

Valu ja unehäired

Katrin Põld

Viljandi Haigla Sisekliinik

16.11.2018

Loenguteemad

- Valude ja une(häirete) ühised mehhanismid
- Tsentraalne sensitisatsioon
- Peavalud ja fibromüalgia kui mudelseisundid unehäirete ja valu seoste uurimiseks
- Valuvaigistid, uinutid ja uni

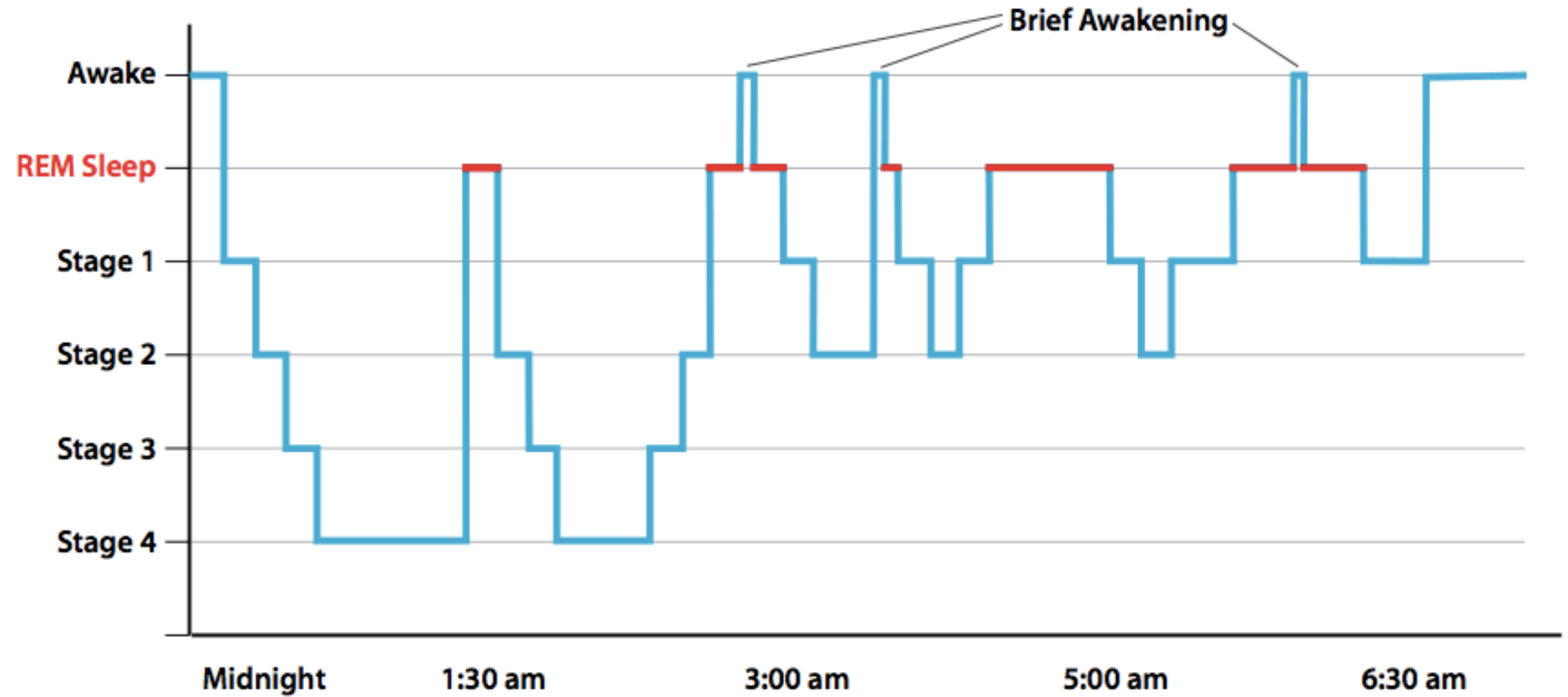
*Oh, jab me with your needle a hundred times
And a hundred times I'll bless you, Saint Morphine*

(Jules Verne, 1828 - 1905)



- **Rahvusvaheline unehäirete klassifikatsioon (ICSD)-3**
 - Unetus
 - Uneaegsed hingamishäired
 - Tsentraalsed hüpersomniad
 - Uneaegsed liigutushäired
 - Parasomniad
 - Une-ärkveloleku häired
 - Teised unehäired

Une structure

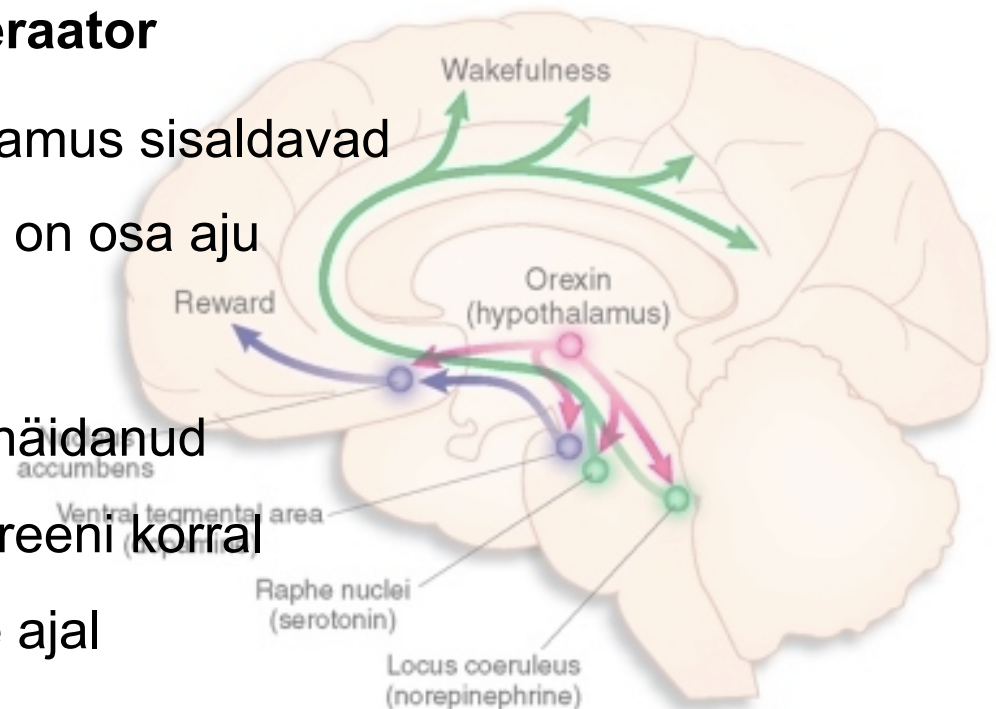


Une ja valu seosed

- Und peetakse enamasti valu leevendavaks füsioloogiliseks protsessiks
- Valu on organismi häirekell, uni on aga homeostaatilise tähendusega protsess; osa valusündroomide une ajal leeveneb
- **Unehäired valu tõttu on palju sagedamini ette tulev nähtus**
- Krooniliste valusündroomidega patsiendid kogevad valu nii päeval kui öösel ja 1/3 patsientidest ägenevad valud just öösiti
- Öist valu kogevad isikud kaotavad keskmiselt 2,4 h ööpäevast und
- Une häirumine on oluliseks maladaptiivsete käitumuslike muutuste ja valu kronifitseerumise riskiteguriks

Hüpotaalamus ja ajutüvi une ja valu regulatsioonis

- Hüpotaalamuse ventrolateraalne preoptiline tuum (**VLPO**) on **primaarne unegeneraator**
- Tagumine ja lateraalne hüpotaalamus sisaldavad **oreksiinergilisi neuroneid**, mis on osa aju antinotsitseptiivsest süsteemist
- Arvukad aju kujunduringud on näidanud **tagumise hüpotaalamuse** (migreeni korral **ajutüves**) aktivatsiooni hoogude ajal
- Ajutüves asub ka astsendeeruv aktiveeruv retikulaarformatsioon -> ärkvelolek



Primaarsed peavalud kui une ja valu seoste mudelseisundid

- Kobarpeavalu

- Migreen

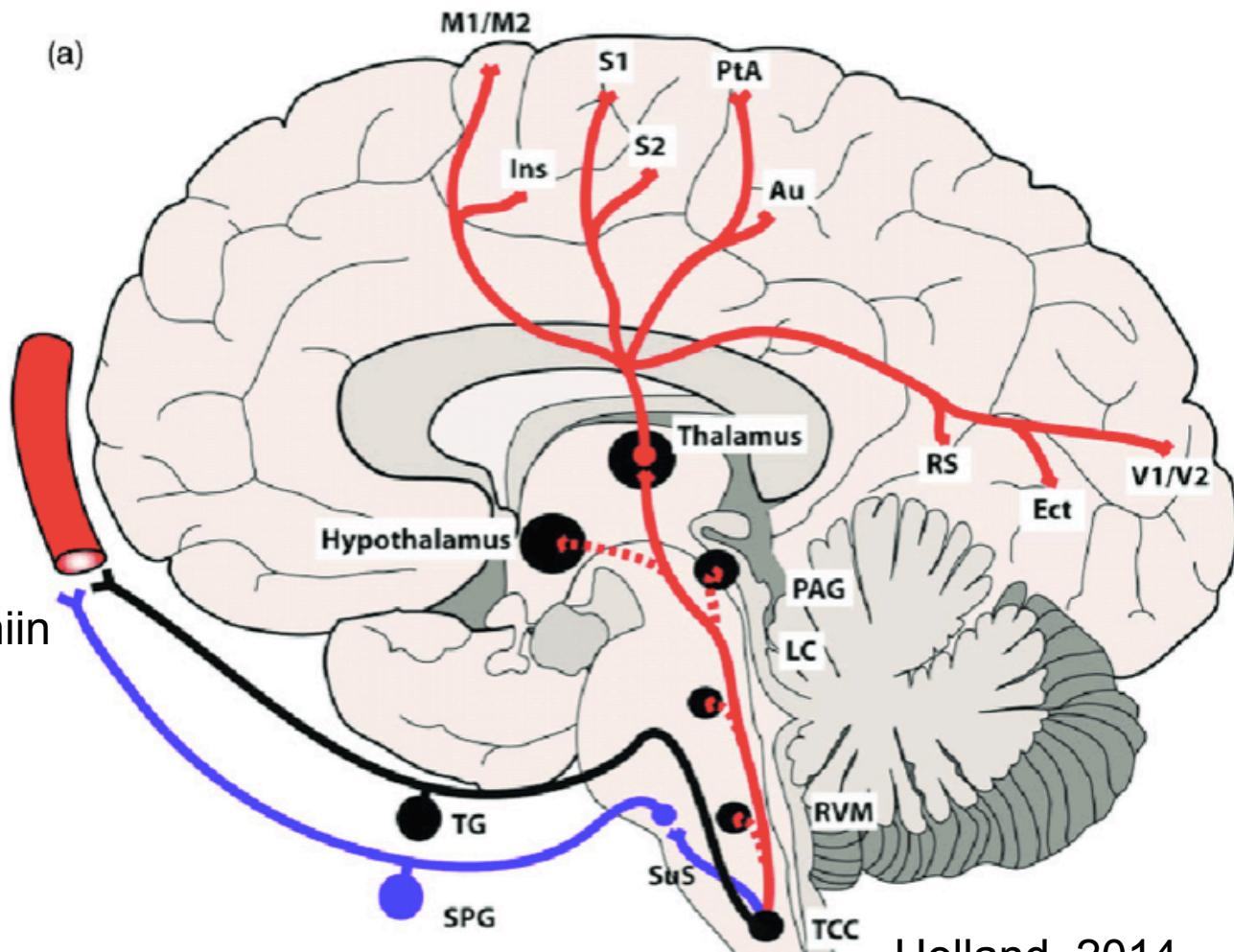
- Tegurid

- REM-uni

- Serotoniin, melatoniin

- Oreksiin

- Adenosiin



Holland, 2014

Kobarpeavalu

- Endokrinoloogilised ja radioloogilised uuringud kinnitavad, et tegemist on kronobioloogilise häirega
- Kobarpeavaludele on iseloomulik selge tsirkannaalne (aastaringne) ja tsirkadiaanne (ööpäevaringne) ägenemiste muster
- Selge seos ägenemiste ja päevavalguse hulga muutuste vahel (sügis, kevad)
- Halvem unekvaliteet (eriti REM-uni) kobarpeavalu patsientidel võrreldes kontrollgruppidega ka väljaspool atakke
 - Vähenenud sümpaatilise toonuse aktiivsus
 - Vähenenud liikvori oreksiini/hüpokretiini sisaldus

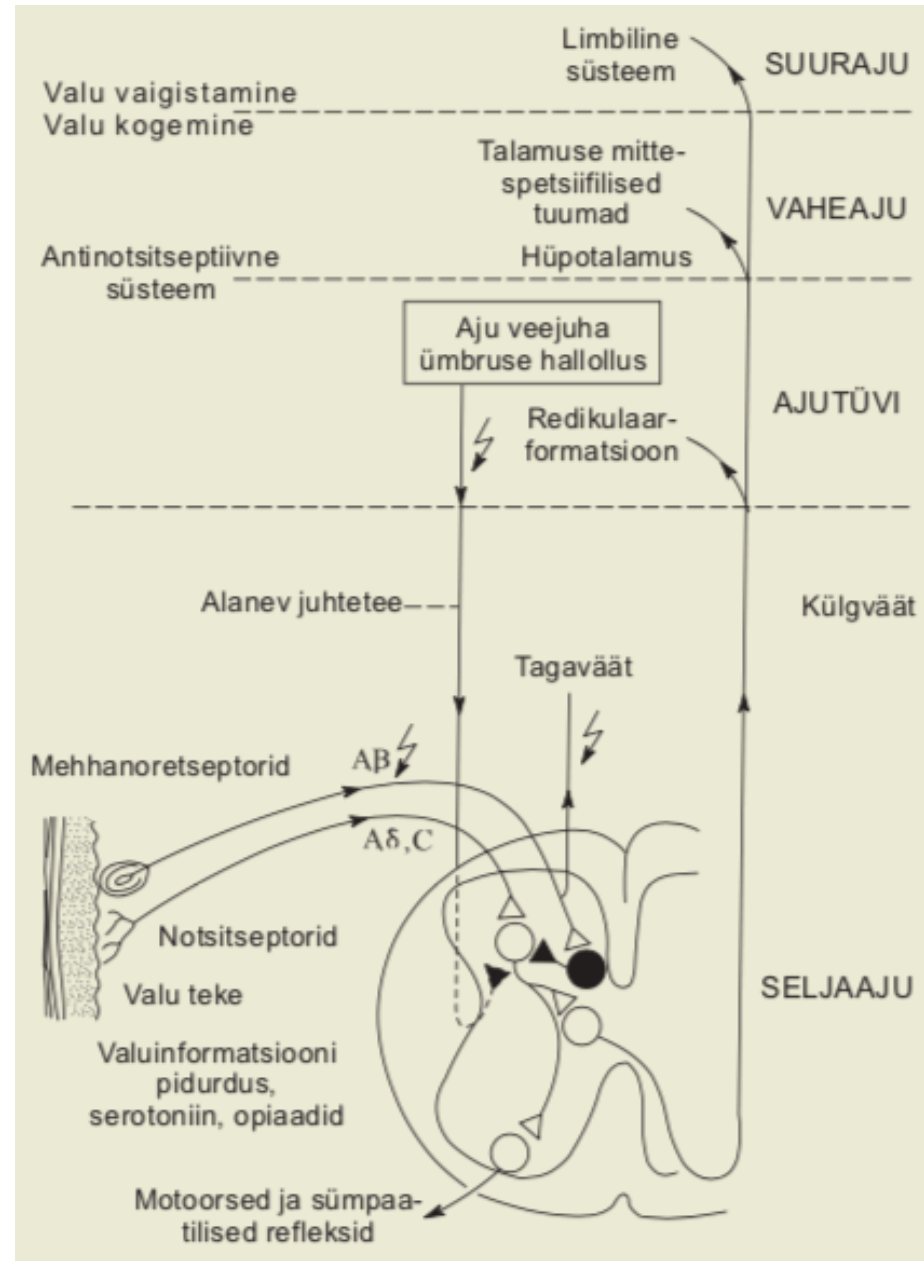


Migreen ja uni

- Paljud migreeniatakid lõpevad magamisega; uni võib aidata hoogu katkestada (Sahota & Dexter, 1990)
- Unedeprivatsioon on migreenihoogusid vallandavaks teguriks kuni 24% patsientidest ja liigne uni 6% patsientidest (Inamorato *et al.*, 1993)
- 38% episoodilise migreeniga patsientidest magab 6 või vähem tundi öösiti keskmiselt
- Kuni 84%-l kroonilise migreeniga patsientidest on unetus igaõiselt
- Uneprobleemide sagedus migreeni korral on võrdeline migreeniatakkide sagedusega

Valu tsentraalne modulatsioon

- Valuimpulsside edasijuhtimisega närvisüsteemis toimub samaaegselt nende allasurumine (väratiteooria)
- **(Anti)notsitseptiivse süsteemi osad:**
 - Korteks (cingulum, insula)
 - Taalamus
 - Ajutüve tuumad
 - Ajuveejuha ümbruse hallollus
 - Seljaaju tagasarved
- **Mediaatorid:**
 - Endorfiinid
 - Enkefaliinid
 - Serotoniin jms



Krooniline valu ja unehäired: unetus

- Valukliinikute patsientidest esineb 53%-l unetust
- Unekaebustega valupatsientidel on unekvaliteet nii subjektiivselt kui objektiivselt (polüsomnograafiliselt) halvem
 - Madalam sügava une osakaal
 - Rohkem liigutusi, arvukamad öised virgumised
 - EEG-s spetsiifiline muster kroonilise valu ja fibromüalgia puhul
 - Uneseisundi väärtaju
- Psühholoogilised tegurid, mis ennustavad valupatsientidel halba unekvaliteeti: valule keskendumine, une-eelsed valumõtted, valu afektiivne tõlgendus, lootus leida unest leevendust valule

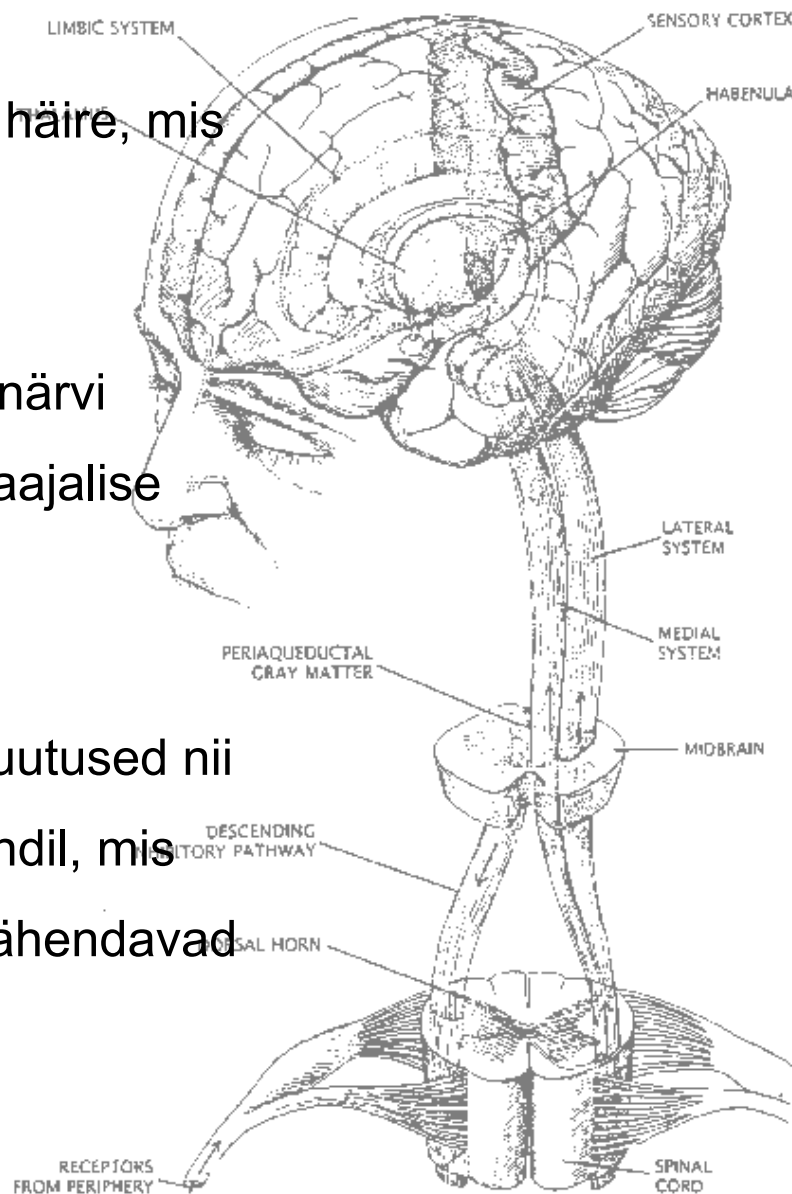
Krooniline valu ja unehäired: RLS

- Rahutute jalgade sündroom on sensor-motoorne häire, mille patogeneesis mängib rolli aju rauadefitsiit ja dopamiini düsregulatsioon
- Üldine RLS levimus 5%, ravile raskesti alluvaid juhte 2,7% (Ohayon *et al.*, 2002)
- Noortel inimestel esineb seos migreeni, fibromüalgia ja rahutute jalgade sümptomaatika vahel, mis lõppkokkuvõttes häirib und
 - 22-aastaste kohortuuring n= 1072
 - RLS levimus 3%, krooniliste lihas-luukonna valude levimus 37.4%
 - Oluline statistiline seos RLS ja valu kestuse ning kolme või enama kehapiirkonna valu vahel (Hoowgout *et al.*, 2015)



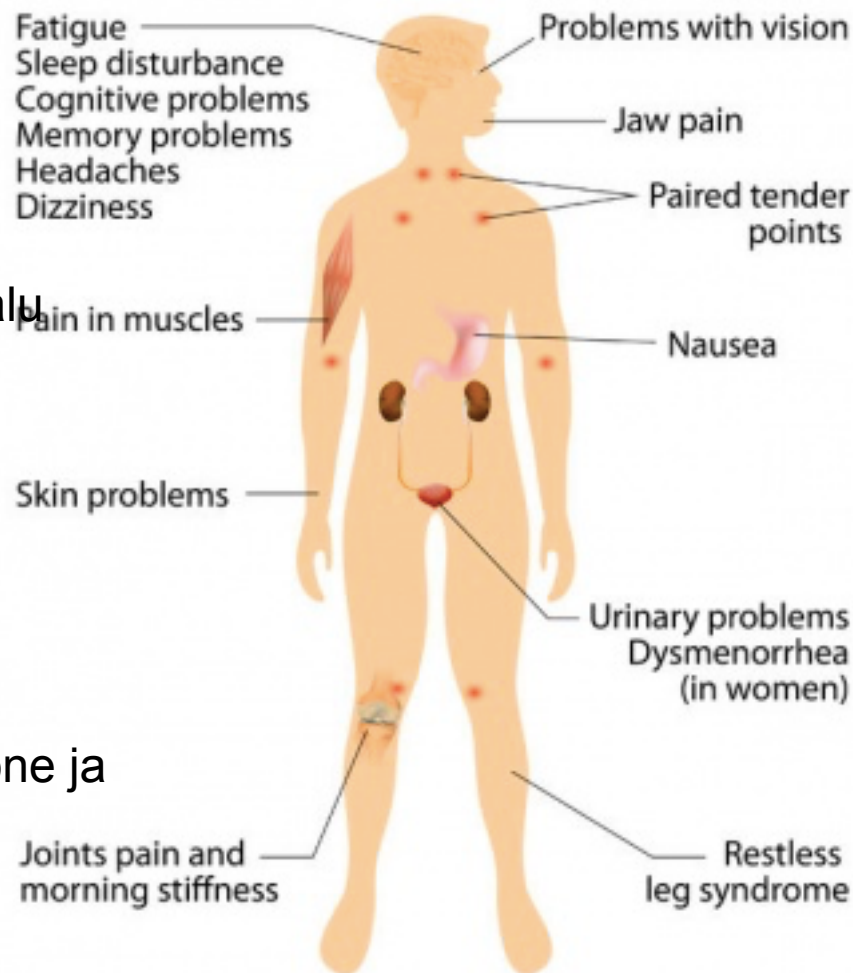
Tsentraalne sensitisatsioon ja uni

- Tsentraalne sensitisatsioon on valutöötluste häire, mis võib viia kroonilise valu tekkeni
- Sensitisatsioon leiab aset seljaaju ja kolmiknärvi sensorsete tuumade tasandil korduva, pikaajalise perifeerse valuimpulsi tagajärjel
- Sensitiseerimise korral tekivad plastilised muutused nii ajutüve kui perifeersetes nentsitseptorite tasandil, mis "lasevad läbi" valuimpulsse hõlpsamalt ja vähendavad antinentsitseptiivse süsteemi toimimist



Fibromüalgia kui tsentraalse sensitiseerimise mudelseisund

- Geneetilised ja hormonaalsed tegurid, naissugu enam ohustatud
- Halb unekvaliteet ennustab mitte ainult valu, vaid ka väsimust ja halvemat sotsiaalset toimetulekut
- Kõigest 3 ebapiisava unega ööd langetab valuläve, süvendab negatiivseid emotsioone ja vallandab FM-taolise seisundi ka tervetel vabatahtlikel (Hakkionen *et al.*, 2001)



Ravimitekkene peavalu (MOH) kui tsentraalse sensitiseerimise mudelseisund

- Ravimitekkene peavalu on analgeetikumide väär- ja liigtarvitamisest tingitud sekundaarse peavalu vorm
- Ravimitekkese peavaluga patsientidel on aju kuvamisuuringutel leitud struktuurseid ja funktsionaalseid muutusi aju valutöötluskeskustes
- Ravimitekkese peavalu patsientide profiil
 - Naissugu, vanem iga
 - Madalam haridustase, töötus
 - Migreeni remissioon menopausis
 - **Polüfarmakoteraapia**, sh mitmete antihüpertensiivsete preparaatide ja sedatiiv-
uinitite tarvitamine

Valuravimite mõju unestruktuurile

Drug Class	Light Sleep	SWS	REM sleep
Opioids	Increase	Decrease	Decrease
NSAIDs	No effect	Decrease	No effect
TCAs	Drug specific	Increase	No effect
Antiepileptics	No effect	Drug specific	Drug specific
Cannabinoids	Increase	Drug specific	Drug specific
NMDA antagonists	Increase	Increase	Decrease

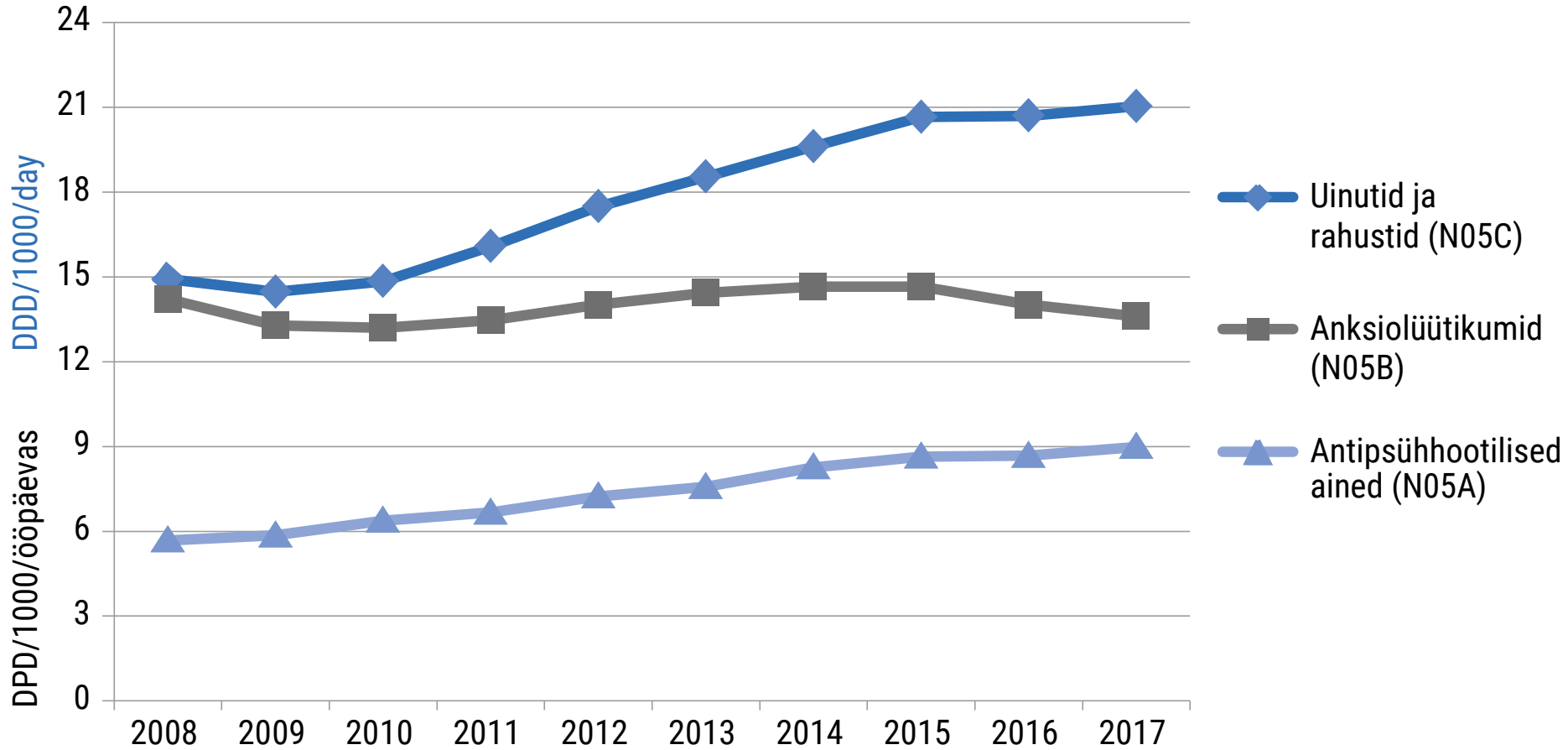
NMDA, N-methyl-D-aspartate; **NSAID**, non-steroidal anti-inflammatory drug; **REM**, rapid eye movement; **SWS**, slow wave sleep; **TCA**, tricyclic antidepressant
Based on reference 25.

Opioidid ja uni

- Opioidid pärsivad hingamiskeskust
- Opioidide foonil võib hingamismuster muutuda aeglaseks, ebaregulaarseks, ataktiliseks – uneapnoe riski tõus, eriti pikaajalise opioidravi puhul
- Teiselt, võivad opioidid prolongeeritud ravimvormidena unekvaliteeti parandada, vähendades öise valu ilminguid

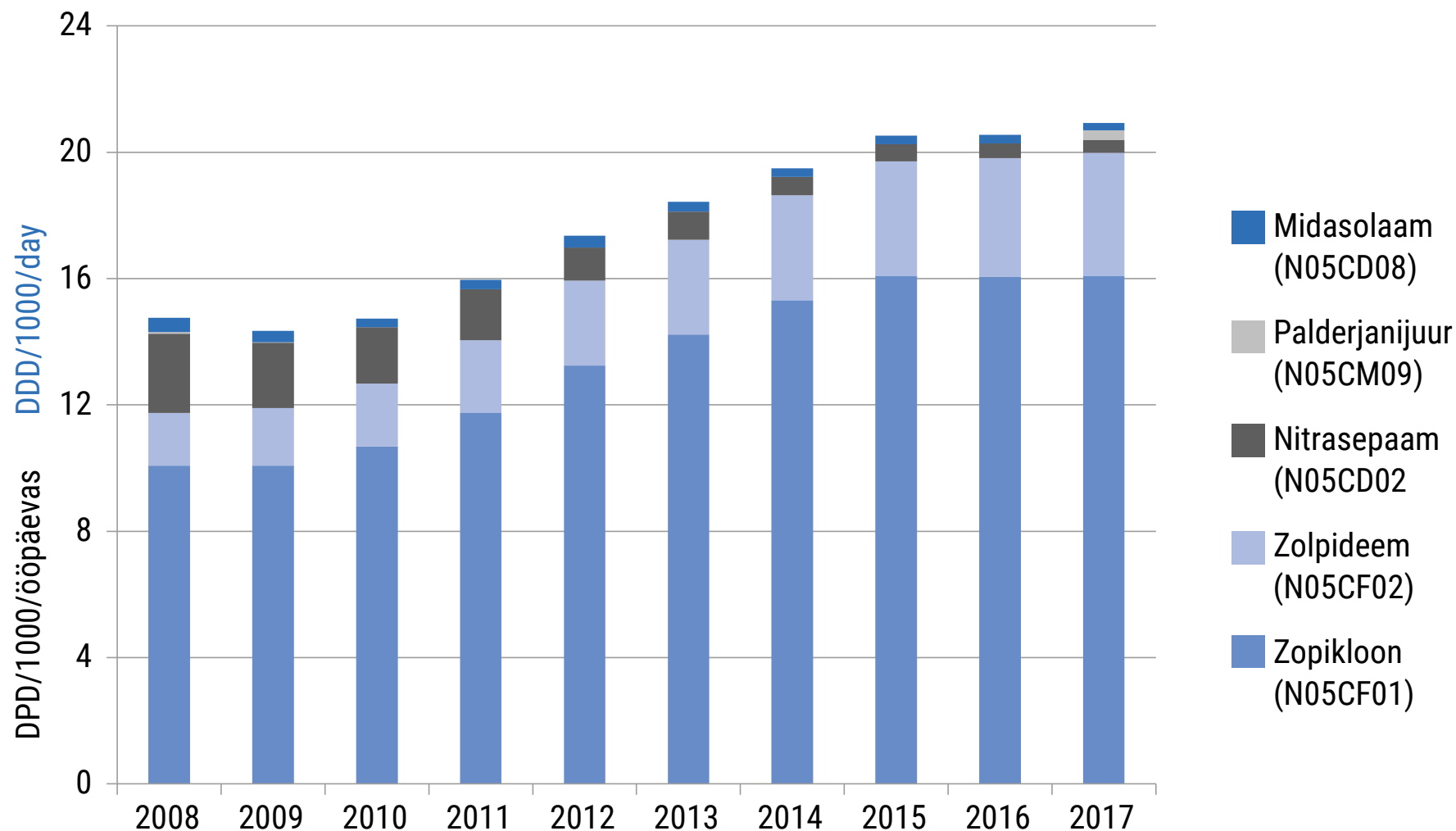
Psühholeptikumide (N05) kasutamine 2008–2017

Consumption of psycholeptics (N05) 2008–2017



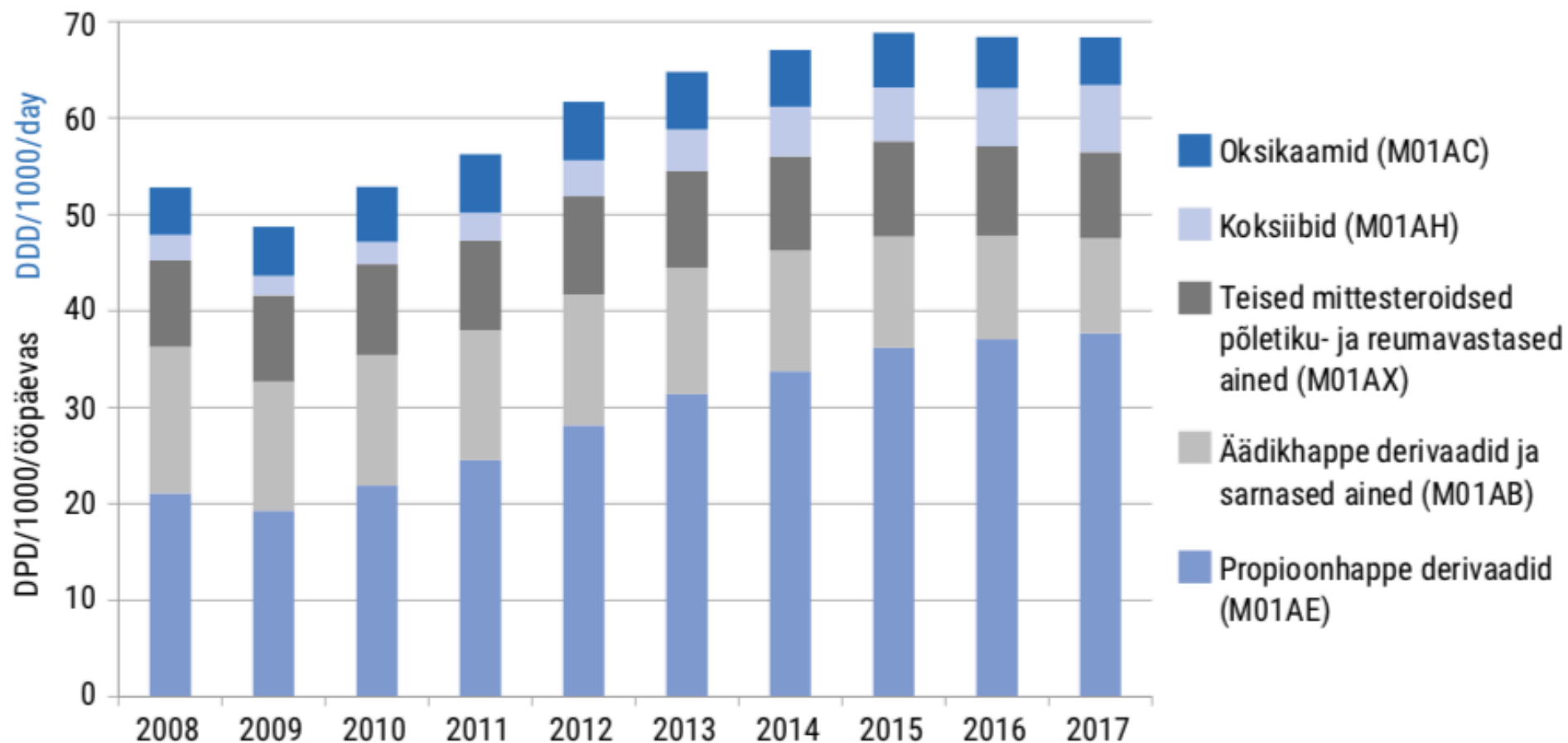
Uinutite ja rahustite (N05C) kasutamine 2008–2017

Consumption of hypnotics and sedatives (N05C) 2008–2017



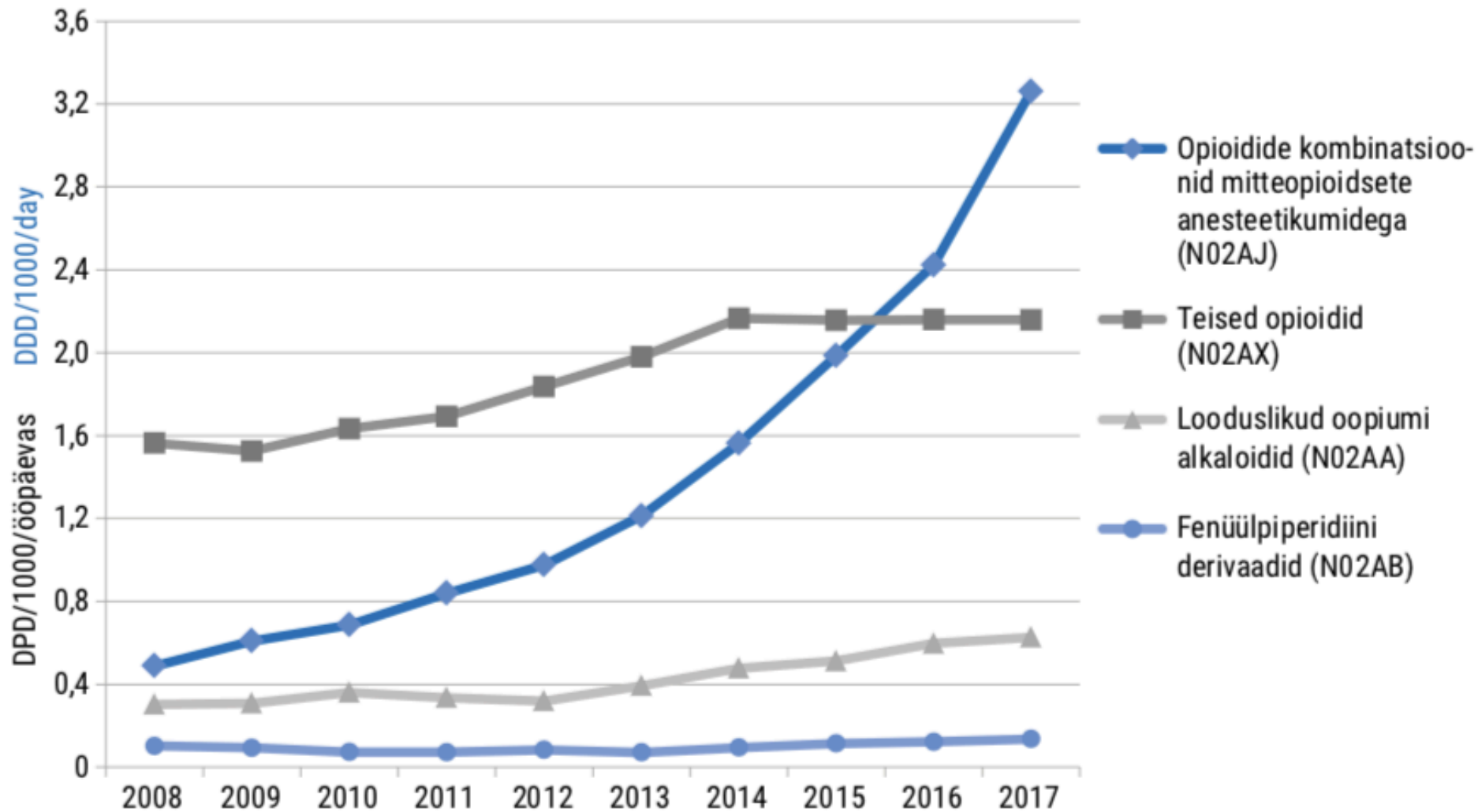
Mittesteroidsete põletiku- ja reumavastaste ainete (M01A) kasutamine 2008–2017

Consumption of antiinflammatory and antirheumatic products, non steroids (M01A) 2008–2017



Opioidide (N02A) kasutamine 2008–2017

Consumption of opioids (N02A) 2008–2017



Ravimiameti statistika aastaraamat 2018

Mida teha?

- Uinutid on kroonilise unehäirete ja kroonilise valuga patsientidel enamasti väheefektiivsed (siiski: pregabaliin, gabapentiin, TCA)
- “Ravi valu, küll laheneb ka unehäire” – lähenemine ei toimi
- Võimalikud lahendused
 - Une- ja valu alane selgitustöö
 - Teadvelolekul põhinevad teraapiad
 - Kognitiivsed ja käitumuslikud teraapiad
 - Klassikaline unerestriksioon ja voodisoleku aja lühendamine
 - Valu ei pruugi väheneda, kuid võib paraneda meeleolu ja päevane toimetulek (Tang *et al.*, 2008)

Kokkuvõte

- Une ja valude seos on vastastikkune; krooniliste valude tekkes mängivad rolli unehäired ja vastupidi
- Paljud primaarsed peavalud on kronobioloogilised häired
- Fibromüalgia ja ravimitekkene peavalu on tsentraalse sensitisatsiooni mudelseisundiks
- Ravimitekkese peavalu puhul on unehäirete komorbiidsus ja uinutite väärarvitamine oluline tegur
- Eestis on viimase 10 aasta vältel olnud tõusuteel nii opioidsete kui mitteopiidsete analgeetikumide kui uinutite kasutamine