

Markku Partinen, Katinka Tuisku, Kari Raaska, Juha Puustinen ja Timo Partonen

## Unettomuushäiriön nykyhoito – unilääkkeitä vai lääkkeitä?

Tilapäinen unettomuus kuuluu terveeseen elämään. Yleensä se korjautuu, kun unettomuutta aiheuttanut häiriötekijä on poistunut tai stressaavaa ja ahdistavaa elämäntilannetta on käsitelty niin, että mieli rauhoittuu. Unettomuushäiriössä eli pitkäkestoisessa sairauteen viittaavassa unettomuudessa uni-valvejärjestelmän fysiologisessa säätelyssä on jo havaittavissa muutoksia. Suurin osa unettomuushäiriöpotilaista saa hyvän ja pitkäaikaisen vasteen unettomuuteen kohdennetusta kognitiivis-behavioraalista terapiasta (CBT-i). Unilääkehoito saattaa tulla kyseeseen tilapäisesti tilanteessa, jossa tarvitaan nopea vaste. Pitkäaikainen, unen laatua ja kestoa parantava lääkehoito voi olla tarpeen erityisesti lyhytunisilla. Hoidon tulee perustua kliiniseen tutkimukseen, jossa huomioidaan unettomuutta pahentavat rinnakkaishäiriöt sekä unettomuushäiriön taustalla olevat muut sairaudet, päihteeet ja lääkkeet. CBT-i on tehokas myös muun sairauden ohella ilmenevään unettomuuteen.

Unettomuushäiriön hoitoa on käsitelty unettomuuden Käypä hoito -suosituksessa (1). Täydennämme suositusta ja käsittelemme unettomuushäiriön nykyhoitoa käytännön näkökulmasta. Unettomuushäiriön yleisyyttä, mekanismeja ja kriteereitä käsitellään Aikakauskirjan seuraavassa numerossa ilmestyvässä artikkelissa.

### Unettomuushäiriön arviointi

Unettomuushäiriön arvioinnissa poissuljettavia ja huomioitavia taustatekijöitä sekä oireita pahentavia rinnakkaishäiriöitä on esitelty **TAULUKOSSA 1** ja **KUVASSA 1**. Perusselvityksiin kuuluvat vähintään viikon uni-valvepäiväkirja, haastattelu ja tarvittavat verikokeet (1) mukaan lukien ferritiini levottomien jalkojen oireyhtymässä (RLS). Aiemmat asiakirjatiedot huomioidaan ja vältetään tarpeettomia tutkimuksia (**TAULUKKO 1**).

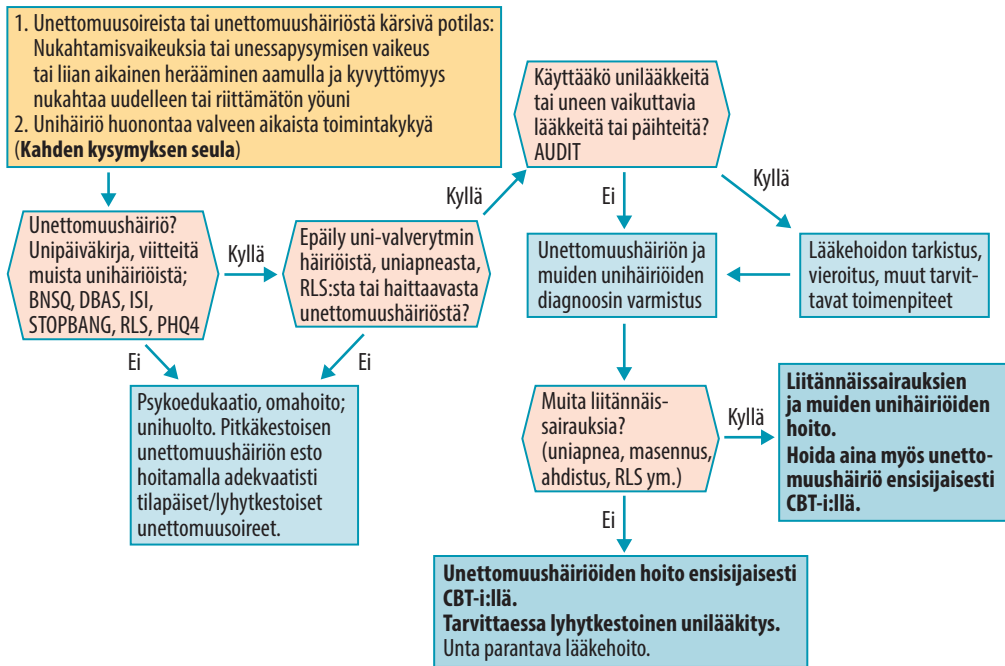
Uniapnealle altistavat tekijät (**TAULUKKO 1, KUVA 1**), verenpaine ja syke tarkistetaan. Mikäli STOPBANG-uniapneaseula (2) antaa aiheutta, tehdään yöpolygrafia. Unettomuushäiriöistä

kärsivistä kolmanneksella AHI (apnea-hypopneaindeksi) on  $\geq 5$  ja arviolta 39–58 %:lla uniapneapotilaista on samanaikainen unettomuushäiriö (3). Väestössä yli 40-vuotiaista naisista yli 30 %:lla ja miehistä yli 59 %:lla on AHI  $\geq 5$  (4,5). Yli 65-vuotiaista ihmisistä jopa yli 95 %:lla on AHI  $\geq 10$  (5). Tulokset on suhteutettava oirekuvaan: johtuvatko unettomuusoireet ensisijaisesti uniapneasta, vai onko kyseessä samanaikainen uniapnea? Vähintään keskivaikeassa uniapneassa (AHI  $\geq 15$ ) on harkittava CPAP-hoitoa (jatkuva ylipainehengityshoito) tai uniapneakiskohoitoa (2). Jos potilaalla esiintyy myös unettomuutta, saattaa unettomuuden kognitiivis-behavioraalisen terapian (CBT-i) aloittaminen ennen uniapnean hoitoa olla järkevää (3). Vaikean uniapnean (AHI  $\geq 30$ ) hoitoa ei tule kuitenkaan viivytellä.

Yöunen kesto ja syvän N3-unen määrä ovat yhteydessä terveysvaikutuksiin sekä unettomuusoireiden lievenemiseen ja ennusteeseen. Unipolygrafia suositellaan tehtäväksi selvittäessä vaikeaa unettomuushäiriötä, parasomniaita, elimellisiä unihäiriöitä ja työturvallisuusriskejä (1,6).

**TAULUKKO 1.** Unettomuushäiriön arvioissa poissuljettavat ja huomioitavat taustatekijät sekä oireita pahentavat rinnakkais-häiriöt (arviointiasteikot Terveysportissa).

	Uni	Arviointi
<b>Muut unihäiriöt</b>		
Viivästynyt unijakso	Vaikeus nukahtaa ja herätä ajoissa, aamuväsymys	Haastattelu, nukkumispäiväkirja, BNSQ, aktigrafia
Levottomat jalat oireyhtymä (RLS)	Nukahtamista haittaavat tuntemukset ja jalkojen liikuttelun tarve	Haastattelu, nukkumispäiväkirja, RLS-oirekysely, kliininen status (refleksit, tunto), S-ferritiini
Yöllinen raajaliikehäiriö (PLMD)	Rikkonainen yöuni, motorisesti levoton uni, yleensä myös levottomat jalat	Yöpolygrafia jalka-anturein tai unipolygrafia
Uniapnea	Rikkonainen uni, jokaöinen kuorsaus, yölliset hengityskatkokset ja virtsaamistarve	Paino, pituus, leuanalustila, kaulan ympäryys, vyötärön ympäryys, ylähengitystiet, STOPBANG-seula, BNSQ, yöpolygrafia (tai unipolygrafia erikoissairaanhoidossa)
Unenaikaiset epileptiset kohtaukset	Yölliset kohtaukselliset tilat, virkistämätön uni, tahaton vuoteen kastelu	EEG-10/20-video-unipolygrafia epilepsia-kytkennöin erikoissairaanhoidossa
Parasomniat (unenaikaiset erityishäiriöt)	Virkistämätön yöuni ja esimerkiksi vuoteen ulkopuolella liikkumista, sekavaa käytöstä, painajaisiin heräämistä	Haastattelu, nukkumispäiväkirja, BNSQ, vaikeissa oireissa erikoissairaanhoidon konsultaatio ja video-unipolygrafia unilaboratoriossa
<b>Muut sairaudet</b>		
Kiputilat	Nukahtamisvaikeudet, yöheräily ja valvominen, virkistämätön uni	Haastattelu, nukkumispäiväkirja + kipuoireen seuranta VAS-asteikolla, aktigrafia, unipolygrafia (esim. alfa-delta-uni)
Hypertyreosi, hypoglykemia ym.	Nukahtamisvaikeus, rikkonainen uni, väsymys	Laboratorioseulat: PVK, glukoosi, TSH, maksa-arvot. Ferritiini RLS-epäilyssä.
Sydämen vajaatoiminta	Nukahtamisvaikeus, rikkonainen uni, väsymys	EKG, kardiologiset lisätutkimukset
Muistisairaus	Unirytmien ja unen rikkoutuminen, yöllinen levottomuus	MMSE, MoCA, omaisen haastattelu, neurologinen arvio ja tarv. lähete erikoissairaanhoidon, aivokuvantaminen
Ahdistuneisuushäiriöt Masennus	Vaikeus nukahtaa, heräily ja aamuyön valvominen	PHQ-4, psykiatrinen arvio ja hoito. Huono hoitovaste tai -toimintakyky, itsetuho-riski → konsultaatio/lähete erikoissairaanhoidon
Traumaperäinen stressihäiriö	Painajaisunet, unettomuus, väsymys	Konsultaatio/lähete erikoissairaanhoidon
Mania tai hypomania	Unen lyheneminen ja kokemus unentarpeen vähenemisestä	Akuutti psykoosi/mania: päivystyslähete tai konsultaatio erikoissairaanhoidon.
Psykoosi tai sen esioireet	Selvä muutos unirytmissä tai unentarpeessa, psykoottinen käyttäytyminen	
<b>Muut tilanteet</b>		
Terveyskäyttäytyminen	Unenhuollon puutteet, kofeiinijuomat, päihteen, liikunnan puute tai liiallisuus	Haastattelu, nukkumispäiväkirja, AUDIT, päihdeseulat
Luonnollinen lyhytunisuus (ei sairaus)	Lyhytuninen ihminen tarvitsee luonnostaan alle 6–7 tuntia unta	Haastattelu, nukkumispäiväkirja, BNSQ, aktigrafia
Elämäntilanteet, elämän muutokset	Stressi, kriisit, vuorotyö, vanhemmuus, muutokset arjessa	Haastattelu, nukkumispäiväkirja
Lääkitykset	Unettomuutta, parasomniaa ja liikehäiriöitä aiheuttavat	Haastattelu, lääkelista, Lääketietokeskus



**KUVA 1. Kahden kysymyksen seula (1):** 1. Kärsiikö potilas vähintään 3 kertaa viikossa nukahtamisvaikeuksista, häiriintyneestä yöunesta tai päiväväsymyksestä? 2. Huonontaako unihäiriö potilaan päiväaikaista toimintakykyä? Arviointiasteikot tarkemmin Terveysportissa.

**BNSQ** Basic Nordic Sleep Questionnaire, lyhyt pohjoismainen nikysely

**ISI** Insomnia Severity Index, unettomuuden haitta-aste

**DBAS** Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep, uuneen liittyvät haitalliset uskomukset ja asenteet

**STOPBANG** uniapneariskiseula

**RLS** Restless legs syndrome, levottomien jalkojen oireyhtymän oireet

**AUDIT** Alcohol Use Disorders Identification Test

**PHQ-4** Patient Health Questionnaire, lyhyt versio, ahdistus- ja masennusoireuseula. PHQ-4 koostuu GAD-2:sta (kaksi ensimmäistä kysymystä GAD-7:sta) ja PHQ-2:sta (kaksi ensimmäistä kysymystä PHQ-9:stä).

Liikeaktiiviteettia mittaava aktigrafia on unipolygrafiaa edullisempi ja helpompi toteuttaa. Aktigrafiatutkimus tarkentaa uni-valvetrymin häiriöiden diagnostiikkaa (1) (**TAULUKKO 1**).

## Lääkkeettömät hoidot

**CBT-i** on unettomuushäiriön ensisijainen hoitomuoto (1,6) (**TAULUKKO 2, KUVA 2**). Sen menetelmillä vaikutetaan unen säätelyyn ja unettomuutta ylläpitäviin mekanismeihin. Yli 70 %:lla CBT-i lieventää unettomuuden vaikeutta ja parantaa unen laatua (6,7). Akuutissa vaiheessa CBT-i vain puolittaa oireet, mutta vaikutus jatkuu ainakin vuoden ajan (6,7).

Hoito toteutetaan yksilö- tai ryhmämuotoisena, yleensä 4–6 käynnin strukturoituna interventiona (1, 8). Aluksi puretaan toiminnallista

ylivireyttä ja negatiivista ehdollistumista valveen ja vuoteen välillä. Hengitysharjoitukset ja progressiiviset lihasrelaksaatioharjoitukset kuuluvat behavioraalisiin menetelmiin. Huolihetkellä opetellaan uudenlaista toimintaa valveilla ollessa ennen nukahtamisaikaa. Nämä menetelmät ovat hyödyllisiä jo tilapäisen unettomuusoireen ja lyhytkestoisen unettomuushäiriön alkuvaiheen hoidossa (**KUVA 1 ja 2**).

Hyväksyvän tietoisien läsnäolon (mindfulness) menetelmien vaikuttavuudesta unettomuudessa on jonkin verran näyttöä (9). Ne saattavat auttaa etenkin potilaita, jotka eivät reagoi tavanomaiseen CBT-i:hin (6). Rinnakkain kivun (10), psykiatrisen häiriön (11) tai uniapnean (3) kanssa esiintyvä unettomuus reagoi CBT-i:hin. Kipupotilaat saattavat hyötyä myös mindfulnessin yhdistämisestä CBT-i:hin

**TAULUKKO 2.** Unettomuushäiriön lääkkeettömiä CBT-menetelmiä.

<b>Unenhuolto ja psykoedukaatio</b>	Unenhuolto (ruokailutottumukset, säännöllinen uni-valverytmi, liikunta, valo, melu, huoneilma, vuode, tyyny ja patja) ja psykoedukaatio kuuluvat CBT:i:n hoitokokonaisuuteen, mutta ne eivät yksin riitä (1,7).
<b>Behaviooraalisia menetelmiä</b>	
<b>Ärsykehallintamenetelmät</b>	Vuoteeseen mennään väsyneenä/uneliaana. Vuoteesta siirrytään muualle rauhoittumaan, jos valvoo pidempään kuin 15 minuuttia ("15 minuutin sääntö") tai 30 minuuttia. Iäkkäillä on huomioitava kaatumisriski. Tarvitaan joku kehollinen muutos, joka voidaan toteuttaa myös siirtämällä tyyny pääpuolesta jalkopäähän. Omaa sänkyä käytetään vain nukkumiseen (ja rakastelemiseen; ei TV:n katselua, ei tietokoneella työskentelyä). Aamuisin noudetaan vuoteesta ylös aina suunnilleen samaan aikaan. Tehokas CBT-i:n menetelmä.
<b>Vuoteessa olon rajoittaminen; "unirajoite"</b>	Vuoteessa oloajasta tulisi nukkua vähintään 85 % (unen tehokkuus). Jos vuoteessa valvotaan pitkään, lyhennetään nukkumiselle varattua aikaa myöhentämällä nukkumaanmenoaikaa (pyrittävä kuitenkin aina nukkumaan yli viisi tuntia), kunnes unen tehokkuus on nukkumispäiväkirjan tai aktigrafian mukaan yli 90 %. Sen jälkeen mennään nukkumaan asteittain esimerkiksi 15–30 minuuttia aikaisemmin, kunnes saavutetaan tavoitteeksi asetettu yöunen pituus (esim. 8 t), niin että unen tehokkuus pysyy yli 85 %:ssa. Tehokas CBT-i-menetelmä.
<b>Rentoutusmenetelmät</b>	Hengitysharjoitukset, etenevät lihasrelaksaatioharjoitukset, meditaatioharjoitukset, jooga
<b>Kognitiivisia menetelmiä</b>	
<b>Huolihetki</b>	Huolihetkellä opetellaan uudenlaista toimintaa valveilla ollessa ennen nukahtamisaikaa. Hyödyllinen jo tilapäisessä unettomuudessa unettomuushäiriön alkuvaiheen hoidossa.
<b>Huolijatusten ja virheellisten olettamusten tunnistaminen ja muokkaus</b>	Katastrofiajatusten neutralointi ja paradoksaalinen intentio eli hereillä pysymisen yrittäminen, jolla vähennetään nukahtamisen yrittämistä. Yöaikaan huolijatusten kehä pyritään katkaisemaan esimerkiksi pysäytyssanalla. Se tarkoittaa merkityksetöntä sanaa, kuten "mutta", tai "niin". Ajatusten pyöriessä mielessä pysäytyssanaa toistetaan parin sekunnin välein silmät suljettuina 5–10 minuutin ajan. Se estää ajatusten tunkeutumista tajuntaan.
<b>Hyväksyminen ja itsemyötätunto; mindfulness</b>	Hyväksyvän tietoisien läsnäolon (mindfulness) menetelmiä on laaja valikoima, mutta ne ovat vielä vakiintumattomia. Rauhoitetaan yliaktiivista sympaattista hermostoa. Vähennetään itseen kohdistunutta vaativuutta ja ankaruutta. Arvojen tunnistaminen ja motivaatiotekijöiden tarkastelu. Unettomuutta ylläpitävien ristiriitojen käsittely.

(9). Unipolygrafiassa todettu unen kesto korreloi hoitovasteen kanssa: yli kuusi tuntia nukkuvat reagoivat paremmin CBT-i:hin kuin alle kuusi tuntia nukkuvat (12).

**Valohoidosta ja liikunnasta** on näyttöä kronobiologisissa uni-valverytmin häiriöissä (1). Vuorokausirytmien saa aikaistumaan oleskelemalla kirkasvalossa aamulla ja kuntoliikunnalla aamulla ja iltapäivällä. Säännöllinen liikunta nopeuttaa nukahtamista ja parantaa unen laatua terveillä, unettomuudesta kärsivillä (13) ja myös mielenterveyspotilailla (14).

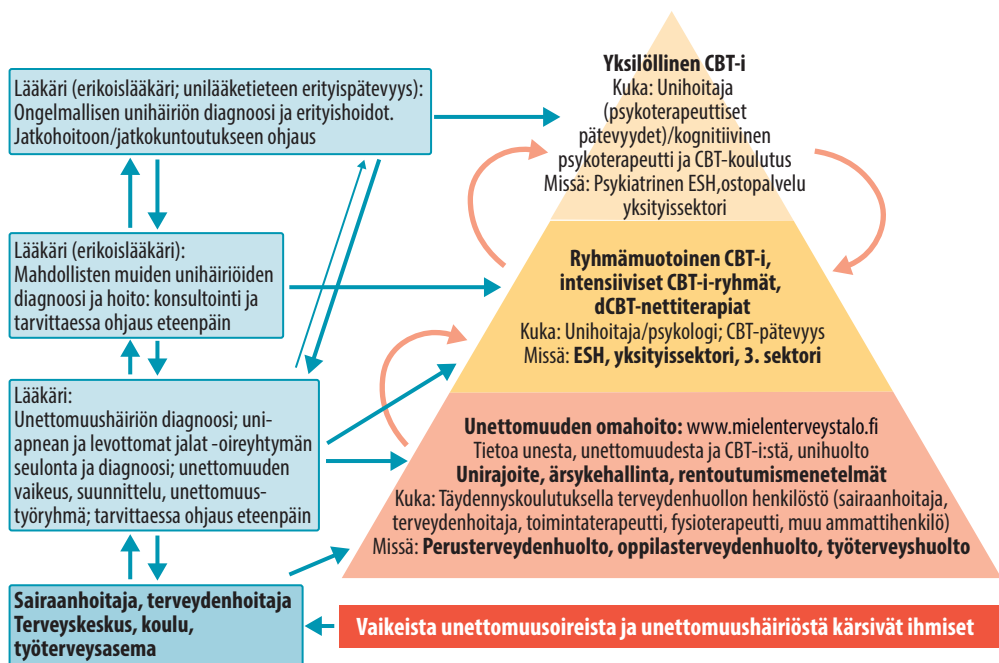
## Lääkehoitojen mekanismit, hyödyt ja haitat

Lääkehoidon tarve on arvioitava yksilöllisesti (1). Vireystilaa voidaan heikentää vahvistamalla GABAergistä inhibitiota, estämällä

asetyylikoliini-, histamiini-, noradrenaliini-, dopamiini-, glutamaatti- tai oreksiinivälitteistä valveaktiivisuutta tai tahdistamalla sisäistä keskuskelloa. Unettomuushäiriön lääkkeitä ovat tematsepaami, tsolpideemi, tsopikloni, doksepiini, mirtatsapiini ja melatoniini (**TAULUKKO 3**). Parhaimmillaankin unettomuuden lääkehoitojen näytön aste jää heikkotasoiseksi (15). Lumevaikutus on merkittävä (16).

Lääkehoito ei saa pahentaa mahdollista muuta samanaikaista unihäiriötä. Hengitystä lamaavat opioidit, tavanomaiset bentsodiatsepiinit, psykoosilääkkeet ja gabapentinoitit (gabapentiini, pregabaliini) voivat pahentaa uniapneaa (17). Psykoosilääkkeet, antihistamiinit ja masennuslääkkeet bupropionia lukuun ottamatta voivat pahentaa RLS-oireita.

**Bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet.** Bentsodiatsepiineja ja Z-lääkkeitä



**KUVA 2.** Unettomuuden porrastettu "stepped care"-hoitopolku (34,35)

(tsolpideemi ja tsopikloni) ei tulisi käyttää yhtäjaksoisesti yli kahta viikkoa (1,6). Etenkin iäkkäillä näiden lääkkeiden haitat voivat olla hyötyjä suurempia (1). Tsolpideemi voi aiheuttaa unissakävelyä etenkin naisilla (18). Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) suosittelee, että tsolpideemin annos naisilla on enintään 5 mg (1).

Bentsodiatsepiinit ja Z-lääkkeet vähentävät syvää unta (15,19,20). Erityistapauksissa, esimerkiksi varhain ilman laukaisevaa tekijää alkavassa unettomuushäiriössä tai unettomuushäiriössä, jossa yöuni on objektiivisesti lyhentynyt, saattaa kyseeseen tulla pitkäaikainen, esimerkiksi 2–4 iltana viikossa käytettävä intermittoiva lääkeannos (21).

Erittäin lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja (midatsolaami, triatsolaami) ei tulisi käyttää unilääkkeinä. Ne voivat lisätä paitsi loppuyön heräilyä myös seuraavan illan ahdistuneisuutta ja paluu-unettomuutta (rebound insomnia) (22).

**Masennuslääkkeet.** Unessa pysymisen vaikeutta voidaan hoitaa väsyttävillä masennuslääkkeillä, joista eniten näyttöä on doksepiinis-

ta (3–6 mg) ja mirtatsapiinista (3,75–7,5 mg) (1,15). Ne pidentävät ja yhtenäistävät unta sekä lisäävät syvää unta. Näin pienten annosten antikolinerginen vaikutus on selvästi pienempi kuin 10 mg:n amitriptyliinillä (23), minkä takia niitä voidaan käyttää myös iäkkäillä (15,22,24). Annoksen suurentuessa mirtatsapiini alkaa salvata myös serotoniini-2A- ja serotoniini-3-reseptoreita ja unettomuusoireet voivat lisääntyä. Mirtatsapiini voi aiheuttaa RLS-oireita ja altistaa unissakävelylle sekä unenaikaiselle syömishäiriölle ja painonnousulle.

Doksepiinin 10 mg:n tablettikoon poistuttua markkinoilta voidaan kirjoittaa ex tempore -resepti 1 mg:n, 3 mg:n tai 5 mg:n vahuisille tableteille. Mirtatsapiinista voi laatia 1 mg:n tai 4,5 mg:n tableteista ex tempore -reseptin. Terveysportista löytyy eri ex tempore -valmisteluiden kirjoitusohjeita.

Kipupotilaan unettomuuden hoitoon suositetaan ensisijaisesti CBT-i:tä, doksepiinia tai mirtatsapiinia (25). Amitriptyliinin vaikutus unen rakenteeseen on huonompi kuin doksepiinilla tai mirtatsapiinilla.

Tratsodonin näyttö jää puutteelliseksi unet-

**TAULUKKO 3.** Unettomuuden hoidossa käytettävien lääkkeiden ominaisuuksia (1,6,15,20)

Vaikutusmekanismi	Lääke ja annos	Vaikutukset uneen/T1/2	Haittavaikutukset
Bentsodiatsepiinijohdokset: GABA-reseptoreihin vaikuttavat bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset Z-lääkkeet	Tematsepaami 10–20 mg  Tsolpideemi 5–10 mg (naiset ja ikääntyneet enintään 5 mg)  Tsofikloni 3,75–7,5 mg	SL $\searrow$ , TST $\nearrow$ , SWS $\searrow$ , REM $\searrow$ , WASO $\pm$ 5–20 t  SL $\searrow$ , TST $\nearrow$ , SWS $\pm\searrow$ , REM $\searrow$ , WASO $\pm$ tsolpideemi 1,5 – 4,5 t; tsofikloni 3–6 t	Uneliaisuus, huimaus, muistamattomuus- ja vatsaoireet, kaatumiset vanhuksilla, voi pahentaa uniapneaa, toleranssi, riippuvuus.  Z-lääkkeillä samat kuin yllä. Koordinaatiovaikeus. Etenkin hoitoa aloitettaessa tsofiklonin kognitiiviset haitat voivat jatkuu yli 10 t.
Histamiini-1- (H-1) reseptorien salpaus ja vähäisessä määrin alfa-1-reseptorien salpaus	Doksepiini 3–6 mg 2 t ennen nukkumaanmenoaikaa  Mirtatsapiini 3,75–7,5 mg 2 t ennen nukkumaanmenoaikaa	SL $\pm\searrow$ , TST $\nearrow$ , SWS $\nearrow$ , WASO $\searrow$ 10–30 t  SL $\pm\searrow$ , TST $\nearrow$ , SWS $\nearrow$ , WASO $\searrow$ 20–40 t	Uneliaisuus yli 3 mg annoksella etenkin, jos lääke otetaan liian myöhään.  Uneliaisuus, huimaus, ummetus, ruokahalunkasvu, RLS-oireet. Unta parantava vaikutus voi huonontua yli 15 mg annoksella.
H-1- ja 5-HT-2A-salpaus, ja 5-HT-1A-agonismi (20)	Tratsodoni 25–150 mg	SWS $\nearrow$ , 3–13 t. Näyttö puutteellista (15)	Maksavaikutukset, ortostatismi, yhteisvaikutukset, päänsärky, pahoinvointi, priapismi (1:1 000).
Melatoniini-1- ja -2-reseptoriagonismi	Melatoniini 0,5–5 mg n. 2 t ennen nukkumaanmenoa. Ei kello 22 jälkeen	Aikabiologinen lääke. Tahdistaa uni-valvetrymiä, SL $\pm$ , WASO $\searrow$ (pitkävaikutteinen) tavallinen 40–60 min pitkävaikutteinen 3,5–4 t	Yleensä vähäisiä. Päänsärky, vatsaoireet, unien näkeminen, painajaiset, väsymys. Mahdollinen vaikutus glukosaasienvaihduntaan.
Antihistamiinit; H1-salpaus, antikolinerginen muskariini-1-reseptorien vaikutus	Doksylamiini 12,5–25 mg Enintään 1–2 viikon käyttö  Hydroksitsiini 25–50 mg	SL $\searrow$ , TST $\nearrow$ , SWS $\nearrow$ , WASO $\searrow$ 10–13 t  Kuten edellä 7–20 t	Molemmat: Väsymys. Kaikki sedatiiviset antihistamiinit voivat haitata autolla ajamista, antikolinergiset haitat, QT-ajan piteneminen, RLS-oireet, ekstrapyramidaalioireet, uniapnea. Riippuvuus, ei iäkkäille.
Psykoosilääkkeet Dopamiini-2:n salpaus; serotoniinivaikutukset	Ketiapiini 25–200 mg Olantsapiini 2,5–10 mg	SL $\searrow$ , TST $\nearrow$ , SWS $\pm$ 6–7 t SL $\searrow$ , TST $\nearrow$ , SWS $\nearrow$ 21–54 t	Väsymys, QT-ajan piteneminen, RLS-oireet, ekstrapyramidaalioireet, unissakävely, uniapnea, huimaus, antikolinergiset haitat, lihominen, verenpaineen lasku
Gabapentoinidit; Vaikutus GABA-reseptoreihin	Gabapentiini 300–900 mg Pregabaliini 25–300 mg	SL $\pm$ , WASO $\pm\searrow$ , SWS $\nearrow$ 5–7 t SL $\searrow$ , WASO $\pm\searrow$ , SWS $\nearrow$ 6 t	Väsymys, huimaus, toleranssi, riippuvuus, yhteisvaikutukset alkoholin kanssa, uniapnean paheneminen, iäkkäillä haitat korostuneita. Vähentävät RLS-oireita (etu)

REM = vilkeuni, RLS = levottomien jalkojen oireyhtymä (restless legs syndrome), SL = nukahtamisviive (sleep latency), SWS = syvän N3-unen määrä (N3-uni), T1/2 = puoliintumisaika, TST = yöunen pituus (total sleeping time), WASO = valve ja heräily nukahtamisen jälkeen (wake after sleep onset)

$\pm$ : vaikutus vaihtelee;  $\searrow$ : lyhenee/ vähenee;  $\nearrow$ : pitenee/ lisääntyy.

tomuuden hoidossa (15), vaikka sitä on käytetty etenkin Yhdysvalloissa unilääkkeenä annoksilla 25–150 mg. Tratsodonia on käytetty alkoholiongelmien, muistisairaiden ja ma-

sennuspotilaiden SSRI-lääkehoidon aiheuttamaan unettomuuteen (20).

**Melatoniinivaikutteiset lääkkeet.** Melatoniini on aikabiologinen lääke. Sen näyttö nu-



kahtamisvaikeuksien hoidossa on heikkoa (1). Melatoniini näyttäisi suojaavan ikääntymisen ja uniapnean haitallisilta sydän- ja verisuoni-vaikutuksilta (26). Heikentynyt melatoniinin tuotanto ja vähäiset haitat puoltavat jossain määrin melatoniinin käyttöä ylläpitämään unta ikääntyneillä.

Melatoniinin käytölle ei ole ehdottomia vasta-aiheita. Kolmasosalla suomalaisista on melatoniinireseptori-1B:n variantti, joka saattaa vähentää insuliinin eritystä melatoniinia käytävillä (27). Toisaalta joidenkin tutkimusten mukaan melatoniini voi suojata diabetekselta (28). Melatoniinin haittavaikutukset lisääntyvät, kun melatoniini otetaan liian myöhään tai sen annos on liian suuri.

Melatoniinin hoitoannos on 0,5–6 mg, ja se otetaan kello 20 ja 22 välillä, vaikka nukkumaan mentäisiin vasta myöhemmin. Hämärävalon aikainen melatoniinin nousuaika (dim light melatonin onsets, DLMO) on keskimäärin noin kaksi tuntia ennen nukahtamisaikaa ja toisaalta kuusi tuntia ennen unen keskikohtaa (midpoint of sleep). Jos menee nukkumaan kello 24 ja herää kello 8, on unen keskikohta kello 4 ja DLMO-aika kello 22 (1). Melatoniinia ei tulisi ottaa normaalin DLMO-ajan eli käytännössä kello 22:n jälkeen (1). Pitkävaikutteisella melatoniinivalmisteella on nukahtamisen edistämisen lisäksi unta yhtenäistävää vaikutusta paitsi yli 55-vuotiailla myös muissa ikäryhmissä henkilöillä, joiden oma melatoniinituotanto on niukkaa (20).

Agomelatiini sitoutuu melatoniini-1- ja -2-reseptoreihin unta edistäen, ja lisäksi se salpaa serotoniini-2C-reseptoreita lisäten siten syvää unta. Agomelatiinin annokset ovat samoja sekä unettomuuden että masennuksen hoidossa.

**Antihistamiinit.** Väsyttäviä antihistamiineja ei tule käyttää unettomuushäiriön pitkäaikaisessa hoidossa. Lyhytaikaiseen unettomuuden hoitoon hyväksytyyn doksylamiinin unilääkevaikutus välittyy ensisijaisesti histamiini-1- ja muskariini-1-reseptoreiden salpauksella. Allergisen oireilun aiheuttamassa unettomuudessa tilapäisesti käytettävä hydroksitsiini salpaa lisäksi serotoniini-2A-, adrenergisia alfa-1- ja dopamiini-2-reseptoreita. Molemmat voivat pidentää QT-aikaa. Lisäksi näillä antihistamiini-

neilla on voimakas antikolinerginen vaikutus (1,23).

**Psykoosilääkkeiden** käyttöön unettomuuden hoitona tulee suhtautua kriittisesti, jollei lääkkeen käyttöön ole psykiatrisia perusteita (1,6,15). Psykoosilääkkeiden vaikutuksista unettomuuden hoidossa ei ole vahvaa näyttöä. Haittavaikutuksia ovat muun muassa QT-ajan pidentyminen, verenpaineen lasku, päiväväsymys ja painonnousu. Olantsapiinin antikolinerginen vaikutus on suurempi kuin ketiapiinin tai risperidonin (23). Olantsapiini näyttäisi lisäävän syvää unta enemmän kuin ketiapiini (20) (**TAULUKKO 3**).

**Muut lääkkeet.** Gabapentinoideit ovat ensisijaisesti neuropaattisen kivun ja epilepsian hoitoon käytettyjä jänniteriippuvaisen kalsiumkanavan salpaajia. Pregabaliinia käytetään myös yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön. Niitä voidaan käyttää erityistapauksissa kivusta, RLS:stä tai yöllisestä jaksottaisesta raajaliikehäiriöstä kärsivän potilaan unettomuuden hoidossa (22,29). Gabapentinoideja tulee välttää iäkkäillä (24).

**Uusia mahdollisia unilääkkeitä.** Uusia täsmällisemmin vaikuttavia unilääkkeitä kehitetään. Yhdysvalloissa on jo käytössä oreksiinin vastavaikuttaja (suvoreksanti), joka estää laajasti ja tehokkaasti koko valvejärjestelmää heikentämättä unen laatua (30).

**Kognitiivis-behavioraalisten menetelmien ja lääkehoidon yhdistäminen.** CBT-hoidon aloituksen viivästyessä tai hoitovasteen jäädessä riittämättömäksi saatetaan tarvita lääkehoitoa. Sekä unilääkehoidon ja CBT-i:n yhdistäminen että CBT-i ilman lääkehoitoa ovat parempia kuin lääkehoito yksinään. CBT-i:tä tulisi aina jatkaa lääkehoidon lopettamisen jälkeen pitkäaikaisen hoitotuloksen saamiseksi (1).

Säännöllinen bentsodiatsepiinien ja Z-lääkkeiden käyttö voi haitata oman luonnollisen nukahtamismekanismin palauttamista ja siihen luottamista sekä huonontaa CBT-i:n pitkäaikaisvastetta (1). Tilannetta voisi verrata siihen, että yrittää opetella uimaan uimarenkaan kanssa, kun ei luota veden kantavan.

Histamiini-1-reseptorin salpaaja tai Z-lääke voi tulla kyseeseen, jos uni jää selvästi riittämättömäksi. RLS:n hoitona suositetaan rautahoitoa,

## Ydinasiat

- ▶ Unettomuushäiriö tarkoittaa sairaudeksi luettavaa, pitkäkestoista unettomuutta.
- ▶ Unettomuushäiriön hoito perustuu ensisijaisesti kognitiivis-behavioraalisiin menetelmiin (CBT).
- ▶ Yli kahden viikon unilääkehoito voi tulla kyseeseen, jos uni on objektiivisesti mitattuna lyhyt.
- ▶ Histamiini-1-reseptoreita salpaavat lääkkeet soveltuvat unettomuushäiriön hoitoon.
- ▶ Kaikkien sedatiivisten ja antikolinergisten lääkkeiden haitat on huomioitava etenkin iäkkäillä.

kun ferritiini on < 75 ug/l, muutoin voi harkita dopamiiniagonistia tai gabapentinoidia (29,31). Samanaikainen ahdistuneisuushäiriö tai masennus on hoidettava asianmukaisesti. Masennuslääke ei heikennä CBT:i:n vaikutuksia.

CBT-i voi auttaa purkamaan unilääkehoitoa ja helpottaa unettomuuksia, vaikka lääketerapian vaiheessa tapahtuu tilapäistä oireiden pahenemista (32).

## Unettomuuden hoitopolku

Unettomuuden ensiarvio ja hoito kuuluvat perusterveydenhuoltoon. Puutteellinen hoitovaste, unettomuutta pahentavat psykiatriset ja somaattiset liitännäissairaudet, elimelliset unihäiriöt ja unihäiriöiden vaativa erotusdiagnostiikka edellyttävät lähetettävä erikoissairaanhoidon unilääketieteelliseen konsultaatioon (KUVA 2) (1).

Sairaanhoitajan rooliin sopii unipäiväkirjaseuranta ja motivointi muutoksiin terveyskäyttäytymisessä. Hän voi vahvistaa itsehoitokeinoja ja huolehtia riittävän tiedon antamisesta ja yhteistyön jatkuvuudesta sekä seurata hoitosuunnitelman toteutumista. Lääkäri vastaa unettomuushäiriön diagnostiikasta ja päättää mahdollisesti tarvittavista laboratoriotutkimuksista sekä muista lisätutkimuksista.

Unettomuuden lääkkeetöntä hoitoa on juurrutettu perusterveydenhuoltoon koulutuksin, muun muassa valtakunnallisen Vesote-hankkeen Uneton Suomessa -projektin puitteissa (33). Unihoitajatoimintamallia on testattu HUS-alueella neljässä terveyskeskuksessa. Tämä on vaatinut käytännönläheistä työn kautta oppimista terveyskeskusten ammattiryhmien yhteistyönä ja johdon sitoutumista muutokseen (33).

Unettomuuden näyttöön perustuvaa lääkkeetöntä hoitoa tulisi olla porrastetusti kaikilla terveydenhuollon tasoilla (1,6,34) (KUVA 2). Porrastetun mallin alimman tason kevyin, ohjattuun itsehoitoon perustuva interventio voi riittää lievemmissä unettomuuden muodoissa, nuoremmilla ja työssäkäyvillä potilailla (35). Myös nettiterapian vaikuttavuudesta on saatu näyttöä (1,6). Mielenterveydestä löytyvä unettomuuden nettiterapia (36) on käytettävissä koko maassa.

Vaikka pääkaupunkiseudulla psykiatrinen erikoissairaanhoido, Uniliitto ja yksityiset toimijat ovat jo pidempään järjestäneet unettomuuden lääkkeetöntä hoitoa, sen saatavuus vaihtelee alueittain. Hoidon saatavuutta parantaa unettomuuden nettiterapia, joka soveltuu älypuhelinlaiteille käytettävillä potilaille (36,37). Sen lisäksi tarvitaan koulutusta, alueellisia hoitopolkuja ja henkilöstöpanostuksia tai ostopalveluita.

## Ajoterveys

Unettomuudesta kärsivän kuljettajan ajoterveydelliset ongelmat liittyvät lähinnä sedatiivisten lääkkeiden käyttöön ja mahdollisiin rinnakkaisairauksiin (1). Liikenne ja viestintäviraston (Traficom) ohjeiden mukaan ajoterveysvaatimukset täyttyvät, jos lääkäri arvioi, ettei lääkehoito vaikuta haitallisesti tarkkaavuuteen tai muuhun suorituskykyyn (38). Asia on kirjattava potilaskertomukseen. Aamuyöllä otettu unilääke häiritsee ajoturvallisuutta (39,40). Etenkin lääkehoitoa aloitettaessa tsopikloni voi haitata moottoriajoneuvolla ajamista vielä yli kymmenen tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen (39). Myös väsyttävistä antihistamiineista voi olla ajamiselle haittaa (TAULUKKO 3).



## Lopuksi

Unettomuuden toimivaan hoitopolkuun kuuluvat unilääketieteelliset konsultaatiot. Näyttöön perustuvan, kustannustehokkaan unettomuuden hoidon valtakunnallinen saatavuus voi edellyttää täydentävien palveluiden ostoa yksityissektorilta. Unettomuuden hyvä hoito on edullista: sen avulla voidaan vähentää oheissairastavuutta, sairauspoissaoloja ja haitallisia terveystottumuksia, kuten itselääkintää alkoholilla.

**MARKKU PARTINEN, LKT, professori, neurologian dosentti, unilääketieteen erityispätevyys, tutkimusjohtaja ja vastuututkija**  
Helsinginlinikka, Tutkimuskeskus Vitalmed ja Helsingin yliopisto, Neurotieteiden osasto, Clinicum  
Twitter: @MarkkuPartinen

**KATINKA TUISKU, LT, psykiatrian dosentti, unilääketieteen erityispätevyys, osastonylilääkäri**  
HUS Psykiatria, Keskitetyt poliklinikat

**KARI RAASKA, LT, ylilääkäri, psykiatrian sekä kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri**  
HUS psykiatria

**JUHA PUUSTINEN, LT, neurologian dosentti ja kliinisen lääkehoidon dosentti, osastonylilääkäri, kehitys- ja tutkimusylilääkäri**  
Satasairaala, neurologian yksikkö, Porin perusturva; Turun yliopisto, kliininen laitos; Helsingin yliopisto, farmakologian ja lääkehoidon osasto

**TIMO PARTONEN, LT, psykiatrian dosentti, tutkimusprofessori**  
Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, Kansanterveysratkaisut

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Jaana Suvisaari

Pitkäaikaisen unilääkehoidon perusteluksi ai-noana unettomuushäiriön hoitona ei enää riitä se, että näyttöön perustuvaa lääketehtä hoitoa ei olisi saatavilla. Mikäli maanlaajuisesti käytössä oleva unettomuuden nettiterapia (36) ei riitä tai soveltu käytettäväksi, tulisi julkisen terveydenhuollon järjestää tai ostaa CBT-i:tä eurooppalaisen hoidonporrastusmallin mukaisesti. ■

### SIDONNAISUUDET

**Markku Partinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (GSK, Orion Pharma, UKK-instituutti, THL, Umecrine, Vivago, Oura, Bioprojet, UCB Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (STM, Parkinsonliitto, Bioprojet, UCB Pharma), luottamustoimet (Parkinsonliitto (liittohallituksen puheenjohtaja) Suomen unitutkimusseura ry (hallituksen jäsen)), hankkeet (STM, Vesote - Uneton Suomessa THL, kansallinen narkolepsiatyöryhmä, Unettomuuden Käypä hoito -työryhmän puheenjohtaja, Uniapnean Käypä hoito -työryhmän jäsen), muut sidonnaisuudet (kliiniset lääketutkimukset (Jazz Pharma, Bioprojet, MSD, Umecrine), laitettutkimukset (Vivago, Oura)

**Katinka Tuisku:** Apuraha (Työsuojelurahasto), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lundbeck, Orion, Kuntoutussäätiö, Työterveyslaitos), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Työsuojelurahasto), hankkeet (Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus, Palveluvalikoimaneuvoston seksuaaliterveysjaoksen asiantuntijatyöryhmä)

**Kari Raaska:** Luottamustoimet (Lääkeinformaatio ammattilaisille -työryhmän jäsen, Fimea), muut sidonnaisuudet (HUS Lääkeneuvottelukunnan jäsen)

**Juha Puustinen:** Apuraha (Lääketieteellisenä vastuunhenkilönä KÄVELI-tutkimushankkeessa (Orion Pharma, Suunto, Forciot)), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, RocheAbbvie, Aducate, Boehringer Ingelheim, Farmasian oppimiskeskus, Nutricia Medical, Muistiliitto, Kankaanpään seudun muistiyhdistys, Pfizer, Pharmac, Pohjois-Satakunnan Kansanopiston kannattajayhdistys, Porin seudun muistiyhdistys, Sanofi, Suomen Neurologinen Yhdistys), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Roche), luottamustoimet (Satasairaalan neurologian yksikön johtoryhmä, Tyks ervan Uni- ja hengityskeskusten kliininen johtoryhmä, STM:n rationaalisen lääkehoidon tutkimustyöryhmä, Fimean lääkeinformaatioverkosto), hankkeet (Satakunnan Valtion tutkimusrahoitus -työryhmä, Porin perusturvan muistihoitopolku -työryhmä (puheenjohtaja 2019), Porin perusturvan Himmelin palvelukeskuksen toiminnan uudelleen järjestäminen, Satakunnan Lääkäriyhdistys (toiminnantarkastaja))

**Timo Partonen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Luento: Merck Life Science), luottamustoimet (Suomen Psykiatriyhdistyksen Lääkehoidon ja biologisen psykiatrian työryhmän puheenjohtaja), hankkeet (kansallinen itsemurhien ehkäisytyötä koordinoiva verkosto, puheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (Oriolan ja Orionin osakkeita)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Unettomuus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2019 [päivitetty 27.9.2019]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
2. Uniapnea (obstruktiivinen uniapnea aikuisilla). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017. [päivitetty 15.6.2017][www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
3. Sweetman AM, Lack LC, Catchside PG, ym. Developing a successful treatment for co-morbid insomnia and sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2017;33:28–38.
4. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, ym. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310–8.
5. Boulos MI, Jaïram T, Kendzerska T, ym. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7:533–43.
6. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, ym. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26:675–700.
7. Morin CM, Benca R. Nature, evaluation, and treatment of insomnia. Kirjassa: Chokroverty S, toim. Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations and clinical aspects. New York: Springer 2017, s.673–96.
8. Järnefelt H. Psykologiset hoidot tehoavat unettomuuteen. *Suom Lääkäril* 2017; 72:776–81.
9. Rash JA, Kavanagh VAJ, Garland SN. A meta-analysis of mindfulness-based therapies for insomnia and sleep disturbance: moving towards processes of change. *Sleep Med Clin* 2019;14:209–33.
10. McCrae CS, Williams J, Roditi D, ym. Cognitive behavioral treatments for insomnia and pain in adults with comorbid chronic insomnia and fibromyalgia: clinical outcomes from the SPIN randomized controlled trial. *Sleep* 2019;42:1–15.
11. Carney CE, Edinger JD, Kuchibhatla M, ym. Cognitive behavioral insomnia therapy for those with insomnia and depression: A randomized controlled clinical trial. *Sleep* 2017;40:1–13.
12. Bathgate CJ, Edinger JD, Krystal AD. Insomnia patients with objective short sleep duration have a blunted response to cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep*, julkaistu verkossa 1.1.2017. DOI:10.1093/sleep/zsw012.
13. Lowe H, Haddock G, Mulligan LD, ym. Does exercise improve sleep for adults with insomnia? A systematic review with quality appraisal. *Clin Psychol Rev* 2019;68:1–12.
14. Lederman O, Ward PB, Firth J, ym. Does exercise improve sleep quality in individuals with mental illness? A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2019;109:96–106.
15. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, ym. 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.
16. Rogev E, Pillar G. Placebo for a single night improves sleep in patients with objective insomnia. *Isr Med Assoc J* 2013; 15:434–8.
17. Revol B, Jullian-Desayes I, Pepin JL, ym. Drugs and obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2317–8.
18. Stallman HM, Kohler M, White J. Medication induced sleepwalking: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2018;37:105e113.
19. Arbon EL, Knurowska M, Dijk DJ. Randomised clinical trial of the effects of prolonged-release melatonin, temazepam and zolpidem on slow-wave activity during sleep in healthy people. *J Psychopharmacol* 2015;29:764–76.
20. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev* 2018;70:197–245.
21. Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, ym. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1128–37.
22. Roehrs T, Roth T. Insomnia pharmacotherapy. *Neurotherapeutics* 2012;9:728–38.
23. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, ym. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1333–41.
24. Lääke 75+ tietokanta. Helsinki: Fimea 2019. [www.fimea.fi/laakehaut\\_ja\\_luettelot/laake75-](http://www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/laake75-).
25. Stiefel F, Stagno D. Management of insomnia in patients with chronic pain conditions. *CNS Drugs* 2004;18:285–96.
26. Xie Z, Chen F, Li WA, ym. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res* 2017;39:559–65.
27. Tuomi T, Nagorny CL, Singh P, ym. Increased melatonin signaling is a risk factor for type 2 diabetes. *Cell Metab* 2016; 23:1067–77.
28. Doosti-Irani A, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N, ym. The effects of melatonin supplementation on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res* 2018;50:783–90.
29. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, ym. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: A combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;21:1–11.
30. Partinen M. Oreksiiniantagonistit – uusia lääkkeitä unettomuuden hoitoon. *Duodecim* 2019;135:710–1.
31. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, ym. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 2018;41:27–44.
32. Takaesu Y, Utsumi T, Okajima I, ym. Psychosocial intervention for discontinuing benzodiazepine hypnotics in patients with chronic insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2019;48:101214.
33. Edistetään terveyttä ja hyvinvointia sekä vähennetään eriarvoisuutta – kärkihankkeen kehittävä sessioarviointi. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö 2019.
34. Espie CA. “Stepped care”: a health technology solution for delivering cognitive behavioral therapy as a first line insomnia treatment. *Sleep* 2009;32:1549–58.
35. Vincent N, Walsh K. Stepped care for insomnia: An evaluation of implementation in routine practice. *J Clin Sleep Med* 2013;9:227–34.
36. Unettomuuden nettiterapia. Helsinki: HUS 2019. [www.mielenterveytalo.fi/nettiterapiat/terapiaohjelmat/unettomuus/Sivut/default.aspx](http://www.mielenterveytalo.fi/nettiterapiat/terapiaohjelmat/unettomuus/Sivut/default.aspx).
37. Espie CA, Emsley R, Kyle SD, ym. Effect of digital cognitive behavioral therapy for insomnia on health, psychological well-being, and sleep-related quality of life: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2019;76:21–30.
38. Ajoterveysten arviointiohjeet terveydenhuollon ammattilaisille. Traficom. Helsinki: Liikenne- ja viestintävirasto 2019.
39. Leufkens TRM, Ramaekers JG, De Weerd AW, ym. Residual effects of zopiclone 7.5 mg on highway driving performance in insomnia patients and healthy controls: A placebo controlled crossover study. *Psychopharmacology* 2014;231:2785–98.
40. Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, ym. Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: A systematic review. *Accid Anal Prev* 2016;96:255–70.