemiology of sleep disorders. Kirjassa: Kryger MH, Roth T, Dement WC, toim. Principles and practice of sleep medicine, 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders 2011, s. 694–715.

Partonen T. Unihäiriöiden esiintyminen keskivartalolihavuuden riskitekijänä. Unettomuus. Käypä hoito -suositus 2008. Lisätietoa. Terveysportti, Duodecim 2008. www.terveysportti.fi. Luettu 10.9.2015.

Partonen T, Lauerma H. Unettomuus. Kirjassa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T, toim. Psykiatria. Helsinki: Duodecim 2014, s. 422–427.

Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28(3): 596–602.

Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342(19): 1378–1384.

Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177(9): 1006–1014.

Pépin JL, Guillot M, Tamsier R, Lévy P. The upper airway resistance syndrome. *Respiration* 2012; 83(6): 559–566.

Pieh C, Bach M, Popp R, Jara C, Crönlein T, Hajak G, Geisler P. Insomnia symptoms influence CPAP compliance. *Sleep Breath* 2013; 17(1): 99–104.

Polotsky VY, Jun J, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction. Kirjassa: Kryger MH, Roth T, Dement WC, toim. Principles and practice of sleep medicine, 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders 2011, s. 1331–1338.

Ramadan W, Petitjean M, Loos N, Geloën A, Vardon G, Delanaud S, Gros F, Dewasmes G. Effect of high-fat diet and metformin treatment on ventilation and sleep apnea in non-obese rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 150(1): 52–65.

Rosenberg R, Roach JM, Scharf M, Amato DA. A pilot study evaluating acute use of eszopiclone in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2007; 8(5): 464–470.

Saaresranta T, Anttalainen U, Brander PE, Lojander J, Polo O. Uniapneapotilaiden CPAP-hoidon seuranta siirtyy yhä useammin perusterveydenhuoltoon. *Suomen Lääkärilehti* 2012; 67(42): 3001–3005.

Saaresranta T, Polo O. Uniapnea. Kirjassa: Kaarteenaho R, Brander P, Halme M, Kinnula V, toim. Keuhkosairaudet – diagnostiikka ja hoito. Helsinki: Duodecim 2013, s. 358–383.

Sériès F, Roy N, Marc I. Effects of sleep deprivation and sleep fragmentation on upper airway collapsibility in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(2): 481–485.

Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep* 2005; 28(11): 1405–1411.

Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005; 28(3): 309–314.

Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B. Sleep and sleep disorders in chronic users of zopiclone and drug-free insomniacs. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(4): 349–354.

Sivertsen B, Björnsdóttir E, Øverland S, Bjorvatn B, Salo P. The joint contribution of insomnia and obstructive sleep apnoea on sickness absence. *J Sleep Res* 2013; 22(2): 223–230.

Sivertsen B, Pallesen S, Glozier N, Bjorvatn B, Salo P, Tell GS, Ursin R, Øverland S. Midlife insomnia and subsequent mortality: the Hordaland health study. *BMC Public Health* 2014; 14: 720.

Smith S, Sullivan K, Hopkins W, Douglas J. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Med* 2004; 5(5): 449–456.

Somers VK, Javaheri S. Cardiovascular effects of sleep-related breathing disorders. Kirjassa: Kryger MH, Roth T, Dement WC, toim. Principles and practice of sleep medicine, 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders 2011, s. 1370–1380.

Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö. Valtakunnallinen uniapneaohjelma 2002–2012. Helsinki: Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisuja 2002:4. www.julkari.fi/handle/10024/113560. Luettu 8.9.2015.

Stone J, Morin CM, Hart RP, Remsberg S, Mercer J. Neuropsychological functioning in older insomniacs with or without obstructive sleep apnea. *Psychol Aging* 1994; 9(2): 231–236.

Subramanian S, Guntupalli B, Murugan T, Bopparaju S, Chanamolu S, Casturi L, Surani S. Gender and ethnic differences in prevalence of self-reported insomnia among patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011; 15(4): 711–715.

Syvälähti E, Hietala J. Ahdistuneisuus- ja unihäiriöiden lääkkeet. Kirjassa: Koulu M, Mervaala E, Tuomisto J, toim. Farmakologia ja toksikologia. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2012, s. 413–426.

Tantrakul V, Park CS, Guilleminault C. Sleep-disordered breathing in premenopausal women: differences between younger (less than 30 years old) and older women. *Sleep Med* 2012; 13(6): 656–662.

Tuomilehto H, Peltonen M, Partinen M, Seppä J, Saaristo T, Korpi-Hyövälti E, Oksa H, Saltevo J, Puolijoki H, Vanhala M, Tuomilehto J. Sleep-disordered breathing is related to an increased risk for type 2 diabetes in middle-aged men, but not in women – the FIN-D2D survey. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(6): 468–475.

Unettomuus. Käypä hoito -suositus 3.12.2015. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015. www.kaypahoito.fi. Luettu 9.1.2016.

Uniapnea (obstruktiivinen uniapnea aikuisilla). Käypä hoito -suositus 22.11.2010. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010. www.kaypahoito.fi. Luettu 7.9.2015.

Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO, Manfredi RL, Vela-Bueno A. Usefulness of polysomnographic studies in the differential diagnosis of insomnia. *Int J Neurosci* 1995; 82(1-2): 47–60.

Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO, Singareddy R, Shaffer ML, Calhoun SL, Liao D, Basta M, Chrousos GP. Persistent insomnia: the role of objective short sleep duration and mental health. *Sleep* 2012; 35(1): 61–68.

Virtanen I, Junnila SYT, Saaresranta T. Yöpolygrafia normaali – ei unenaikaista hengityshäiriötä? *Suomen Lääkärilehti* 2009; 64(40): 3325–3328.

Vozoris NT. Sleep apnea-plus: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases using United States population-level data. *Sleep Med* 2012; 13(6): 637–644.

Wallace DM, Vargas SS, Schwartz SJ, Aloia MS, Shafazand S. Determinants of continuous positive airway pressure adherence in a sleep clinic cohort of South Florida Hispanic veterans. *Sleep Breath* 2013a; 17(1): 351–363.

Wallace DM, Shafazand S, Aloia MS, Wohlgemuth WK. The association of age, insomnia, and self-efficacy with continuous positive airway pressure adherence in black, white, and Hispanic U.S. Veterans. *J Clin Sleep Med* 2013b; 9(9): 885–895.

Walsh JK, Dement WC, Dinges DF. Sleep medicine, public policy, and public health. Kirjassa: Kryger MH, Roth T, Dement WC, toim. Principles and practice of sleep medicine, 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders 2011, s. 716–724.

Wang D, Marshall NS, Duffin J, Yee BJ, Wong KK, Noori N, Ng SS, Grunstein RR. Phenotyping interindividual variability in obstructive sleep apnoea response to temazepam using ventilatory chemoreflexes during wakefulness. *J Sleep Res* 2011; 20(4): 526–532.

Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2): 173–178.

Wickwire EM, Smith MT, Birnbaum S, Collop NA. Sleep maintenance insomnia complaints predict poor CPAP adherence: A clinical case series. *Sleep Med* 2010; 11(8): 772–776.

Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353(19): 2034–2041.

Yang CM, Liao YS, Lin CM, Chou SL, Wang EN. Psychological and behavioral factors in patients with comorbid obstructive sleep apnea and insomnia. *J Psychosom Res* 2011; 70(4): 355–361.

Ylikoski J, Bäck L. Kuorsaus ja sen hoito. *Suomen Lääkärilehti* 2006; 61(7): 691–696.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1230–1235.

Zhang XJ, Li QY, Wang Y, Xu HJ, Lin YN. The effect of non-benzodiazepine hypnotics on sleep quality and severity in patients with OSA: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2014; 18(4): 781–789.