

## KÜSIMUS

Kas kasutada kvetiapiini või mitte abstinentsisõptomina tekkinud unehäire korral?	
POPULATION:	abstinentsisõptomina tekkinud unehäire korral
INTERVENTION:	kvetiapiini
COMPARISON:	mitte
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## HINNANG

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> No</li><li><input type="radio"/> Probably no</li><li><input type="radio"/> Probably yes</li><li><input checked="" type="radio"/> Yes</li><li><input type="radio"/> Varies</li><li><input type="radio"/> Don't know</li></ul>	<p>Suitsetamisest loobumine võib soodustada abstinentsinähtuna päevase unisuse teket. See võib tuleneda nikotiini psühhostimuleeriva toime äkilisest lakkamisest või kroonilisest unepuudusest, sest abstinentsi kõrvaltoimena võib häiruda ööuni (1). Nikotiin stimuleerib kolinergilist närviülekanne üle rohkelt esinevate nikotiinergiliste a7 ja a4b2 atsetüülkoliinireseptorite, mõjutades kaudselt aju dopamiinergilisi, glutamiinergilisi ja serotoniinergilisi süsteeme. (2)Unehäireid on nikotiini abstinentsi ajal leitud esinevat kuni 39% juhtudest. (2)Nikotiini abstinentsi ajal on subjektiivselt mõõdetud parameetritega uuringutes leitud unekvaliteedi vähenemine ja sagedaste ning pikaajsete ülesärkamiste esinemine. (2)Rohkem sigarette suitsetanud inimestel on leitud unehäirete esinemist sagedamini. (2)Suitsetamisest loobumisega kaasnevaid unehäireid kirjeldavas ülevaates leiti kaheksas uuringus, et vahetult enne loobumist ja/või loobumisperioodi ajal hinnatud unemõõdikud ennustasid relapsi. (3) Näiteks leiti ühes uuringus, et pikenenud unelatents, vähenenud subjektiivne unekvaliteet ja suurenenud päevane düsfunktsioon loobumisperioodi järgse nädala jooksul olid relapsi ennustavaks 4 nädalat peale loobumist, unehäirete esinemine enne loobumiskatset ennustas relapsi nii 4 kui ka 12 nädalat peale loobumist. (3))</p>	

	<p>Kvetiapiin toimib sarnaselt teise põlvkonna antipsühhootikumidega, kuid tema eripäraks on ravimi ja tema aktiivse metaboliidi (norkvetiapiin) erinev afiinsus mitmetele kesknärvisüsteemi retseptoridele doosist sõltuvalt. (4) Madalamad doosid mõjutavad peamiselt histamiinergilist (H1) ja alfa 1 ning alfa 2 adrenergilisi retseptoreid, vahendades sedatatiivset toimet. Keskmisel ja kõrgel annusel on lisanduv afiinsus serotoniinergilistele retseptoritele (5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C) ja dopamiini D2 retseptoritele, põhjustades meeleolu stabiliseerumise ja ärevuse, sügava une ja psühhoosi paranemise. (4) Suurenevate dooside erineva mõju tõttu kasutatakse vastavalt ka erinevaid annuseid: &gt;800 mg/päevas skisofreenia ravis, 300-600mg/päevas meeleoluhäirete ravis ja 25-100 mg/päevas sedatatiivse, uinutava efekti saavutamiseks. (4)</p> <p>Viimastel aastatel on kvetiapiini väljakirjutamine unetuse ravis annustes 25-100 mg oluliselt kasvanud, sh lastele. Norras 2004-2017a läbiviidud uuring näitas, et kvetiapiini väljakirjutatud annuse mediaan on 100 mg ja, et vaid u 4% ravimi võtjatele kirjutati ravim välja heakskiidetud näidustustel ja annustes. (6)</p>	
--	---	--

## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input checked="" type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>He jt 2019 a randomiseeritud kontrolluuringus leiti kvetiapiini mõju alkoholist abstinentsiga kaasnevate unehäirete vähendamisel. Uuringus kaebasid unehäirete üle 49.2% patseintidest. (7) Unehäirete all kannatavatel patsientidel esines 6 korda kõrgem (<math>p=0.006</math>) alkoholi tahet näitav PACS (The Penn Alcohol Craving Score) skoor (7) Nii platseebo kui ka kvetiapiini rühmas oli oluline grupi x aeg seos. (7) Kvetiapiini saanud grupi unehäiretega patsientidel täheldati oluliselt järsemat PACS skoori langust, kui platseeborühmas (<math>p=0.03</math>). (7)</p>	

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Tänu teise põlvkonna antipsühhootikumide toimele H1 retseptoritele, põhjustavad nad sageli sedatatsiooni. Kvetiapiinil on tänu enda serotoniinergilisele toimele ka une latentsi vähendavad omadused (vähendades aega täielikust ärkvelolekust magamajäämiseni), mistõttu kasutatakse seda sageli off-label unetuse ravis. (4) Väljaspool seda konteksti loetakse enamikel patsientidel sedatatsioon soovimatuks kõrvaltoimeks.(4)</p> <p>Teise põlvkonna antiproöhhootikumidele on FDA poolt antud hoiatused kardiovaskulaarsete sündmuste, insuldi ja üldise suremuse sageduse peaaegu kahekordse tõusu tõttu. (4) Nende antipsühhootikumide sagedasemateks kõrvaltoimeteks on kaalutõus ja motoorsed sümptomid. Lisaks tõstavad nad veresuhkru ja LDL-kolesterooli taset. Need toimed mööduvad peale ravi lõpetamist. Kvetiapiinil on annusest sõltuv QT-aega pikendav toime. (4)</p>	<p>Suisteamisest loobumisel unehäirete ravi vajadus on lühiaegne, seega tõsiste kõrvaltoimete tekki risk on pigem väike.</p>
---	---	--

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>● Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Ravimi efektiivsus ja ohutus unehäire näidustusel on kliinilistes uuringutes ebapiisavalt tõendatud. (6) Ravimi efektiivsust primaarse insomniaga ravis on uuritud vaid ühes (n 13) randomiseeritud uuringus, mille tulemused ei olnud statistiliselt olulised. (6). Ühes kontrollrühmata uuringus 18 primaarse insomniaga patsientidel leidi mõnede subjektiivsete uneparameetrite paranemist, kuid unelatents ei vähenenud. (8)</p>	

## Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>Unekvaliteedi langus võib osutuda tõsiseks barjääriks suitsetamisest loobumise teel ning soodustada relapsi või väiksemat suitsetamisest loobumise katsete arvu. Unekvaliteedi langus võib olla patsiendi jaoks määrava tähtsusega ning teenuseosutaja peaks kindlasti uurima patsienti unehäire osas ja toimima ennetavalt.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>		
---	--	--

### Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>	<p>Puuduvad suitsetajatega uuringud. Täpsustamata suitsetamise staatusega patsientidel läbiviidud uuringud ei anna kindlat vastust kvetiapiini efetiivsuse ja mõju osas unehäirete korral.</p>	

### Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>	<p>Puuduvad suitsetajatega uuringud, ei saa hinnata.</p>	

### Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input checked="" type="bullet"/> No included studies</li> </ul>	Puuduvad suitsetajatega uuringud, ei saa hinnata.	
--	---	--

### Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input checked="" type="bullet"/> No included studies</li> </ul>	Puuduvad suitsetajatega uuringud, ei saa hinnata.	

### Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> </ul>	Puuduvad suitsetajatega uuringud, ei saa hinnata.	

• Don't know		
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key interest-holders?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDAVID KAALUTLUSED</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Raviefekti võivad langetada sekkumisega kaasuvad kõrvaltoimed, samas depressiooni või ärevusega patsiendid võivad saada sekkumisest suuremat kasu	
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDAVID KAALUTLUSED</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	ravim on Eestis laualt kasutusel ning enamasti kättesaadav kõikides apteekides	

## OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
<b>PROBLEM</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>DESIRABLE EFFECTS</b>	Trivial	<b>Small</b>	Moderate	Large		Varies	Don't know
<b>UNDESIRABLE EFFECTS</b>	Large	<b>Moderate</b>	Small	Trivial		Varies	Don't know
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE</b>	Very low	<b>Low</b>	Moderate	High			No included studies
<b>VALUES</b>	<b>Important uncertainty or variability</b>	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the	Probably favors the	Does not favor	Probably favors the	Favors the	Varies	<b>Don't know</b>

	JUDGEMENT						
	comparison	comparison	either the intervention or the comparison	intervention	intervention		
<b>RESOURCES REQUIRED</b>	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	<b>Don't know</b>
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES</b>	Very low	Low	Moderate	High			<b>No included studies</b>
<b>COST EFFECTIVENESS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>No included studies</b>
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	<b>Don't know</b>
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	Yes		<b>Varies</b>	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

## VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Zhdanova IV, Piotrovskaya VR.. Melatonin treatment attenuates symptoms of acute nicotine withdrawal in humans..Pharmacol Biochem Behav; 2000.
2. Jaehne A, Loessl B Bárkai Z Riemann D Hornyak M. Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy.Sleep Medicine Reviews; 2009.
3. Patterson F, Grandner MA Malone SK Rizzo A Davey A Edwards DG. Sleep as a Target for Optimized Response to Smoking Cessation Treatment.Nicotine Tob Res; 2019.
4. Modesto-Lowe V, Harabasz AK Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks.Cleve Clin J Med; 2021.
5. Debernard KAB, Frost J,Roland PH. Quetiapine is not a sleeping pill. Kvetiapiin er ikke en sovemedisin.Tidsskr Nor Laegeforen; 2019 Sep 16.
6. Debernard KAB, Frost J Roland PH. Quetiapine is not a sleeping pill. Kvetiapiin er ikke en sovemedisin.Tidsskr Nor Laegeforen; 2019.
7. He S, Brooks AT,Kampman KM,Chakravorty S. The Relationship between Alcohol Craving and Insomnia Symptoms in Alcohol-Dependent Individuals.Alcohol Alcohol; 2019.
8. Tassniyom K, Paholpak S,Tassniyom S,Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial.J Med Assoc Thai; 2010 Jun.