

PSYKOOSILÄÄKKEET UNETTOMUUDEN HOIDOSSA

Alastalo Aleks
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Oulun Yliopisto
Lääketieteellinen tiedekunta
Maaliskuu 2019
Ohjaaja: Dosentti Erika Jääskeläinen

TIIVISTELMÄ

Alastalo, Aleksis:
Syventävien opintojen tutkielma:

Psykoosilääkkeet unettomuuden hoidossa
26 sivua, 1 liite

Unella on tärkeä merkitys ihmisen normaalin toimintakyvyn kannalta. Väliaikaisena ilmiönä unettomuus kuuluu jokaisen normaaliin elämään, mutta pitkittyessään se heikentää elämänlaatua. Unettomuuden ensisijaisena hoitomuotona suositellaan psykologisia hoitomuotoja, mutta niiden vähäisen saatavuuden takia joudutaan usein turvautumaan lääkehoitoon. Unettomuuden lääkehoidossa käytetään melatoniinia, bentsodiatsepiinejä, bentsodiatsepiinin kaltaisia lääkkeitä eli Z-läkkeitä, sedatiivisia masennusläkkeitä, sedatiivisia antihistamiineja ja joissain tapauksissa psykoosiläkkeitä.

Tämän tutkielman tarkoituksena oli selvittää psykoosiläkkeiden hyötyjä ja haittoja unettomuuden hoidossa kirjallisuuskatsauksen avulla. Aiheeseen liittyviä artikkeleita etsittiin systemaattisesti PubMed-tietokannasta ja tutkielmaan valikoitui 13 artikkelia. Artikkeleista vain 5 oli placebokontrolloituja ja yleisesti potilasmäärät tutkimuksissa olivat pieniä. Myös potilaiden muut sairaudet kuin unettomuus vaihtelivat tutkimusten välillä.

Psykoosiläkkeistä ketiapiinin tehosta on eniten näyttöä unettomuuden hoidossa. Ketiapiinilla on todettu olevan myönteinen vaikutus unettomuuteen Parkinsonin taudissa, primaarisessa unettomuudessa, päihderiippuvaisilla potilailla, masennuksessa, nuorilla psykiatrisilla potilailla, rintasyöpäpotilailla ja traumaperäistä stressihäiriötä sairastavilla potilailla. Ketiapiinilla unettomuus helpottui, unen pituus kasvoi, nukahtamisnopeus kasvoi, levottomuus väheni ja unen laatu parani tilastollisesti merkitsevästi. Risperidonilla on näyttöä unettomuuden hoidosta dementiaan liittyvässä unettomuudessa, paradoksaalisessa unettomuudessa (jossa potilas kokee nukkuvansa hyvin vähän, mutta tätä ei voida todentaa esim. toimintakyvyn heikkenemisen perusteella) ja nuorilla psykiatrista häiriötä sairastavilla potilailla. Olantsapiinilla näyttöä löytyy paradoksaalisessa unettomuudessa ja nuorilla psykiatrista häiriötä sairastavilla potilailla.

Psykoosiläkkeiden haittavaikutuksista kuiva suu oli tutkimuksissa yleisin. Lisäksi esiintyi päivääjän uneliaisuutta, väsymystä, agitaatiota, liikaunisuutta ja painon nousua. Kaikista mukaan otetuista tutkimuksista laskettuna haittavaikutusten takia tutkimuksen keskeytti yhteensä 4,5 % potilaista. Annoskoon kasvaessa haittavaikutukset näyttävät lisääntyvän.

Näyttö psykoosiläkkeiden tehosta unettomuuden hoidossa on viitteellistä, sillä tulokset perustuvat vähään määrään tutkimuksia. Ei voida siis tehdä suoria johtopäätöksiä siitä, onko psykoosiläkkeiden käyttö unettomuuden hoidossa aiheellista vai ei. Lisätutkimusta tarvitaan.

SISÄLLYSLUETTELO

1.	JOHDANTO	4
2.	KIRJALLISUUSKATSAUS	5
2.1.	Epidemiologia	5
2.2.	Unettomuuden diagnostiikka ja tutkiminen	5
2.3.	Unettomuuden hoito	8
2.3.1.	Lääkkeetön hoito	11
2.3.2.	Lääkehoito	12
2.4.	Psykoosilääkkeet	13
2.4.1.	Psykoosilääkkeiden käyttöaiheet ja vaikutusmekanismi	13
2.4.2.	Psykoosilääkkeiden käyttö unettomuuden hoidossa	15
3.	OMAN TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	16
4.	AINEISTO JA MENETELMÄT	16
4.1.	Kirjallisuushaut	16
4.2.	Tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteerit ja aineiston kokoaminen.....	16
5.	TULOKSET	17
5.1.	Aineiston kuvailu	17
5.2.	Psykoosilääkkeiden teho ja haitat unettomuudessa.....	18
5.2.1.	Teho	18
5.2.2.	Haitat.....	19
6.	POHDINTA	20
6.1.	Päätulokset.....	20
6.2.	Tulosten vertailu aiempiin tuloksiin ja kliinisiin käytäntöihin.....	21
6.3.	Tulosten kliininen merkitys.....	23
6.4.	Johtopäätökset	24
7.	LÄHDELUETTELO	24
8.	LIITTEET	27

1. JOHDANTO

Unella on tärkeä merkitys ihmisen normaalin elämänlaadun ja toimintakyvyn kannalta. Unen aikana elimistö varastoi energiaa ja poistaa aivoista aineenvaihdunnassa syntyneitä haitallisia yhdisteitä. Unen aikana tapahtuva plastinen hermosolujen muovautuminen liittyy olennaisesti muistiin ja oppimiseen. Uni vaikuttaa myös merkittävästi elimistön immunologiseen tasapainoon. (Partinen ym. 2015) Aikuinen nukahtaa tavallisesti alle puolessa tunnissa ja yöllinen hereillä olemisen aika on yhteensä alle puoli tuntia. Normaalisti uni koostuu viidestä noin 90 minuuttia kestävästä vaiheesta, joissa uni syvenee kohti REM-unta rauhallisempien non-REM-vaiheiden kautta. Unentarve on yksilöllistä, mutta keskimäärin uni kestää 6-9 tuntia. Unen pituuteen vaikuttavat mm. geneettiset tekijät, elintavat, ulkoiset tekijät ja terveyden tila. Vireystilan kannalta uni-valve-rytmin säännöllisyys on merkittävä tekijä. (Partinen ym. 2015, Partonen 2014)

Unen on todettu myös olevan tärkeä säätelijä aivojen glymfaattisen puhdistusjärjestelmän toiminnassa. Muutokset uni-valverytmissä johtavat dynaamisiin muutoksiin aivojen ekstrasellulaaritulavuudessa, kiihdyttämällä paravaskulaarista nesteen liikkumista selkäydinnesteen ja aivojen kudosten välillä. Neuronien metaboliassa syntyvien jätteiden poistaminen aivokudoksesta on todettu olevan tehokkaampaa unen, etenkin syvän unen, kuin valveilla olon aikana. (Sun ym. 2018)

Stressaavissa elämäntilanteissa nukahtamisen vaikeudet ja yöunien katkonaisuus ovat tavallisia ilmiöitä lähes kaikille ja tilapäisesti ne kuuluvat normaaliin elämään. Unettomuudesta tulee ongelma siinä vaiheessa, kun se alkaa vaikuttamaan valveillaoloajan vointiin ja aiheuttaa kärsimystä ja toimintakyvyn laskua.

Pitkäkestoinen unettomuus, joka ilmenee itsenäisesti tai yhdessä muiden sairauksien kanssa, on kuitenkin tila, johon tarvitaan usein spesifistä hoitoa. Unettomuuden oireet, ilmentyminen, etiologia, kesto ja vakavuus vaihtelevat yksilöllisesti. Usein unettomuus alkaa oireena, mutta kehittyy ajan saatossa häiriöksi, joka heikentää potilaan elämänlaatua. Unettomuus on yhteydessä muun muassa masennuksen ilmenemiseen sekä kasvattaa

verenpainetaudin ja tyyppin 2 diabeteksen riskiä. Unettomuus heikentää myös toiminta- ja työkykyä sekä lisää kustannuksia yhteiskunnalle. (Järnefelt 2017)

Psykologisten hoitomuotojen on todettu olevan tehokas hoitomuoto unettomuuteen (70-80% primaarista unettomuutta sairastavista hyötyy), mutta erään arvion mukaan maailmassa vain noin 1% unettomuudesta kärsivistä saa psykologista hoitoa (Järnefelt 2017). Usein tuleekin kyseeseen unettomuuden hoito lääkkeellisesti. Lääkehoidossa käytetään mm. bentsodiatsepiinejä, Z-lääkkeitä. Lääkehoidossa tulee pyrkiä pienimpään tehokkaaseen annokseen ja unilääkettä tulisi ottaa vain tarvittaessa. (Partonen 2015) Unettomuuden omahoito perustuu psykologisiin menetelmiin ja myös siitä voi olla apua unettomuuden hallinnassa (Mielenterveystalo 2019).

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1.Epidemiologia

Aikuisista noin joka kolmas kärsii toisinaan unettomuudesta ja 10-15 %:lla myös toimintakyky häiriintyy unettomuuden johdosta. Suomessa kroonisesta unettomuudesta kärsii jopa 12% aikuisista. Viime vuosikymmenten aikana etenkin työikäisillä unettomuus on lisääntynyt. Vuorotyö ja muu epäsäännöllinen työ altistaa uni-valvehäiriöille. Kroonisia sairauksia kärsivillä unettomuus on yleistä esim. 25-60 %:lla syöpäpotilaista ja 40-80 %:lla kipupotilaista ilmenee unettomuutta. Yli 40%:lla unettomuutta kärsivistä on jokin mielenterveyden häiriö tai päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä. Ikääntyessä unettomuus lisääntyy, mikä osittain selittyy elimellisten sairauksien lisääntymisellä. Nuorilla unettomuutta esiintyy 9-13 %:lla ja se on yleisempää tytöillä. (Partinen ym. 2015)

2.2.Unettomuuden diagnostiikka ja tutkiminen

Unettomuudella tarkoitetaan toistuvia vaikeuksia vaipua uneen, vaikeuksia pysyä unessa, unen huonoa laatua tai unesta heräämistä liian aikaisin. Kansainvälisessä unihäiriöluokituksessa unettomuushäiriö tarkoittaa nukahtamisvaikeuksien ilmenemistä vähintään kolmesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Tilapäisenä ilmiönä unettomuus kuuluu normaaliin elämään, joten jos ihminen kokee unenmäärän riittäväksi ja herää virkeänä, ei unettomuus vaadi silloin välttämättä hoitoa. Ongelmaksi unettomuus koituu

siinä vaiheessa, kun se alkaa vaikuttamaan päivittäiseen toimintakykyyn ja aiheuttaa kärsimystä. Kroonisena unettomuus lisää riskiä monille sairauksille ja tapaturmille sekä heikentää elämänlaatua ja toimintakykyä. Unettomalla potilaalla esiintyy usein ongelmanratkaisukyvyyn, muistin ja kognition heikkenemistä ja lisäksi unettomuudella on yhteys lisääntyneeseen kuolleisuuteen. Unettomuus alkaa usein, kun potilas kokee muutoksia elämäntilanteessaan, mikä onkin täysin luonnollinen reagoititapa. Pitkittyessään unettomuus voi häiritä aivojen uni-valverytmin säätelyä, jolloin kehittyy unettomuushäiriö. (Partinen ym. 2015)

Unettomuus, joka ei selity psykiatrisilla häiriöillä, kuuluu yläluokkaan ”unihäiriöt” ja se luokitellaan ICD-10-tautiluokituksessa mm. ei-elimellisiin unettomuushäiriöihin (kuuluvat luokkaan F51), elimelliseen unen alkamisen ja ylläpitämisen häiriöön (G47.0) ja unen huolenpidon ongelmiin (Z72.8). Taulukossa 1 on kuvattu diagnostiset kriteerit yllämainituille unihäiriöille. Ei-elimellisessä unettomuudessa potilaalla on ollut unettomuutta vähintään kolmena yönä viikossa kuukauden ajan ja se aiheuttaa haittaa ja kärsimystä päivittäisessä elämässä. Muu ei-elimellinen unettomuus (F51.8) määritetään diagnosoiksi, silloin kun muut kriteerit paitsi unettomuuden kesto ja toistuvuus täyttyvät. Unen alkamisen ja ylläpitämisen häiriössä (G47.0) on taustalla elimellinen sairaus, joka aiheuttaa unettomuutta (Taulukossa 1 tarkemmat kriteerit). Muu elimellinen unihäiriö (G47.8) diagnosoidaan, kun joko unen alkaminen tai ylläpitäminen on häiriintynyt. (Partinen ym. 2015, Partonen 2014)

Taulukko 1. Unettomuuden luokittelu. Mukailtu lähteestä (Partinen ym. 2015)

Unettomuuden muoto	ICD-10-koodi	Diagnosikriteerit
Ei-elimellinen unettomuus (Yleisin syy pitkäaikaiseen unettomuuteen)	F51.1 (Kesto yli 3 kk) F51.2 (Kesto 1-3 kk) F51.8 (muu ei elimellinen unettomuus, kesto alle 1kk ja toistuvuus alle 3 kertaa viikossa)	Nukahtamisvaikeudet, unessa pysymisen vaikeus tai uni ei virkistä. Ilmenee vähintään kolmesti viikossa kuukauden ajan. Vaikeuttaa normaalia arkea. Häiriön taustalla ei ole mitään elimellistä syytä.
Elimellinen unettomuushäiriö	G47.0 G47.8 (Muu selvästi elimellinen unihäiriö)	Unettomuuden syy selkeästi elimellinen ja keskushermostoperäinen. Ei selity muilla unihäiriöillä tai muilla tekijöillä. Idiopaattinen elimellinen unettomuushäiriö, joka on alkanut lapsuudessa tai nuoruudessa.

Unettomuuden muoto	ICD-10-koodi	Diagnosikriteerit
Unen huolenpidon ongelma	Z72.8	Unen puutteellinen huolto esim. epäsäännöllinen unirytm, unta häiritsevä toiminta iltaisin ja liian pitkät päiväunet.

Tarkkaa syntymekanismia unettomuudelle ei tunneta, mutta siihen on todettu liittyvän toiminnallisia muutoksia aivoissa sekä käyttäytymiseen liittyviä, kognitiivisia, emotionaalisia ja geneettisiä tekijöitä (Järnefelt 2017). Useimmiten unettomuus liittyy ahdistuneisuuteen, päihteiden käyttöön tai masennukseen, minkä takia myös keinot sen hoitamiseen ovat usein samat kuin mielenterveyden häiriöissä ja päihdeongelmissa. On kuitenkin mahdollista, ettei unettomuus poistu, vaikka häiriö saataisiinkin hoidettua. Psykoottisten häiriöiden mahdollisuus on myös hyvä arvioida unetonta potilasta tutkittaessa. (Partonen 2015) Unettomuutta voivat aiheuttaa myös useat muut tekijät kuten perimä, persoonallisuus, terveydentila, lääkkeet, piristeet, alkoholi, elämäntilanne, stressi, nukkumistottumukset, huonot nukkumisolot. Nykyisin myös älylaitteet ja virikkeellinen maailma aiheuttanevat unettomuuden lisääntymistä. Unettomuuden taustalla voi olla myös muut psykiatriset sairaudet, ADHD, kiputilat, uniapnea, neurologiset sairaudet, endokrinologiset sairaudet, sydän- ja verenkiertoelimistön sairaudet ja maha-suolikanavan sairaudet. Unettomuuden varhaisella diagnosoinnilla ja aikaisella sopivan hoidon aloittamisella voidaan estää unettomuuden kroonistuminen. (Partinen ym. 2015)

Unettomuuden diagnosoinnissa tärkeintä on hyvät esitiedot (esimerkiksi aikaisempi unirytm, unettomuuden alkamisen ajankohta ja ilmeneminen, aikaisempi psykiatrinen historia ja elämäntavat) ja tarkka status potilaasta. On tärkeää selvittää perusteellisesti potilaan nukkumistottumukset ja unen määrä, joka on aiemmin riittänyt riittävän virkeyden saavuttamiseksi. On otettava myös huomioon potilaan ikä, sillä tarvittava unen määrä ja univaikeuksia aiheuttavat tekijät muuttuvat iän mukana. Tutkimusmenetelmiä unettomuusdiagnoosia varten ovat status, uni-valvepäiväkirja, laboratoriotestit, lääkainepitoisuudet, aktigrafia, yöpolygrafia sekä unipolygrafia.

Status määritellään aina vastaanotolla ja siinä tulee ottaa huomioon fyysiset ja psyykkiset löydökset. Univalve-päiväkirja antaa paljon tärkeää tietoa unettomuuden tutkimisessa ja sillä

selvitetään yöunen laatuun vaikuttavat tekijät ja uni-valverytmi 1-3 viikon ajalta. Laboratoriokokeita (mm. verikokeet, EKG, thoraxröntgen) tehdään tarvittaessa yleissairauksien poissulkemiseksi. Veren tai virtsan huume- ja lääkepitoisuudet tulee mitata tarvittaessa. Aktigrafia on tarvittaessa kotioloissa toteutettava tutkimus, jossa mitataan kehon liikkeet kiihtyvyyssanturilla vuorokauden ympäri 1-2 viikon ajan. Siitä on apua unen tehokkuuden, määrän ja unirytmien arvioinnissa sekä unettomuuden syiden selvittelyssä yhdessä uni-valvepäiväkirjan kanssa. Yöpolygrafiassa (uniapnean diagnosointiin) selvitetään nukkumisasento, syke, veren happisaturaatio, hengitysliikkeet ja hengitysilmapirta unen aikana. Unipolygrafia on erikoissairaanhoidossa toteutettava tutkimus, joka tehdään 1-2 yönä usein unitutkimushuoneessa ja siinä mitataan EEG, EMG, EOG, syke, happisaturaatio, hengitysilmapirta, hengitysliikkeet ja nukkumisasento. (Partonen 2014)

2.3.Unettomuuden hoito

Unettomuudesta kärsivän potilaan hoitoa suunniteltaessa on tärkeää löytää syy unettomuuteen. Syitä voi olla useampia ja tavallisimmin unettomuus on oire joko psyykkisestä tai fyysisestä sairaudesta. Unettomuuden hoito jaetaan lääkkeettömiin hoitoihin (ensisijainen hoitomuoto unettomuuteen) ja lääkehoitoihin. Lääkehoitoa ei ole syytä aloittaa heti, jos unettomuus ei vaadi välitöntä hoitoa. (Partonen 2015) Unilääkkeiden haittavaikutukset ovat merkittäviä ja näyttöä niiden tehosta unettomuuden pitkäaikaisessa hoidossa ei ole, kun taas kognitiivisbehavioraaliset hoitomuodot on todettu tehokkaiksi hoitomuodoiksi. Tämän takia unettomuutta tulisi ensisijaisesti hoitaa lääkkeettömin menetelmin. (Järnefelt 2017) Taulukossa 2 on esitetty unettomuuden näyttöön perustuvia hoitosuosituksia eri maissa.

Taulukko 2. Eri maiden unettomuuden käypähoito-ohjeistusten antamat suositukset unettomuuden näyttöön pohjautuvaksi hoidoksi.

Käypä hoidon nimi, vuosi (maa)	Unettomuuden tärkeimmät hoidot	Unettomuuden lääkehoito	Psykoosilääkkeiden rooli unettomuuden hoidossa
1. Suomen Lääkäriseuran duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n Unettomuuden käypä hoito – suositus (2015)	1. Kognitiivis-behavioraaliset menetelmät ensisijaisesti 2. Kognitiivinen psykoterapia 3. Bentsodiatsepiinit ja Z-lääkkeet lyhytkestoisesti	-Lääkehoito lähtökohtaisesti enintään 2 viikon ajan -Bentsodiatsepiinit -Z-lääkkeet -Sedatiiviset masennuslääkkeet -melatoniini -H1-antihistamiinit	-Käytetään vain erityistapauksissa, koska niistä on hyvin vähän tutkimuksia unettomuuden hoidossa ja haittavaikutuskirjo on laaja. -Ketiapiini yleisin -Myös olantsapiini ja risperidoni mainittu
2. Yhdysvallat: The Agency for Healthcare Research and Quality: Management of Insomnia disorder (2015)	1. Kognitiivis-behavioraaliset menetelmät 2. Z-lääkkeet (tsopikloni, tsolpideemi) -suvoreksantti	-Z-lääkkeet (tsopikloni, tsolpideemi) -suvoreksantti	-Ketiapiinin ja olantsapiinin off-label-käytöstä pelkkä maininta. Suositus ei ota kantaa niiden käyttöön.
3. Yhdysvallat: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline (2017)	-Suositus käsitteli vain lääkehoitoja	-suvoreksantti unen ylläpitoon -tsopikloni unen alkamiseen ja ylläpitoon -tsaleploni unen alkamiseen -tsolpideemi unen alkamiseen ja ylläpitoon -triatsolaami unen alkamiseen -tematsepaami unen alkamiseen ja ylläpitoon -ramelteoni unen alkamiseen -doksepiini unen ylläpitoon	-Psykoosilääkkeitä ei käsitelty suosituksessa.
4. Eurooppa: European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia (2017)	1. Kognitiivis-behavioraaliset menetelmät ensisijaisia 2. Tarvittaessa bentsodiatsepiinit, Z-lääkkeet, sedatiiviset masennuslääkkeet 3. Kirkasvalohoito saattaa olla hyödyllistä	-Bentsodiatsepiinit ja Z-lääkkeet lyhytkestoiseen hoitoon (alle 4 viikkoa) -Sedatiiviset masennuslääkkeet	-Psykoosilääkkeitä ei suositella unettomuuden hoitoon, koska näyttöä tehosta on liian vähän ja laajat haittavaikutukset ovat tiedossa.

Käypä hoidon nimi, vuosi (maa)	Unettomuuden tärkeimmät hoidot	Unettomuuden lääkehoito	Psykoosilääkkeiden rooli unettomuuden hoidossa
5. Iso-Britannia: Southern Health NHS Foundation Trust: Guidelines for Treatment of Primary Insomnia (2016)	1. unihygienia 2. Kognitiivis-behavioraaliset menetelmät 3. Unilääkkeet (tsolpideemi, tsopikloni, tematsepaami), kun muut keinot eivät hyödytä ja kun unettomuus on ankaraa ja toimintakykyä lamaannuttavaa.	-tsolpideemi unen alkamiseen -tsopikloni tai tematsepaami unen ylläpitoon -2-4 viikon ajan. Jos ei tehoa, niin toistetaan kerran.	-Psykoosilääkkeistä ei mainintaa.
6. Australia: RACGP Clinical Guidelines (2015).	1. Kognitiivis-behavioraaliset menetelmät 2. Z-lääkkeet ja lyhytvaikutteiset bentsodiatsepiinit	-tsolpideemi, tsopikloni ja bentsodiatsepiinit -korkeintaan 4 viikon ajan mahdollisimman pienellä annoksella	-Psykoosilääkkeiden (ketiapiini, olantsapiini mainittu) käyttöä ei suositella unettomuuden hoitoon merkittävien haittavaikutusten ja vähäisten tutkimusten takia.

1. Partinen M, Huutoniemi A, Kajaste S, Lagerstedt R, Markkula J, Mäkinen E ym. (2015). (Suomalaisen lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen unitutkimusseura ry:n asettamatyöryhmä) Unettomuuden käypä hoito – suositus.
2. Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, Olson CM, Carlyle M, Diem S ym. (2015). Management of Insomnia Disorder. Comparative Effectiveness Review No. 159. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00016-1). AHRQ Publication No. 15(16)-EHC027-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
3. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL (2015). Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 13(2): 307-349.
4. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Groselj LD, Ellis JG ym. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research* 26: 675-700.
5. Roy L, Birrell J, Wells J, Abba N (2016). Guidelines for Treatment of Primary Insomnia (Adults aged 18-65). Southern Health NHS Foundation Trust. http://www.southernhealth.nhs.uk/_resources/assets/inline/full/0/72789.pdf
6. Ackermann E, Newman R, Johnson R, Holliday S, Jammal W, Buchanan J (2015). Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B. The Royal Australian College of General Practitioners. <https://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Addictive-drugs/Addictive-drugs-guide-B.pdf>

2.3.1. Lääkkeetön hoito

Psykososiaalisia hoitomuotoja unettomuuteen on kehitetty 1970-luvulta lähtien ja eniten tutkimuksia on tehty kognitiivisbehavioraalisista menetelmistä eli kognitiiviseen käyttäytymisterapiaan pohjautuvista menetelmistä (Järnefelt 2017). Kognitiivis-behavioraaliset menetelmät ovat ensisijainen hoitomuoto unettomuuteen, koska ne ovat tehokkaita pitkäaikaisen unettomuuden hoidossa ja niillä saavutetaan pitkä tai jopa pysyvä hoitovaikutus. Kognitiivis-behavioraaliset menetelmät käsittävät joukon menetelmiä, joissa tutkitaan potilaan psykologisia toimintatapoja- ja malleja ja kuinka ne vaikuttavat unettomuuteen. Lisäksi seurataan millaisia vaikutuksia terapiasta opituilla käyttäytymisen ja kokemuksen muutoksilla on uneen ja hyvinvointiin. Menetelmien tarkoituksena on erityisesti vaikuttaa tekijöihin, jotka ylläpitävät unettomuutta. Kognitiivis-behavioraalsiin menetelmiin lukeutuvat mm. ärsykehallinta, unirajoite, kognitiivinen psykoterapia, ja rentoutusharjoitukset. (Partinen ym. 2015).

Ärsykehallinnassa (nukkumaan vain unisena, korkeintaan puolen tunnin päiväunet, sängystä ylös nouseminen aina samaan aikaan ja sängyssä unettomana korkeintaan 15 minuuttia) muutetaan käyttäytymistapoja ja säännöllistetään univalve-rytmiä, jotta nukahtaminen helpottuisi. Sen on todettu olevan tehokas keino unettomuuteen, varsinkin silloin kun nukahtaminen, unen jatkuvuus sekä uudelleen nukahtaminen keskeytyneestä unesta on haasteellista. Unihuolto (elintapojen tarkistus eli mm. nautintoaineiden käyttö, liikunta ja tupakointi) ja rentoutusharjoitukset eivät yksinään tarjoa riittävää tehoa unettomuuden hoitoon, mutta liitettäessä niitä muiden hoitojen kanssa on niistä hyötyä. (Partonen 2015, Talaslahti ym. 2012) Unirajoitteessa pyritään minimoimaan vuoteessa vietetty aika ja sen avulla unirytmii pyritään saamaan säännöllisemmäksi. Kognitiivisessä psykoterapiassa keskitytään potilaan unettomuusoireiden, unettomuuteen suhtautumisen ja toimintamallien väliseen suhteeseen ja pyritään vähentämään unelle haitallisia käyttäytymismalleja. (Partinen ym. 2015) 70-80% potilaista hyötyy unettomuuden psykologisista hoidoista ja hoitovaikutuksen on todettu kestävän ainakin 12 kuukautta (Järnefelt 2017).

Unettomuutta voidaan myös hoitaa omahoidon avulla. Unettomuuden omahoitokeinot pohjautuvat kognitiivisbehavioraalsiin työkaluihin. Omahoidossa pyritään uneen liittyvien henkisen (vapaus/vastuu, tahto, sisu, voimaantuminen, arvot, tarkoitukset), psyykkisen

(tietoinen läsnäolo, tunteet, ajatukset, asenteet, uskomukset) ja fyysisen tason (unirytmien huolto, elämäntavat, rentoutuminen, liikunta, ravinto) hallintaan. Pyrkimyksenä on siis luoda unelle otolliset olosuhteet, kun nukkumaanmeno-aika koittaa. (Mielenterveystalo 2019)

2.3.2. Lääkehoito

Unettomuuden hoito lääkkeillä tulee kyseeseen silloin kun muilla keinoilla ei saada lievitettyä unettomuutta riittävästi (Partonen 2015). Lääkityksestä on hyötyä lähinnä vain lyhytkestoisen ja tilapäisen unettomuuden hoidossa, eikä sitä suositella yli 4 viikkoa kestäväksi. Kroonisessa unettomuudessa hoidon tulisi keskittyä kognitiivisbehavoraalisiin menetelmiin. (Partinen 2015) Käytännössä kuitenkin ei-lääkkeellisiä hoitomahdollisuuksia on harvoin saatavilla, koska unettomuuden kognitiivisbehavoraaliseen hoitoon perehtyneitä terveydenhuollon ammattilaisia on vielä vähän, etenkin Pohjois-Suomessa. Osin tästä ja lääkekeskeisestä hoitokulttuurista johtuen hyvin usein ensisijainen hoito on lääkehoito, joka myös kohtalaisen usein kestää yli kuukauden ajan.

Unettomuuden lääkehoidossa käytettäviä lääkkeitä ovat bentsodiatsepiinit (diazepaami, nitrazepaami, triatsolaami, midatsolaami, tematsepaami, oksatsepaami), bentsodiatsepiinien kaltaiset unilääkkeet eli Z-lääkkeet (zolpidemi, zopikloni), sedatiiviset masennuslääkkeet (doksepiini, trimipramiini, mirtatsapiini, tratsodoni), melatoniini, sedatiiviset antihistamiinit kuten doksyylamiini ja uuden ja vanhan polven psykoosilääkkeet. (Partinen 2015)

Unilääkkeitä tulisi määrätä harkiten. Ensimmäiseksi unilääkeresepiksi potilaalle voidaan antaa melatoniinia, sedatiivista antihistamiinia tai erittäin pieni annos sedatiivista masennuslääkettä. Myös Z-lääke tai keskipitkävaikutteinen bentsodiatsepiini voi tulla kyseeseen lähtökohtaisesti korkeintaan 2 viikkoa kestäväan hoitoon. Jos tilapäisen unettomuuden lääkehoito pitkittyy, on se omiaan aiheuttamaan pitkäaikaista unettomuutta esimerkiksi heikentämällä unenlaatua. Unettomuuden jatkuva lääkkeellinen hoito on harvoin aiheellista. Raskaana oleville ja imettäville ei suositella lääkehoitoa, kuten ei lapsillekaan. Työikäisillä unettomuuden, kuten myös unilääkkeen, vaikutus työkykyyn tulee arvioida hoitovaihtoehtoja punarottaessa. (Partinen ym. 2015)

Pitkäaikaiskäytössä unilääkkeiden haittavaikutukset korostuvat. Erityisesti vanhemmalla väestöllä unilääkkeistä tulevat haitat saattavat olla suurempia kuin hyödyt. Bentsodiatsepiinit helpottavat unen saamista, mutta huonontavat unen laatua. Lisäksi ne aiheuttavat riippuvuutta, heikentävät muistia, heikentävät suorituskykyä ja yhdessä alkoholin kanssa voivat lamata hengityksen. Z-lääkkeet eivät heikennä unen laatua yhtä paljon kuin bentsodiatsepiinit, mutta muuten haittavaikutukset ovat samankaltaisia. Sedatiiviset masennuslääkkeet aiheuttavat mm. antikolinergisia haittoja, huimausta, muistihäiriöitä ja sydänoireita. Sedatiivisilla antihistamiineilla on antikolinergisia ja dopamiiniantagonismiin perustuvia haittoja. Melatoniinilla ei ole todettu olevan kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia lyhytaikaisessa käytössä, mutta päänsärkyä saattaa esiintyä. (Partinen ym. 2015) Melatoniinin pitkäaikaisvaikutuksista ei kunnolla tiedetä.

Vuonna 2013 unilääkkeitä käytettiin noin 42,1 annosta tuhatta asukasta kohden vuorokaudessa. Unilääkkeiden käyttö on siis runsasta, vaikkakin käyttö on vähentynyt viimevuosina. (Partinen 2015). Vuonna 2017 unilääkkeitä käytettiin noin 32,77 annosta tuhatta asukasta kohden vuorokaudessa, joista 7,39 annosta oli bentsodiatsepiinijohdoksia, 19,19 annosta bentsodiatsepiinien kaltaisia unilääkkeitä, 5,91 annosta melatoniinireseptoriagonisteja ja 0,28 annosta muita lääkkeitä. (Fimea 2018) Suomessa kaikkien psyykenlääkkeiden yhteenlaskettu kulutus väheni 12% vuosina 2009-2015. Unilääkkeiden ja rauhoittavien lääkkeiden kulutus väheni eniten. Lääkemäärien vähenemiseen on todennäköisesti vaikuttanut uusien hoitosuosittelujen julkaisu ja hoitokulttuurin muutos unettomuuden lääkehoidossa sekä ehkä osin psykologisten hoitomuotojen saatavuuden paraneminen tarkastelujakson aikana. Sairasvakuutuskorvausten osalta ainoastaan psykoosilääkkeiden korvausmäärät kasvoivat (29%) kyseisellä ajanjaksolla. (Kela 2016)

2.4. Psykoosilääkkeet

2.4.1. Psykoosilääkkeiden käyttöaiheet ja vaikutusmekanismi

Psykoosilääkkeet ovat tärkeässä roolissa skitsofrenian ja muiden psykoosien hoidossa. Niillä on hyvä teho skitsofrenian positiivisten oireiden (harhaluulot, aistiharhat) hoidossa, sekä uusien psykoottisten jaksojen estossa. Skitsofrenian negatiivisiin ja kognitiivisiin oireisiin

teho on heikompi. Laajan haittavaikutuskirjon vuoksi psykoosilääkityksessä on tärkeää löytää pienin tehokas vuorokausiannos. Tulee myös ottaa huomioon yksilöllinen haittavaikutusherkkyyys sekä potilaan muu lääkitys. (Salokangas ym. 2013)

Psykoosilääkkeet jaetaan perinteisiin psykoosilääkkeisiin (klooripromatsiini, levomepromatsiini, perfenatsiini, perisiatsiini, haloperidoli, melperoni, flupentiksoli, klooriprotikseeni, sulpridi, tsuklopentiksoli) ja uuden polven psykoosilääkkeisiin (asenapiini, aripipratsoli, klotsapiini, olantsapiini, ketiapiini, risperidoni, tsiprasidoni, sertindoli). Psykoosilääkkeiden käyttöön liittyy laaja-alaisia haittavaikutuksia kuten mm. antikolinergiset haitat, väsymys, ekstrapyramidaalioireet, painonnousu ja diabetesriskin kohoaminen, neurologiset haitat, sydänhaitat, autonomisen hermoston oireet ja huimaus. (Salokangas ym. 2013)

Psykoosilääkkeet ovat keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä ja vaikutukset välittyvät reseptorisalpauksella. Esimerkiksi ketiapiini on antagonisti serotoniini- (5HT_{2A}), dopamiini- (D₁ ja D₂), histamiini- (H₁), adrenergisille- (alfa₁ ja alfa₂) ja oreksiini-reseptoreille. (Chakravorty ym. 2014) Erityisesti perinteisten psykoosilääkkeiden pääsääntöinen vaikutusmekanismi on D₂-reseptorin salpaus, jolloin ne vähentävät psykoosien positiivisia oireita, mutta aiheuttavat myös helposti ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia. Oireiden ajatellaan johtuvan siitä, että dopamiinireseptorien salpauksen vuoksi, dopamiini ei enää jarruta postsynaptisen asetyylikoliinin tiedonsiirtoa kolinergisissä soluissa nigrostriataalisella alueella. Uudempien psykoosilääkkeiden kehityksessä on ollut tavoitteena erityisesti neurologisten haittavaikutusten vähentäminen, mikä on parantanut psykoosien hoitomyöntyvyyttä. Uudempien psykoosilääkkeiden ajatellaan vaikuttavan nigrostriataalisen alueen sijasta enemmän mesolimbisen alueen dopaminergisiin hermosoluihin. Toisen polven psykoosilääkkeet, kuten ketiapiini, olantsapiini ja risperidoni, salpaavat dopamiinireseptorin lisäksi erityisesti serotoniinin 5-HT-2A-reseptoria. (Partonen ym. 2017)

Psykoosilääkkeiden virallisia käyttöindikaatioita ovat psykoosit, kaksisuuntainen mielialahäiriö, risperidonin osalta käytöshäiriöt ja Alzheimerin taudissa esiintyvään dementiaan liittyvä aggressiivisuus sekä pitkävaikutteisen ketiapiinin osalta vaikeahoitoisen masennuksen lisähoito. Lisäksi indikaatioita ovat joillekin perinteisille psykoosilääkkeille vaikeat kivut ja akuutit levottomuustilat (Levozin+Truxal) ja vaikeat/keskivaikeat

masennustilat (Suprium). Off-label käyttöön lukeutuvat siis ei-psykoottiseen häiriöön liittyvä ahdistuneisuus ja unettomuus sekä Suomessa joidenkin psykoosilääkkeiden osalta unipolaari masennus, persoonallisuushäiriöt, syömishäiriöt ja päihdehäiriöt. (Pharmaca Fennica 2019)

Psykoosilääkkeitä on käytetty muun muassa skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön, masennuksen, ahdistuneisuushäiriön, Alzheimerin taudin, unettomuuden, pahoinvoinnin ja kehitysvammoihin liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon. Suurin osa psykoosilääkkeiden käytöstä on niin sanottua off-label-käyttöä (käyttö muihin oireisiin/sairauksiin, kuin mihin lääkkeellä on viralliset käyttöaiheet). Kanadalaisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin yli 65-vuotiaiden psykoosilääkkeiden käyttöä (n=4108), psykoosilääkkeiden käyttöä esiintyi noin 2,5%:lla tutkimuspopulaatiosta, josta 78% oli off-label-käyttöä. (Bakouni ym. 2017)

Psykoosilääkkeiden off-label käytön on todettu olevan harvinaisempaa iäkkäämmillä kuin muilla ikäryhmillä (OR: 0,46) ja yleisempää korkeammin koulutetuilla (OR: 2,86), masennus- tai bentsodiatsepiinilääkitystä käyttävillä (OR: 5,81) sekä neurologista sairautta, kuten Alzheimerin tautia, sairastavilla (OR: 5,73) (Bakouni ym. 2017).

2.4.2. Psykoosilääkkeiden käyttö unettomuuden hoidossa

Psykoosilääkkeitä käytetään yleisesti unettomuuden hoidossa, vaikkakin näyttö niiden tehosta unettomuuden hoidossa on hyvin vähäistä. On suositeltu, ettei psykoosilääkkeitä käytettäisi unettomuuden ja sen aiheuttamien psykologisten ja käyttäytymiseen liittyvien oireiden hoitamiseen. (Bjerre ym. 2018) Psykoosilääkkeitä käytetään unettomuuden hoidossa yleensä pienillä annoksilla, joilla ei ole antipsykoottista tehoa.

Psykoosilääkkeiden käyttöä ei virallisten suositusten mukaan suositella muissa kuin erityistapauksissa, koska näyttöä niiden teho-haittasuhteesta ei ole riittävästi (Taulukko 2). Kliinisen kokemuksen perusteella taas Suomessa psykoosilääkkeitä määrätään nykyisin perusterveydenhuollossa ja työterveyshuollossa unettomuuden hoitoon kohtalaisen herkästikin, joten potilaan ohjeistukseen ja voinnin ja mahdollisten haittojen seurantaan tulee muistaa kiinnittää huomiota.

3. OMAN TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkielman tavoitteena oli kirjallisuuskatsauksen avulla selvittää psykoosilääkkeiden hyötyjä ja haittavaikutuksia unettomuuden hoidossa.

4. AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1. Kirjallisuushaut

Tutkielman aiheeseen liittyviä tutkimuksia etsittiin systemaattisesti PubMed-tietokannasta. PubMed-haku tehtiin 15.6.2018 hakusanoilla antipsychot* AND insomnia. Haku tuotti 650 osumaa, joista katsaukseen valikoitui 13 artikkelia.

4.2. Tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteerit ja aineiston kokoaminen

Kirjallisuushaulla löydetyistä artikkeleista tutkija luki läpi abstraktit, joista ohjaajan kanssa käydyn keskustelun perusteella päätettiin, luetaanko koko artikkeli. Luetuista artikkeleista mukaan valittiin ne, joissa oli tutkittu alkuperäisaineistossa psykoosilääkkeiden hyötyjä ja haittoja unettomuuden hoidossa. Mukaan valittiin vain englanninkielisiä artikkeleita. Vaikka potilaiden muut diagnoosit kuin unettomuusdiagnoosit ja terveydentila vaihtelivatkin tutkimusten välillä, niin tutkimusten tuli selvästi käsitellä psykoosilääkkeiden vaikutusta unettomuuteen. Ei ollut rajoituksia sen suhteen, olivatko potilaat terveitä tai psyykkisesti tai somaattisesti sairaita. Tapaustutkimuksia ja review-artikkeleita ei otettu mukaan aineistoon. Pois jätettiin tutkimukset, joissa oli käsitelty psykoosilääkkeiden vaikutuksia uneen (ei unettomuuteen) skitsofreniapotilailla sekä tutkimuksia, joissa tutkittiin psykoosilääkkeiden vaikutusta unen rakenteeseen.

Tutkimuksessa koottiin mukaan otetut alkuperäisartikkelit taulukkoon (Liite 1), johon keräsin tiedot aineiston koosta, ikä- ja sukupuolijakaumasta, käytetyistä lääkkeistä, mukaanotto- ja poissulkukriteereistä, lääkehoidosta, unettomuuden/vasteen mittaamisesta sekä psykoosilääkkeiden tehosta ja haitoista.

5. TULOKSET

5.1. Aineiston kuvailu

Aineisto koostui 13 artikkelista, joissa tutkittiin psykoosilääkkeiden vaikutuksia unettomuuteen. Ketiapiini oli lääkehoitona 9 artikkelissa, joissa käsiteltiin ketiapiinin vaikutuksia unettomuuden hoidossa Parkinsonin tautia sairastavilla (N=14) (Juri ym. 2005), primaarisessa unettomuudessa (N=18) (Wiegand ym. 2008), vieroitushoidossa olevilla potilailla (N=53) (Teran ym. 2009), rintasyöpää sairastavilla potilailla (N=6) (Pasquini ym. 2009), masennuksessa (N=919 ja N=1379) (Bauer ym. 2013, Trivedi ym. 2013), alkoholismia sairastavilla potilailla (N=20) (Chakravorty ym. 2014) sekä traumaperäisessä stressihäiriössä (N=80) (Villareal ym. 2016). Lisäksi tutkittiin ketiapiinin metabolisia vaikutuksia psykiatrisista häiriöistä kärsivillä potilailla (N=43) (Cates ym. 2009) sekä aripipratsolin, olantsapiinin, ketiapiinin ja risperidonin rauhoittavia ja aktivoivia vaikutuksia (N=257) (Al-Dharer ym. 2016).

Lisäksi tutkittiin risperidonin vaikutuksia dementiaa sairastavien potilaiden uni- ja käytöshäiriöihin (N=321) (Duran ym. 2005), risperidonin ja olantsapiinin vaikutuksia paradoksaaliseen unettomuuteen (N=29) (Khazaie ym. 2013) sekä lurasidonin vaikutuksia uneen terveillä (N=53) (Krystal & Zammit 2016).

Mukaanotetuista 13 artikkelista 2 artikkelia käsitteli psykoosilääkkeiden käyttöä unettomuuden hoidossa neurologisten sairauksien yhteydessä, 2 artikkelia käsitteli primääristä unettomuutta, 2 artikkelia käsitteli unettomuuden hoitoa päihdeongelmien yhteydessä, 4 artikkelia käsitteli unettomuutta psykiatrisista häiriöistä kärsivillä, 2 artikkelia käsitteli psykoosilääkkeiden vaikutuksia terveillä ja 1 artikkeli somaattisesti sairailta.

Ikäjakauma tutkimuksissa oli pääsääntöisesti 18-65 vuotta. Suurin ikäkeskiarvo oli 79,2 vuotta ja pienin oli 13,8 vuotta. Lääkehoidon pituus vaihteli pääsääntöisesti 2 ja 12 viikon välillä. Lisäksi joissain tutkimuksissa oli lääkehoidon lopettamisen jälkeen 2 viikon seuranta-aika. Sukupuolijakaumaa ei suurimmassa osassa tutkimuksia mainittu.

5.2. Psykoosilääkkeiden teho ja haitat unettomuudessa

5.2.1. Teho

Suurin osa tutkimuksista (9/13) käsitteli ketiapiinin käyttöä unettomuuden hoidossa. Kahdessa tutkimuksessa tutkittiin risperidonin vaikutusta unettomuuteen, yhdessä olantsapiinin ja yhdessä tutkimuksessa useampia psykoosilääkkeitä. Vastetta unettomuuteen mitattiin PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), ESS (Epworth Sleepiness Scale), SSQ (Spiegel Sleep Questionnaire) ja ISI (Insomnia Severity Index) – pisteytyksillä. Mukaan otetuista tutkimuksista vain viisi oli placebokontrolloituja tutkimuksia (Bauer ym. 2013, Trivedi ym. 2013, Chakravorty ym. 2014, Krystal & Zammit 2016, Villareal ym. 2016).

Tutkimusten perusteella ketiapiinin tehosta on näyttöä unettomuuden hoidossa Parkinsonin taudissa (Juri ym. 2005), primaarisessa unettomuudessa (Wiegand ym. 2008), päihderiippuvaisilla potilailla (Teran ym. 2008, Chakravorty 2014), masennuksessa (Bauer ym. 2013, Trivedi ym. 2013), nuorilla psykiatrisilla potilailla (Al-Dharer ym. 2016), rintasyöpäpotilailla (Pasquini ym. 2009) ja posttraumaattisessa stressioireyhtymässä (Villareal ym. 2016). Tilastollisesti merkitsemätöntä tehoa, ei tutkimuksissa juurikaan tuotu ilmi. Vain kahdessa tutkimuksessa käsiteltiin negatiivisiakin löydöksiä (Chakravorty ym. 2014, Al-Dharer ym. 2016).

Ketiapiinin annostelu eri tutkimuksissa vaihteli 25 mg – 800 mg päiväannoksen välillä. Annostelua muutettiin useimmissa tutkimuksissa vasteen ja tarpeen mukaisesti ja näissä tutkimuksissa vuorokauden keskiarvoannokset tutkimusjaksojen lopussa vaihtelivat 31,9 mg – 258 mg välillä. Liitteessä 1 nähdään, että ketiapiini oli tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi unettomuuden hoidossa kuin placebo. Tehoa unettomuuteen mitattiin koetulla unettomuudella, PSQI-pisteillä ja ISI-pisteillä. Unettomuus helpottui 24,3 – 31,6 %:lla potilaista. Lisäksi ketiapiinilla oli myönteinen vaikutus unen pituuteen, nukahtamisnopeuteen, levottomuuteen, unen laatuun ja SSQ-pisteisiin. Pienemmät ketiapiiniannokset näyttäisivät olevan parempia teho-haittasuhteeltaan kuin suuremmat. Bauer ym. 2013 tutkimuksessa 150 mg ketiapiinia sai aikaan samat hyödyt kuin 300 mg ketiapiinia, kun taas haittavaikutuksia ilmeni vähemmän. Myös Trivedi ym. 2013 tutkimuksessa pienimmän annoksen saaneilla (50 mg vuorokaudessa) hyödyt olivat samat kuin suuremman annoksen potilailla, mutta haitat vähäisempiä. Myös muissa tutkimuksissa

(esim. Juri ym. 2005, Wiegand ym. 2008, Teran ym. 2008) 50 mg tai pienemmät annokset ketiapiinia osoittautuivat parhaimmiksi.

Risperidonin on todettu helpottavan dementiaan liittyviä käytös-, uni- ja psykologisia häiriöitä. 12 viikon hoitojakson aikana unettomuutta kokeneiden potilaiden määrä laski 40%:sta 8,4%:iin. Lisäksi päiväaikaista uneliaisuutta kokevien henkilöiden määrä väheni 63,3%:sta 27,7%:iin. Uni piteni 1,6 tuntia ja nukahtamisnopeus parani. Keskiarvoannos 12 viikon hoitojakson lopussa oli 1,49 mg päivässä. (Duran ym. 2005) Lisäksi toisessa tutkimuksessa 4 mg risperidonia päivässä laski 8 viikon hoitojakson aikana PSQI-pisteitä paradoksaalisesta unettomuudesta kärsivillä (Khazaie ym. 2013). Nuorilla psykiatrisilla potilailla (4-19 vuotiaat, n=135) risperidoni vähensi 12 viikon hoitojaksolla unettomuutta 17,7 %:lla ja levottomuutta 15 %:lla potilaista. (Al-Dharer ym. 2016)

Olantsapiini 10 mg:n päiväannoksella laski 8 viikon hoitojakson aikana PSQI-pisteitä paradoksaalisesta unettomuudesta kärsivillä (Khazaie ym. 2013). Nuorilla psykiatrisilla potilailla olantsapiini (n=45) vähensi levottomuutta 27,1 %:lla ja unettomuutta 20,7 %:lla potilaista 12 viikon hoitojakson aikana (Al-Dharer ym. 2016).

5.2.2. Haitat

Tutkimuksissa esiintyneistä haittavaikutuksista suun kuivuminen oli yleisin, esimerkiksi Terán ym. 2008 tutkimuksessa 18/53 (34%) ketiapiinia saaneesta potilaasta esiintyi kuivaa suuta. Lisäksi päiväajan uneliaisuus ja väsymys olivat melko yleisiä useimmissa tutkimuksissa. Muita ilmenneitä haittoja olivat muun muassa agitaatio, liikaunistus ja painon nousu.

Ketiapiinin haittavaikutukset näyttävät lisääntyvän annoskoon kasvaessa. Potilaista (N=919), jotka saivat 150 mg ketiapiinia vuorokaudessa, 25 (2,7%) lopetti tutkimuksen haittavaikutusten takia, kun taas potilaista, jotka saivat 300 mg ketiapiinia vuorokaudessa, 45 (4,9%) lopetti. Placeboa saaneista 5 (0,5%) jätti tutkimuksen kesken. Uneliaisuus ja väsymys olivat molemmilla ketiapiiniannoksilla yleisempiä kuin placebolla, mutta 300 mg ketiapiiniannoksella niitä esiintyi eniten. (Bauer ym. 2013) Kun ketiapiinihoito (N=1808) kesti 6-8 viikkoa ja annos oli 50-300 mg vuorokaudessa, niin vähiten haittoja ilmeni 50 mg saaneilla. (Trivedi ym. 2013).

Ketiapiinin käytössä unettomuuden hoitoon masennusta sairastavilla (N=865) sivuvaikutuksina ilmeni mm. sedaatiota (6,1%), uneliaisuutta (2,4%), yleistä velttoutta (0,5%) ja letargiaa (0,9%) (Trivedi ym. 2013). Nuorilla psykiatrisilla potilailla (4-19 vuotta, N=276) 4 viikon jälkeen uneliaisuus lisääntyi olantsapiinilla ja risperidonilla ja liikaunisuus lisääntyi olantsapiinilla, ketiapiinilla ja risperidonilla tilastollisesti merkitsevästi. 12-viikon jälkeen uneliaisuus lisääntyi olantsapiinilla ja risperidonilla ja liikaunisuus lisääntyi olantsapiinilla ja risperidonilla tilastollisesti merkitsevästi. (Al-Dharer ym. 2016) Ketiapiinin vaikutuksia kognitioon mitattiin neuropsykologisilla testeillä vain yhdessä tutkimuksessa, eikä niissä ilmennyt muutoksia (Wiegand ym. 2008). Muissa tutkimuksissa kognitiivisia vaikutuksia ei ole huomioitu.

Ketiapiinilla (N=43) paino nousi keskimäärin 2,2 kiloa, kun annoskeskiarvo oli 120,3 ($\pm 58,6$) milligrammaa päivässä ja hoito kesti 11,1 ($\pm 8,2$) kuukautta. Kaikilla potilailla oli kuitenkin myös jokin muu psykotrooppinen lääke käytössä. (Cates ym. 2009) Rintasyöpäpotilaiden unettomuutta ketiapiinilla hoidettaessa (N=6) kahdella potilaalla nousi paino hoitojakson aikana (Pasquini ym. 2009). Muissa tutkimuksissa ei ole huomioitu painon nousua.

Kaikista mukaan otetuissa tutkimuksissa haittavaikutusten takia tutkimuksen lopetti kesken yhteensä 113 potilasta (4,5% kaikista osallistujista). Lopettaneista 84 potilasta sai ketiapiinia, 24 risperidonia, 4 olantsapiinia ja 1 aripipratsolia ja syynä oli useimmiten liiallinen sedaatio tai lääkkeen tehottomuus.

Ainoat ekstrapyramidaalioireet esiintyivät Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoidossa, jolloin 2 (14,3%) potilasta joutui lopettamaan tutkimuksen levottomien jalkojen takia (Juri ym. 2005).

6. POHDINTA

6.1. Päätulokset

Näyttö psykoosilääkkeiden tehosta unettomuuden hoidossa näiden tutkimuksien perusteella on viitteellistä, sillä tulokset perustuvat vähäiseen määrään tutkimuksia ja vain neljä ketiapiinin ja yksi lurasidonin vaikutuksia käsitellyttä tutkimusta oli placebokontrolloituja.

Psykoosilääke oli placeboa tehokkaampi kaikissa viidessä placebokontrolloidussa tutkimuksessa. Myös muissa mukaan otetuissa tutkimuksissa unettomuusoireet vähenivät tilastollisesti merkitsevästi. Tutkimustulosten mukaan tulisi pyrkiä aina pienimpään mahdolliseen lääkeannokseen, sillä haitat näyttävät lisääntyvän, kun annosta kasvatetaan, kun taas teho pysyy samanlaisena pienempään annokseen verrattuna. On kuitenkin vaikea muodostaa mitään suoraa johtopäätöksiä tehosta yleisesti, sillä tutkimukset erosivat potilasaineistoltaan toisistaan suuresti. Kuten aiemmin on mainittu, kaksi artikkelia käsitteli psykoosilääkkeitä neurologisten sairauksien yhteydessä, 2 artikkelia käsitteli primääristä unettomuutta, 2 artikkelia käsitteli päihdeongelmia, 4 artikkelia käsitteli psykiatrisia potilaita yleensäkin, 2 artikkelia käsitteli psykoosilääkkeiden vaikutuksia terveillä ja 1 artikkeli somaattisesti sairailta. Ikäkeskiarvo tutkimuksissa vaihteli 13,8-79,2 vuoden välillä. Unettomuus on ilmiönä monimuotoinen ja se voi esiintyä oireena monissa eri sairauksissa, joten on luonnollista, että potilasaineistot tutkimusten välillä vaihtelevat suuresti. Eniten näyttöä tehosta oli ketiapiinilla ja myös risperidonia käsitelleet tutkimukset antoivat lupaavia tuloksia. Vähäiseen näyttöön nähden psykoosilääkkeiden määrääminen unettomuuden hoitoon perusterveydenhuollossa on mahdollisesti liian yleistä.

Haittavaikutuksina esiintyi useimmiten kuivaa suuta ja uneliaisuutta. Haittavaikutusten määrä vaihteli tutkimuksissa 3-50% välillä ja osassa tutkimuksissa ei määriä kuvattu. Haittavaikutusten (tai tehottomuuden) takia tutkimuksen jätti kesken 4,5 % osallistujista, mutta jakaumaa näiden välillä ei juurikaan käsitelty. Psykoosilääkkeiden metabolisia haittavaikutuksia käsiteltiin vain kahdessa tutkimuksessa, joista vain Cates ym. 2009 oli yksityiskohtaisemmin käsitellyt asiaa. Pasquini ym. 2009 tutkimuksessa oli vain maininta painon noususta.

6.2. Tulosten vertailu aiempiin tuloksiin ja klinisiin käytäntöihin

Vuonna 2011 julkaistussa laajassa psykoosilääkkeiden off-label-käyttöä käsitelleessä kirjallisuuskatsauksessa (Maglione ym. 2011) unettomuuden osalta mukana oli kaksi tutkimusta olantsapiinista ja neljä tutkimusta ketiapiinista unettomuuden hoidossa. Olantsapiini paransi unen latenssiaikaa, unen pituutta ja unen laatua. Ketiapiinia käsitelleet tutkimukset olivat mukana myös tässä tutkielmassa (Juri ym. 2005, Pasquini ym. 2009,

Teran ym. 2008, Wiegand ym. 2008), joten tulokset olivat samat, eli ketiapiini vähensi unettomuutta ja paransi unen laatua, tehokkuutta ja pituutta.

Toisessa katsauksessa (Thompson ym. 2016) päädyttiin siihen johtopäätökseen, että psykoosilääkkeitä käytetään paljon unettomuuden hoidossa, mutta niiden käyttöä ensilinjan lääkehoitona unettomuuteen tulisi välttää. Psykoosilääkkeillä on havaittu merkittäviä haittoja skitsofrenian hoidossa, esimerkiksi painon nousu, metabolisen oireyhtymän riskin kohoaminen, ja nämä haitat tulisi huomioida myös silloin kun psykoosilääkkeitä käytetään unettomuuden hoidossa. Katsauksen mukaan oli vaikea tehdä johtopäätelmiä teho-haittasuhteesta, sillä tutkimuksen aineistot olivat pieniä ja osa heikkolaatuisia. Katsauksen mukaan tarvitaan lisää näyttöä psykoosilääkkeiden teho-haittasuhteesta unettomuuden hoidossa. Tämän tutkielman tulokset ovat samassa linjassa. Katsauksessa oli tosin otettu mukaan vain yksi tutkimus. Thompson ym. 2016 katsauksen poisjättökriteereinä oli muun muassa bipolaari- ja skitsofreniapotilaat, epäkelpoiset tutkimukset, vertailuryhmän puute ja tutkimukset, joissa ei hoidettu spesifisesti unettomuutta. Tässä katsauksessa mukaanottokriteerit taas olivat väljemmät, eikä esimerkiksi potilaan muilla sairauksilla ollut merkitystä siihen, otetaanko tutkimusta mukaan katsaukseen.

Matala-annoksisen ketiapiinin metabolisia haittavaikutuksia käsitelleessä katsauksessa (Carr ym. 2016), jossa ketiapiinin päivittäinen keskiarvoannos oli 116,8 mg ja hoidon keskimääräinen kesto 44 kuukautta, systolinen verenpaine nousi 1,95 mmHg, diastolinen verenpaine nousi 1,97 mmHg, BMI nousi 0,52, paino nousi 1,88 kg ja veren paastoglukoosi nousi 6,71 mg/dl (p-arvot < 0.05). Tämän tutkielman aineistossa metabolisia haittavaikutuksia käsiteltiin niukasti, mutta niitä ilmeni kahdessa mukaan otetussa tutkimuksessa (Cates ym. 2009; Pasquini ym. 2009).

Psykoosilääkkeitä määrätään vanhusten unettomuuteen kohtalaisen paljon. Tämän tutkielman perusteella, vaikkakin näyttö on vähäistä, se voisi olla perusteltua, sillä esimerkiksi dementia- ja Parkinsonin tauti potilailla unettomuus helpottui (Juri ym. 2005, Duran ym. 2005). Tulee kuitenkin muistaa, että vanhuksilla lääkkeiden sivuvaikutukset voivat olla voimakkaampia heikentyneen lääkeainemetabolian johdosta, joten potilaalle tulee löytää pienin tehokas lääkeannos ja vastetta tulee seurata aktiivisesti.

Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyy toleranssin ja riippuvuuden kehittymisen riski, sekä merkittäviä haittoja kuten kognitiiviset haitat (Crowe ja Stranks 2018). Psykoosiläkkeet eivät aiheuta riippuvuutta eikä toleranssia. Tutkimuksia psykoosiläkkeiden yhteydestä kognitioon off -label käytössä, esim. unettomuuden hoidossa ei ole. Ei ole vielä tutkimuksia siitä, onko psykoosiläkkeiden hyöty-haittasuhde parempi kuin bentsodiatsepiinien, vaikkakin näin joskus kliinisessä työssä saatetaan ajatella.

Suomen unettomuuden käypähoitosuosituksessa mainitaan, että psykoosiläkkeitä tulisi käyttää vain erityistapauksissa ja ettei aiheutta ole tutkittu tarpeeksi. Eniten käytetty psykoosilääke unettomuuden hoitoon on ketiapiini, mikä tulee esiin myös tämän tutkielman aineistosta. Ketapiinin tehosta on jonkin verran näyttöä. Psykoosiläkkeiden pitkäaikaisvaikutuksia ei ole tutkittu, minkä takia niitä ei suositella pitkäaikaiseen käyttöön. (Partinen ym. 2014) Samaan tulokseen päätyisin myös tämän aineiston perusteella, sillä tutkimukset ovat olleet lyhytaikaisia (hoito- ja seuranta-aika vaihteli pääsääntöisesti 6-12 viikon välillä).

6.3. Tulosten kliininen merkitys

Psykoosiläkkeiden tehosta on viitteellistä näyttöä unettomuuden hoidossa, mutta mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista ja haitoista ei kattavaa näyttöä juurikaan ole. On perusteltua miettiä, onko psykoosiläkkeiden käyttö unettomuuden hoidossa liiallista suhteessa näyttöön. Teho-haittasuhdetta arvioivia tutkimuksia, etenkin placebokontrolloituja, on kuitenkin liian vähän, joten lisätutkimus on välttämätöntä, sillä psykoosiläkkeiden tiedetään aiheuttavan laaja-alaisia ja vakavia haittavaikutuksia varsinaisissa käyttöindikaatioissaan.

Virallisissa käyttöindikaatioissaan psykoosiläkkeiden annos on usein suurempi, kuin off-label käytössä. Sparshatt ym. 2011 katsauksessa selviteltiin ketiapiinin ketiapiiniannoksen, plasmakonsentraation ja D2-reseptorisitoutumisen korrelaatioita. Yleisesti on ajateltu, että antipsykoottiseen tehoon päästäkseen on ketiapiinin sitouduttava yli 65 %:iin aivojen striatumin D2-reseptoreista. Kuitenkin katsauksen aineistossa 12 tuntia ketiapiiniannoksen jälkeen reseptorisitoutuminen oli vain 20-30% vasteen ollessa kliinisellä hoitotasolla. Ketapiiniannoksen suuruudella ja reseptorisitoutumisella oli positiivinen korrelaatio ($p=0,027$). Reseptorisitoutuminen 19-20 tuntia lääkkeen otosta oli noin 0%, kun päiväannos

oli 150 mg, ja noin 25%, kun päiväannos oli 800 mg. Plasmakonsentraatio oli 150 mg:n päiväannoksella noin 50 ng/ml ja 800 mg:n päiväannoksella noin 150 ng/ml ($p=0,0142$). Tämän perusteella, unettomuutta hoitaessa ketiapiinilla harvoin päästäisiin antipsykoottiselle hoitotasolle ja täten myös haittavaikutukset olisivat vähäisemmät kuin virallisissa käyttöindikaatioissa, sillä annoskoko unettomuuden hoidossa oli tämän tutkielman tutkimuksissa pääsääntöisesti alle 150 mg.

6.4. Johtopäätökset

Unettomuuden ensisijaisena hoitona suositellaan ei-lääkkeellisiä hoitomuotoja, mutta niitä ei esimerkiksi Pohjois-Suomen alueella ole juurikaa saatavilla julkisen terveydenhuollon puolelta, joten lääkkeellinen hoito on yleistä. Yksityispuolella terveydenhuollossa ei-lääkkeellisiä hoitomuotoja voi olla joissain paikoin enemmän tarjolla.

Psykoosilääkkeiden teho-haittasuhteesta unettomuuden hoidossa eniten näyttöä on ketiapiinilla. Myös olantsapiinin, risperidonin ja lurasidonin käytöstä löytyy jonkin verran näyttöä, mutta niistä tutkimuksia on saatavilla hyvin rajallisesti. Osa unettomuuspotilaista voisi siis hyötyä psykoosilääkkeistä. Tutkimuksia oli mukana kuitenkin vain 13 ja aineistojen koot olivat pieniä, joten tämän näytön määrän perusteella ei voi tehdä suoria johtopäätöksiä siitä, onko ketiapiinin tai muiden psykoosilääkkeiden käyttö unettomuuden hoidossa tehokasta tai turvallista. Lisätutkimus aiheesta on tarpeellista.

7. LÄHDELUETTELO

- Al-Dharer Z, Kapoor S, Saito E, Krakower S, David L, Ake T ym. (2016). Activating and Tranquilizing Effects of First-Time Treatment with Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Youth. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 26(5): 458-470.
- Bakouni H, Berbiche D, Vasiliadis H-M (2017). Off-label use of antipsychotics and associated factors in community living older adults. *Aging & Mental Health*.
- Bauer M, McIntyre RS, Szamosi J, Eriksson H (2013). Evaluation of adjunct extended-release quetiapine fumarate on sleep disturbances and quality in patients with major depressive disorder and an inadequate response to on-going antidepressant therapy. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 16(8): 1755-1765.
- Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L ym. (2018). Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. *Canadian Family Physician* 64(1): 17-27.

- Carr CN, Lopchuk S, Beckman ME, Bradley Baugh T (2016). Evaluation of the use of low-dose quetiapine and the risk of metabolic consequences: A retrospective review. *Mental Health Clinician* 6(6): 308-313.
- Cates ME, Jackson CW, Feldman JM, Stimmel AE, Woolley TW (2009). Metabolic Consequences of Using Low-Dose Quetiapine for Insomnia in Psychiatric Patients. *Community Mental Health Journal* 45(4): 251-254.
- Chakravorty S, Hanlon AL, Kuna ST, Ross RJ, Kampman KM, Witte LM ym. (2014). The Effects of Quetiapine on Sleep in Recovering Alcohol-Dependent Subjects: A Pilot Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 34(3): 350-354.
- Crowe SF, Stranks EK (2018). The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Archive of Clinical Neuropsychology* 33(7):901-911.
- Durán JC, Greenspan A, Diago JI, Gallego R, Martinez G (2005). Evaluation of risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms and sleep disturbances associated with dementia. *International Psychogeriatrics* 17(4): 591-604.
- Fimea (2018). Lääkekulutus vuosina 2014-2017. raportit.nam.fi/raportit/kulutus/laakekulutus.htm. Luettu 20.6.2018.
- Juri C, Chaná P, Tapia J, Kunstmann C, Parrao T (2005). Quetiapine for Insomnia in Parkinson Disease: Results from an Open-Label Trial. *Clinical Neuropharmacology* 28(4): 185-187.
- Järnefelt H (2017). Psykologiset hoitomuodot tehoavat unettomuuteen. *Suomen Lääkärilehti* 12/2017: 776-781.
- KELA (2016). Internet-sivusto. Psykykenlääkkeiden käyttö vähenee. <https://www.kela.fi/-/psykykenlaakkeiden-kaytto-vahenee?inheritRedirect=true> (Luettu 1.3.2019).
- Khazaie H, Rezaie L, Darvishi F, Najafi F, Avis K (2013). Treatment of paradoxical insomnia with atypical antipsychotic drugs: A comparison of olanzapine and risperidone. *Neurosciences* 18(1): 64-69.
- Krystal AD, Zammit G (2016). The Sleep effects of lurasidone: a placebo-controlled cross-over study using a 4-h phase-advance model of transient insomnia. *Human Psychopharmacology* 31(3): 206-216.
- Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG ym. (2011). Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. *Effective Health Care Program. Comparative Effectiveness Review* 43.
- Mielenterveystalo (2019). Internet-sivusto. Unettomuuden omahoito – Irti unettomuudesta. https://www.mielenterveystalo.fi/aikuiset/itsehoito-ja-oppaat/itsehoito/unettomuuden_omahoito/Pages/unettomuuden_omahoito_2_irti_unettomuudesta.aspx#rauhoita_p%C3%A4iv%C3%A4si_y%C3%B6t%C3%A4_varten (Luettu 24.1.2019).
- Partinen M, Huutoniemi A, Kajaste S, Lagerstedt R, Markkula J, Mäkinen E ym. (2015). (Suomalaisen lääkäriseuran Duodecim ja Suomen unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä) Unettomuuden käypä hoito – suositus.
- Partonen T, Lönnqvist J & Syvälahti E (2017). Luku Psykoosien lääkehoito kirjassa *Psykiaatria. Duodecim*.
- Partonen T (2014). Unettomuuden diagnostiikka. *Suomen Lääkärilehti* 6/2014: 395-399.
- Partonen T (2015). Vaikean unettomuuden hoito. *Suomen Lääkärilehti* 8/2015: 469-472.
- Pasquini M, Specia A, Biondi M (2009). Quetiapine for Tamoxifen-Induced Insomnia in Women with Breast Cancer. *Psychosomatics* 50(2): 159-161.
- Pharmaca Fennica (2019). Internet-sivusto. <https://pharmacafennica.fi> (Luettu 24.3.2019).

- Salokangas RKR, Tuominen L, Koponen H, Laukkala T, Oksanen J, Pirkola S ym. (2013). (Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen psykiatriayhdistyksen asettama työryhmä) Skitsofrenian käypä hoito – suositus.
- Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S (2011). Relationship Between Daily Dose, Plasma Concentrations, Dopamine Receptor Occupancy, and Clinical Response to Quetiapine: A Review. *Journal of Clinical Psychiatry* 72(8):1108-1123.
- Sun B-L, Wang L-H, Yang T, Sun J-Y, Mao L-L, Yang M-F ym. (2018). Lymphatic drainage system of the brain: A novel target for intervention of neurological diseases. *Progress in Neurobiology* 163-164: 118-143.
- Talasilahti T, Alanen H-M, Leinonen E (2012). Miten hoidan vanhusten unettomuutta? *Suomen Lääkärilehti* 3/2012: 151-155.
- Terán A, Majadas S, Galan J (2008). Quetiapine in the Treatment of Sleep Disturbances Associated with Addictive Conditions: A Retrospective Study. *Substance Use & Misuse* 43(14): 2169-2171.
- Thompson W, Quay TAW, Rojas Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM (2016). Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Medicine* 22: 13-17.
- Trivedi MH, Bandelow B, Demyttenaere K, Papakosts GI, Szamosi J, Earley W ym. (2013). Evaluation of the effects of extended release quetiapine fumarate monotherapy on sleep disturbance in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of four randomized acute studies. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 16(8): 1733-1744.
- Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM, Robert S, Calais LA, Durklaski V ym. (2016). Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry* 173(12): 1205-1212.
- Wiegand MH, Landry F, Brückner T, Pohl C, Veselý Z, Jahn T (2008). Quetiapine in primary insomnia: a pilot study. *Psychopharmacology* 196(2): 337-338.

8. LIITTEET

Liite 1. Taulukko aineistoon mukaan otetuista psykoosilääkkeiden hyötyjä ja haittoja unettomuuden hoidossa käsittelevistä tutkimuksista.

Kirjoittajat	Aineiston kuvaus	Potilaiden mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Annostelu ja lääkeshoidon/ seurannan pituus	Unettomuuden mittaaminen	Päätulokset Psykoosilääkkeiden teho	Päätulokset Psykoosilääkkeiden haitat	Kommentit
Juri ym. 2005	Tutkittiin ketiapiinin vaikutusta unettomuuteen ei-psykoottisilla Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla (N=14). Keskimääräinen ikä oli 67,6±8,4 vuotta ja miehiä heistä oli 11.	Potilasta pyydettiin mukaan tutkimukseen, jos unettomuutta oli ilmennyt vähintään 3 kertaa viikossa viimeisen 3 kuukauden aikana. Poisjättökriteerit: dementia, masennus, hallusinaatiot, psykoottiset oireet, uniapneaoireet, neuroleptien käyttö, modafiiniili, stimulantit, munuais-, maksa- tai sydänsairaus.	Lääkettä otettiin iltaisin yksi annos 12 viikon ajan. Aloitusannos oli 12,5 mg, jota nostettiin maksimissaan 100 mg:aan, vasten ja toleranssin mukaisesti. 12 viikon kohdalla aineiston keskimääräinen annos oli 31,9 mg.	Unettomuuden vaikeuden arvioissa Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), päiväajan uneliaisuuden arvioissa Epworth Sleepiness Scale (ESS), motorisen toiminnan arvioissa Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Mittaukset tehtiin ennen lääkeshoittoa sekä 1, 2 ja 3 kk:n jälkeen.	Alussa PSQI:n keskiarvo oli 13,6. 3kk:n seurantajakson aikana se laski 3,8 pistettä (p=0,005). Unen latenssiaika väheni 82±65,4 minuutista 28,6±22,7 minuuttiin. (p<0,05) Myös ESS parani merkittävästi. Alussa 10,9 ja 3kk:n jälkeen 6,6. (p=0,003)	2 potilasta joutui keskeyttämään tutkimuksen pahentuneen unettomuuden takia (levottomien jalkojen oireyhtymän paheneminen). Ketiapiinin lopetus helpotti oireita. 2 potilasta ilmoitti päivittäisen uneliaisuuden pahentuneen. UPDRS:ssä ja verenpaineessa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia. Ortostaattisia oireita ei ilmennyt.	Potentiaalinen hoitomuoto unettomuuteen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, sillä haitat olivat vähäisiä ja teho hyvä. Pieni aineisto.
Durán ym. 2005	Tutkittiin risperidonin	Mukaanottokriteerinä oli dementia.	Lääkeshoito kesti 12 viikkoa.	Risperidonin tehoa dementian oireisiin	NPI-pisteet laskivat 28,7:stä 10,6:een.	Kuudella potilaalla (1,8%) ilmeni	Risperidoni oli yleisesti hyvin

Kirjoittajat	Aineiston kuvaus	Potilaiden mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Annostelu ja lääkeshoidon/ seurannan pituus	Unettomuuden mittaaminen	Päätulokset Psykoosilääkkeiden teho	Päätulokset Psykoosilääkkeiden haitat	Kommentit
	vaikutuksia dementiapotilaiden (N=321) käytöshäiriöihin, psykologisiin häiriöihin ja uniongelmiin. Potilaista 63% oli naisia ja iän keskiarvo oli 79,2 vuotta.	Poisjättökriteerit: dementiadiagnoosin puute, risperidoniannos suurempi kuin 4mg/pv, merkittävät fyysiset sairaudet.	Lähtötilanteessa keskiarvo-annos oli 1,16 mg/pv, kuuden viikon kohdalla 1,42mg/pv ja 12 viikon kohdalla 1,49mg/pv.	tutkittiin NPI-pisteillä (Neuropsychiatric Inventory) Lisäksi tutkittiin vaikutusta unettomuuteen unikyselyn avulla, jossa selvitettiin unen kesto, heräämiset yön aikana, unen laatu ja päivääjän uneliaisuus.	Suurimmat parannukset tapahtuivat agitaatiossa, harhaluuloissa ja hallusinaatioissa. Ekstrapyramidaalioireet helpottuivat lähtötilanteesta. (p<0,001) Unettomuutta kokeneet potilaat vähenivät 40%:sta 8,4%:iin, uneliaisuus väheni 63,3%:sta 27,7%:iin ja kykenemättömyys päivittäisiin aktiviteetteihin 83,7%:sta 38,5%:iin. Uni piteni 5,5 tunnista 7,1 tuntiin, valveillaoloaika sängyssä väheni 2,3 tunnista 1,2 tuntiin. (p<0,01)	sivuvaikutuksia, kuten uneliaisuutta, agitaatiota, näköhäiriöitä ja parestesiaa. Suurin syy tutkimuksen keskenjättämiseen (17 jätti kesken) oli intoleranssi tai tehottomuus lääkeshoittoa kohtaan.	siedetty. Dementian oireet ja unettomuus helpottuivat merkittävästi.
Wiegand ym. 2008	Tutkittiin primaarisen unettomuuden hoitoa ketiapiinilla (N=18) kuuden viikon ajan.	Mukaanottokriteerinä oli primaarinen unettomuus. Poissulkukriteerejä ei ollut.	Lääkeshoito kesti 6 viikkoa. Aloitusannos oli 25mg ennen nukkumaanmenoa Annosta nostettiin 50mg:an 7 potilaalla ja	Koettua unen laatua mitattiin polysomnografialla, PSQI:lla ja unipäiväkirjalla. Kognitiivisia vaikutuksia mitattiin neuropsykologisilla testeillä.	Unen pituus kasvoi 358 minuutista 395,6 minuuttiin (p<0,001) ja unen tehokkuus kasvoi 82,6%:sta 89,9%:iin (p=0,01). PSQI väheni 13,1:stä 6,8:an (p<0,01).	Vakavia haittavaikutuksia ei ilmennyt. Kuiva suu oli yleisin sivuvaikutus.	Ketiapiini voisi olla hyvä vaihtoehto primaarisen unettomuuden hoitoon.

Kirjoittajat	Aineiston kuvaus	Potilaiden mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Annostelu ja lääkeshoidon/ seurannan pituus	Unettomuuden mittaaminen	Päätulokset Psykoosilääkkeiden teho	Päätulokset Psykoosilääkkeiden haitat	Kommentit
			75mg:an yhdellä potilaalla.		Neuropsykologisten testien tulokset paranivat yhtä poikkeusta lukuunottamatta		
Terán ym. 2008	Retrospektiivinen tutkimus ketiapiinin käytöstä unettomuuden hoitoon vieroitushoidossa (huumausaineet, alkoholi) olevilla potilailla (N=53, joista 31 hoidettiin sairaalassa ja 22 avohoidossa)	Mukaan otettiin potilaat, joilla vieroitushoidon seurauksena oli ilmennyt unettomuutta.	Lääkehoito kesti 2-3 viikkoa ja seuranta-aika oli vähintään 60 päivää. Keskiarvo-annos oli 62,35mg/pv (vaihteluväli 25-225mg/pv)	Spiegel Sleep Questionnaire (SSQ) pisteet.	SSQ pisteet paranivat 75% lähtötilanteesta (p<0,001). Eniten paranivat unen laatu ja nukahtamisen nopeus.	Oli hyvin siedetty. Yksikään potilas ei joutunut lopettamaan käyttöä sivuoireiden takia. Yleisin sivuoire oli kuiva suu (n=18).	Matala-annoksisella ketiapiinilla (<50mg/pv) voi olla hyötyä unettomuuden hoidossa monipäihderiippuvaisilla potilailla.
Pasquini ym. 2009	Tutkittiin ketiapiinin käyttöä tamoksefiinihoidon aiheuttaman unettomuuden hoitoon rintasyöpäpotilailla (N=6). Ikäkeskiarvo oli 45,5 vuotta.	Mukaanottokriteerit: paikannettu rintasyöpä, jota varten annettu kemoterapiaa ja sädehoitoa, jonka jälkeen hoitoa jatkettu tamoksefiinilla (20mg). Poisjättökriteerit: jokin muu maligni tila, yli 55 vuoden ikä, psykotrooppisten lääkkeiden käyttö kuluvan kuukauden	Ketiapiini otettiin 1 tunti ennen nukkumaanmenoa. Aloitusannos oli 25mg/pv ja sitä nostettiin 25mg kerrallaan maksimissaan 100mg:an asti vasteen ja toleranssin mukaisesti. Lääkeshoidon	Vastetta mitattiin Severity Index (ISI), Hamilton Rating Scale for Depression (Ham-D) ja Beck Depression Inventory (BDI) - pisteytyksillä. Mittaukset tehtiin alussa sekä yhden ja kuuden viikon jälkeen.	Viidellä potilaalla ISI-pisteet laskivat merkittävästi kuuden viikon aikana (keskiarvoltaan 17:stä 2:een). Yhdellä potilaalla hoito ei tehonnut.	2:lla potilaalla paino nousi ja yhdellä esiintyi huimausta.	Kolmen potilaan unettomuutta pyrittiin hoitamaan aikaisemmin bentodiatsepiinilla ja/tai antihistamiineilla (ei vastetta). Kaikilla ketiapiini osoittautui toimivaksi hoidoksi.

Kirjoittajat	Aineiston kuvaus	Potilaiden mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Annostelu ja lääkehoidon/ seurannan pituus	Unettomuuden mittaaminen	Päätulokset Psykoosilääkkeiden teho	Päätulokset Psykoosilääkkeiden haitat	Kommentit
Cates ym. 2009	Retrospektiivinen tutkimus matala-annoksisen ketiapiinin metabolisista vaikutuksista unettomuutta hoidettaessa psykiatrisilla potilailla (N=43). Kaikilla potilailla oli vähintään yksi muu psykotrooppinen lääke käytössä (22:lla toisen polven psykoosilääke). Ikäkeskiarvo oli 44,9±11,0 vuotta. Naisia oli 55,8%.	Mukaanottokriteerit: 19-65 vuoden ikä, alle 200mg ketiapiinihoito unettomuuteen (aikavälillä tammikuu 2005 – heinäkuu 2007), metaboliset parametrit mitattuna alku ja lopputilanteista.	kesto oli 6 viikkoa. Keskiarvo aloitusannos oli 109,3mg/pv ± 47,3 ja lopullinen annos 120,3mg/pv ± 58,6. Hoidon keskimääräinen kesto oli 11,1 kk ± 8,2.	Metabolisia vaikutuksia mitattiin painon, BMI:n ja vyötärönympäryksen avulla.	Ei käsitelty.	Painon keskiarvo nousi 2,2 kg (p=0,037), BMI nousi 0,8 (p=0,048) ja vyötärönympäryksen kasvoi 1 cm (p=0,34).	Hoidon kesto oli pitkä suurimmalla osalla potilaista, mikä on hieman yllättävää, sillä indikaationa oli unettomuus. Unettomuus vaikuttaa olevan krooninen ongelma psykiatrisilla potilailla.
Bauer ym. 2013	Kahden randomoidun, kaksoissokkoutetun placebo-kontrolloidun tutkimuksen yhdistelmä ketiapiinin (XR)	Mukaanottokriteerit: 18-65 vuoden ikä, DSM-IV:llä diagnosoitu masennus, Ham-D pisteet yli 20. Lisäksi piti olla huonovasteinen	Lääkehoito kesti 6 viikkoa. Annokset olivat 150mg/pv, 300mg/pv ja placebo. Lisäksi oli 2 viikon seuranta-aika hoidon	Vastetta unettomuuteen mitattiin PSQI-pisteillä, Ham-D-pisteillä ja MADRS-pisteillä.	4 viikon jälkeen PSQI-pisteet laskivat molemmilla ketiapiiniannoksilla 4,67 (p<0.001) ja 6 viikon jälkeen 4,91 (150mg/pv) ja 4,82(300mg/pv).	Uneliaisuus ja väsymys oli yleisempää molemmilla ketiapiiniannoksilla kuin placebolla. Sivuvaikutusten takia tutkimuksen	Suurempi annos ei ollut parempi kuin 150 mg. Ketapiini tehoi unettomuuteen, mutta sivuvaikutuksia ilmeni enemmän

Kirjoittajat	Aineiston kuvaus	Potilaiden mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Annostelu ja lääkeshoidon/ seurannan pituus	Unettomuuden mittaaminen	Päätulokset Psykoosilääkkeiden teho	Päätulokset Psykoosilääkkeiden haitat	Kommentit
	vaikutuksista unihäiriöihin ja unen laatuun masennusta sairastavilla (diagnosoinnissa DSM-IV) potilailla (N=919). Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään: ketiapiini XR 150mg/pv (n=309), 300mg/pv (n=307) ja placebo (n=303), joista 270, 259 ja 238 suoritti 6 viikon hoidon loppuun. Lisäksi kaikki potilaat saivat masennuslääkettä.	hoitokokeilu (ei vastetta yli 6 viikon hoidon aikana) jollakin seuraavista lääkkeistä: amitriptyliini, bupropioni, sitalopraami, duloksetiini, essitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, venlafaksiini. Poisjättökriteerinä jokin muu mielen terveyden häiriö kuin masennus.	päättymisen jälkeen.		Placebo laski pisteitä 2,74 neljän viikon ja 3,00 kuuden viikon jälkeen.	jätti kesken 5 placeboryhmässä, 25 ketiapiini 150 mg ryhmässä ja 45 ketiapiini 300 mg ryhmässä.	etenkin 300 mg ketiapiinia saaneilla.
Trivedi ym. 2013	Neljän placebo-kontrolloidun tutkimuksen yhdistetty analyysi pitkävaikutteisen ketiapiinin vaikutuksista unihäiriöihin masennusta sairastavilla (HAMD vähintään 22 pistettä)	Mukaanottokriteerinä diagnosoitu masennus ja HAMD-pisteet vähintään 22. Poissulkukriteereinä jokin muu DSM-IV sairaus kuin masennus.	Ketiapiinihoidot kestivät 6 tai 8 viikkoa ja annos oli 50-300 mg/pv tutkimuksesta riippuen.	Vastetta masennukseen mitattiin MADRS-pisteillä. Vastetta unettomuuteen mitattiin HAMD- ja PSQI-pisteillä.	6 viikon jälkeen PSQI-pisteet pienenevät ketiapiinilla 4,63 ja placeboilla 3,36 (p<0,001) Viikon jälkeen MADRS-pisteet pienenevät ketiapiinia saaneilla 8,75 ja placeboilla 6,71 (p<0,001).	Psykoosilääkkeisiin mahdollisesti liittyviä sivuvaikutuksia olivat sedaatio (6,1%), uneliaisuus (2,4 %), yleinen velttous (0,5%) ja letargia (0,9%) Vähiten haittoja, joiden takia tutkimus jätettiin	Annoksen kasvaessa haitat näyttävät lisääntyvän. Hyödyt eivät näytä kuitenkaan lisääntyvän annosta suuretaessa.

Kirjoittajat	Aineiston kuvaus	Potilaiden mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Annostelu ja lääkeshoidon/ seurannan pituus	Unettomuuden mittaaminen	Päätulokset Psykoosilääkkeiden teho	Päätulokset Psykoosilääkkeiden haitat	Kommentit
	potilailta (N=1808). Vaikeasta unihäiriöstä kärsivistä ketiapiinia sai 865 ja placeboa 514 potilasta. Lievempää unihäiriötä kärsivistä ketiapiinia sai 252 ja placeboa 121 potilasta				6 viikon jälkeen MADRS-pisteet olivat pienentyneet ketiapiinilla 16,29 ja placeboilla 12,99 (p<0,001).	kesken, esiintyi potilailta, joilla annos oli 50 mg/pv.	
Khazaie ym. 2013	Verrattiin olantsapiinin ja risperidonin vaikutuksia paradoksaaliseen unettomuuteen (N=29) Potilaat arvottiin kahteen ryhmään, joissa saivat 8 viikon ajan joko 10mg/pv olantsapiinia (n=14) tai 4mg/pv risperidonia (n=15). Ikäkeskiarvo oli 53,4±14,4 vuotta ja miehiä oli 13.	Mukaanottokriteerit: Unettomuus ja normaali aktiografia. Poisjättökriteerit: Jokin muu unihäiriö, samanaikainen psykiatrinen sairaus. Yksi mukana ollut potilas lopetti tutkimuksen kesken.	Lääkehoito kesti 8 viikkoa. Annokset olivat joko 10mg olantsapiinia tai 4mg risperidonia päivässä. Muut uneen vaikuttavat lääkkeet piti lopettaa vähintään 2 viikkoa ennen tutkimuksen alkua. 2 viikkoa lääkeshoidon aloittamisen jälkeen tehtiin turvallisuusanalyysi haittavaikutusten varalta.	Vastetta mitattiin PSQI-pisteillä. Testi tehtiin ennen lääkeshoidon aloittamista ja 8 viikon lääkeshoidon jälkeen.	PSQI:n keskiarvopisteet olivat olantsapiiniryhmällä 11,8±2,3 ja risperidoniryhmällä 11,1±2,4. Lääkeshoidon jälkeen ne olivat olantsapiiniryhmällä 2,6±1,6, kun taas risperidoniryhmällä 5±3,8. (p<0,001)	Haittavaikutuksia ei ilmennyt turvallisuusanalyysissä toisen viikon jälkeen. Myös metabolisia haittavaikutuksia arvioitiin jaksoittain.	Olantsapiini on tehokkaampi paradoksaalisen unettomuuden hoitoon kuin risperidoni ja tämän tutkimuksen perusteella myös turvallinen hoitomuoto.

Kirjoittajat	Aineiston kuvailu	Potilaiden mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Annostelu ja lääkeshoidon/ seurannan pituus	Unettomuuden mittaaminen	Päätulokset Psykoosilääkkeiden teho	Päätulokset Psykoosilääkkeiden haitat	Kommentit
Chakravorty ym. 2014	Tutkittiin pitkävaikutteisen ketiapiinin vaikutusta uneen alkoholismista toipuvilla potilailla (N=20). 10 potilasta sai placeboa ja 10 ketiapiinia XR. Ikäkeskiarvo oli 52,45±7,01 ja kaikki osallistujat olivat miehiä.	Mukaanottokriteerit: unettomuudesta kärsivät alkoholismista toipuvat 18-65 vuotiaat potilaat. Poisjättökriteerit: muu päihderiippuvuus (poislukien nikotiini ja kannabis) ja viimeisen vuoden aikana tai hoitamaton vakava obstruktiivinen uniapnea.	Lääkehoito kesti 8 viikkoa. Lääkehoito titrattiin ensimmäisen viikon aikana: aloitusannos oli 50 mg ennen nukkumaanmenoa ja keskiarvoannos lopussa oli 255mg.	ISI:llä (insomnia severity index) ja PSQI:lla mitattiin unettomuutta Polysomnografialla (PSG) mitattiin unta.	Unen laadussa ei ilmennyt merkittäviä eroja ryhmien välillä alussa/hoitajakson aikana. Uudelleenukahtamisessa unesta heräämisen jälkeen tapahtui tilastollisesti merkitsevä parannus ketiapiinia saaneilla (p=0,03). Nukahtamisen latenssiaika ei ollut merkitsevästi parempi ketiapiiniryhmällä (p=0,08). ISI parani merkitsevästi ketiapiiniryhmässä (p=0,04), mutta PSQI pysyi koholla molemmissa ryhmässä tutkimuksen ajan (p=0,57). PSG:ssä ei ollut merkitseviä eroja ryhmien välillä.	Yleisimmät haittavaikutukset olivat uneliaisuus ja kuiva suu molemmissa ryhmissä, mutta ketiapiinia saavilla niitä ilmaantui enemmän.	Ketiapiinilla näyttäisi olevan tehoa unettomuuden hoidossa placeboon verrattuna, mutta haittavaikutuksia ilmenee enemmän.
Al-Dharer ym. 2016	Tutkittiin toisen polven psykoosilääkkeiden aktivoivia ja rauhoittavia	Mukaanottokriteerit: 4-19 vuoden ikä, korkeintaan viikon mittainen psykoosilääkealtistus	Lääkehoitoa seurattiin 12 viikkoa. Annostelu oli yksilöllistä.	Vaikutuksia mitattiin TESS-asteikolla (Treatment	4 viikon jälkeen: Levottomuus väheni olantsapiinilla 23,1 ja risperidonilla 13,3 %-yksikköä. Unettomuus	19 potilasta jätti tutkimuksen kesken liiallisen sedaation takia. (aripratsoli n=1, olantsapiini	

Kirjoittajat	Aineiston kuvaus	Potilaiden mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Annostelu ja lääkeshoidon/ seurannan pituus	Unettomuuden mittaaminen	Päätulokset Psykoosilääkkeiden teho	Päätulokset Psykoosilääkkeiden haitat	Kommentit
	vaikutuksia nuorilla psykiatrisilla potilailla (13,8±3,6 vuotta). Tutkittavat (N=257) jaettiin määrätyn lääkkeen perusteella neljään ryhmään: aripipratsoli (n=40), olantsapiini (n=45), ketiapiini (n=36) ja risperidoni (n=135). Ikäkeskiarvo oli 13,8±3,6 ja 57,8 % oli poikia.	elinaikana, jonka jälkeen tehty antropometriset ja biokemialliset arvioinnit 7 päivän sisällä. Poisjättökriteerit: >1 psykoosilääke, syömishäiriö, kilpirauhasen vajaatoiminta, akuutit sairaudet, raskaus/imetyt		Emergent Symptoms Scale)	väheni aripiprazolilla 26,9, olantsapiinilla 23,9, ketiapiinilla 24,3 ja risperidonilla 18,5 %-yksikköä. (p-arvot < 0,05) 12 viikon jälkeen: Levottomuus väheni olantsapiinilla 27,1, ketiapiinilla 24,6 ja risperidonilla 15 %-yksikköä. Unettomuus väheni aripiprazolilla 29,6, olantsapiinilla 20,7, ketiapiinilla 23,7 ja risperidonilla 17,7 %-yksikköä (p-arvot < 0,05)	n=4, ketiapiini n=7, risperidoni n=7) 4 viikon jälkeen: Uneliaisuus lisääntyi olantsapiinilla 31,7 ja risperidonilla 33,6 %-yksikköä. Liikaunisuus lisääntyi aripipratsolilla 31,1, olantsapiinilla 27,7, ketiapiinilla 29,2 ja risperidonilla 20,8 %-yksikköä. (p-arvot < 0,05) 12-viikon jälkeen: Uneliaisuus lisääntyi olantsapiinilla 40,9 ja risperidonilla 24,1 %-yksiköllä. Liikaunisuus lisääntyi aripipratsolilla 26,4, olantsapiinilla 30,0 ja risperidonilla 18,8 %-yksikköä (p-arvot < 0,05)	

Kirjoittajat	Aineiston kuvaus	Potilaiden mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Annostelu ja lääkeshoidon/ seurannan pituus	Unettomuuden mittaaminen	Päätulokset Psykoosilääkkeiden teho	Päätulokset Psykoosilääkkeiden haitat	Kommentit
Krystal & Zammit 2016	Tutkittiin lurasidonin vaikutuksia uneen terveillä potilailla (N=54). Tutkimus oli kaksi osainen. Yksi osa kesti kaksi yötä. 1. yönä tutkittava sai placeboa ja toisena yönä joko placeboa tai lurasidonia. Tutkittavat randomoitiin ryhmiin niin etteivät he tiedneet kummalla tutkimuskerralla saivat placeboa ja kummalla lääkettä. Ikäkeskiarvo oli 32,5±7,2 vuotta ja 50 % oli naisia.	Mukaanottokriteerit: Tutkittava mennyt nukkumaan klo 21-24 vähintään 5 kertaa viikossa kolmen kuukauden ajan ja nukkunut 6,5-8,5 tuntia vähintään viidesti viikossa viimeisen kuukauden ajan. 21-65 vuoden ikä, päiväunien keskimääräinen latenssiaika ≥10 minuuttia (viidet päiväunet, Multiple Sleep Latency test) sekä Epworthin uneliaisuusasteet ≤8. Poisjättökriteerit: mikä tahansa aikaisempi kliinisesti todettu unihäiriö, PSQI pisteet >5, yötyö, sairaus joka ei ole kontrollissa tai vaikuttaa uneen, päiväunet useammin kuin kerran viikossa, BMI > 32.	Tutkittavat saivat 40 mg lurasidonia ennen nukkumaanmenoa.	Unta mitattiin polysomnografialla, jossa mitattiin mm. EEG, EOG, EMG, ECG, happisaturaatio ja kehon liikkeitä.	Lurasidonilla unen kesto kasvoi 28,4 min, WASO (wake after sleep onset) väheni 31,9 min, WTAS (wake time after sleep) väheni 14,8 min ja unen tehokkuus parani 6,4% verrattuna placeboon (p-arvot ≤ 0,05)	Yhteensä 4 sivuvaikutustapahtumaa ilmeni: vilustumisoireita kahdella, lihaskrampeja yhdellä ja päänsärkyä yhdellä. Tutkimuksen mukaan lääke olisi ollut syynä näistä ainoastaan päänsärkyyn.	Lurasidonin teho näyttää lupaavalta ja haittavaikutuksia ei näytä ilmenevän juurikaan.

Kirjoittajat	Aineiston kuvaus	Potilaiden mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Annostelu ja lääkeshoidon/ seurannan pituus	Unettomuuden mittaaminen	Päätulokset Psykoosilääkkeiden teho	Päätulokset Psykoosilääkkeiden haitat	Kommentit
Villareal ym. 2016	Tutkittiin ketiapiinin tehokkuutta post-traumaattisen stressioireyhtymän (PTSD) hoidossa (N=80). Ketapiiniä sai 42 ja placeboa 38. Ikäkeskiarvo oli 52,95 vuotta ja miehiä oli 75. Tutkimuksen suoritti loppuun ketiapiiniryhmästä 29 ja placebo ryhmästä 18.	Mukaanottokriteerit: 18 – 65 vuoden ikä ja diagnosoitu PTSD. Poissulkukriteerinä oli että potilaalla on pienempi kuin 30%:n vaste placeboa 1 viikon mittaisen aloitusjakson aikana.	Potilaat saivat 12 viikon ajan 50-800 mg ketiapiinia päivässä. Aloitusannos oli 25 mg, jota titrattiin vasteen ja soveltuvuuden mukaan.	Vastetta unettomuuteen mitattiin PSQI-pisteillä. Vastetta PTSD:hen mitattiin CAPS-pisteillä (Clinician Administered PTSD scale). Vastetta ahdistuneisuuteen ja masentuneisuuteen mitattiin HAMD-pisteillä.	PSQI-pisteet laskivat ketiapiinilla 11,00:sta 7,69:een ja placeboa 10,44:stä 8,64:een. CAPS-pisteet laskivat ketiapiinilla 75,40:stä 53,85:een ja placeboa 70,60:stä 65,66:een. (p=0,02) HAMD-pisteet laskivat ketiapiinilla 20,40:stä 13,40:een ja placeboa 19,76:sta 18:een.	Yleisimmät haittavaikutukset olivat kuiva suu (15,8%), uneliaisuus (13,4%) ja sedaatio (7,4%). 9 ketiapiinia saanutta potilasta joutui jättämään tutkimuksen kesken sivuvaikutusten takia.	Teho unettomuuteen oli hyvä, mutta haittavaikutuksi a ilmeni suhteellisen paljon.

Taulukossa käytetyt lyhenteet: PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, ESS = Epworth Sleepiness Scale, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, NPI = Neuropsychiatric Inventory, SSQ = Spiegel Sleep Questionnaire, ISI = Insomnia Severity Index, HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression, BDI = Beck Depression Inventory, MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, TESS = Treatment Emergent Symptoms Scale, CAPS = Clinician Administered PTSD Scale