

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



Diplomová práce

Stárnutí populace a specifické aspekty lékové preskripce hypnotik ve stáří (II.)

**Ageing of the population and specific aspects of prescribing of hypnotics in
older adults (II.)**

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Hradec Králové 2020

Karolína Puldová

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Podpis:

Karolína Puldová

Poděkování:

Ráda bych tímto poděkovala mé vedoucí diplomové práce doc. PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D za odbornou pomoc, cenné rady, trpělivost a svůj čas, který mi během vypracování diplomové práce věnovala. Také bych ráda poděkovala též RNDr. Jindře Reissigové, Ph.D. za pomoc při zpracovávání statistických dat. Velké díky si zaslouží i MUDr. Pavla Mádlová, která mi poskytla materiály a odbornou pomoc při sběru dat. Děkuji také své rodině za podporu během pregraduálního studia a dalším studentkám spolupracujícím na projektu EUROAGEISM Horizont 2020, jejichž data jsem mohla ke srovnávacím analýzám také využít.

ABSTRAKT

Úvod: Světová populace stárne a racionální geriatrické farmakoterapii je věnována stále větší pozornost. U seniorů je racionální farmakoterapie komplikována řadou rizikových faktorů, zejména fyziologickými a patologickými změnami provázejícími stárnutí, polymorbiditou, polyfarmakoterapií, vyšším rizikem nežádoucích příhod, lékových interakcí a dalšími rizikovými faktory. Především psychofarmaka patří k lékovým skupinám, jejichž racionální preskripce u seniorů často vyžaduje respektování odlišných pravidel. Tato diplomová práce se zaměřuje na specifické aspekty neracionálního předepisování hypnotik u ambulantních geriatrických nemocných, zejména v oblasti užití negeriatrických dávek a negeriatrické délky terapie.

Metodika: Sběr dat pro diplomovou práci probíhal v letech 2019-2020 v rámci evropského projektu EUROAGEISM H2020 (2017-2021, 10 účastnících se zemí). V České republice bylo prospektivně vyšetřeno 563 ambulantních seniorů ve věku 65 let a více s pomocí dotazníku projektu EUROAGEISM H 2020, který obsahoval sekce týkající se komplexního geriatrického vyšetření (sociodemografické charakteristiky, klinické a funkční charakteristiky, akutní a chronická onemocnění, geriatrické symptomy a syndromy, nutriční stav, subjektivní hodnocení zdravotního stavu, využití zdravotních služeb, užívanou medikaci a vybrané laboratorní výsledky). V ČR se projektu účastnila ambulantní zařízení v Brně (N= 112 seniorů), Hradci Králové (N= 151), Opavě (N= 150) a Praze (N= 150). Údaje byly získávány ze zdravotnické dokumentace a rozhovorem s lékaři i pacienty. S pomocí základní deskriptivní statistiky byly analyzovány prevalence týkající se nespavosti, užití hypnotik, užití léčiv schopných navodit nebo zhoršovat insomnie a prevalence potenciálně nevhodných lékových postupů ve stáří, definovaných v oblasti hypnotik dle Beersových kritérií z roku 2019 a EU (7)-PIM kritérií z roku 2015. Statisticky významné rozdíly byly popsány mezi zdravotnickými zařízeními s pomocí Fisherova exaktního testu ($p < 0,05$).

Výsledky: V celkovém souboru trpělo insomniemi 172 pacientů (30,6 %). Téměř všichni nemocní byli léčeni farmakologicky (24,0 %), nefarmakologické postupy léčby byly využívány výjimečně (0,5 %). Z hypnosedativ byly často předepisovány na večer nebo na noc Z-drugs (8,2 %) nebo benzodiazepiny (7,6 %), popř. z „off-label“ léčiv také antipsychotika (17,8 %, z toho 17 % v dlouhodobé léčbě) a antidepresiva (9,2 %). Prevalence užití hypnosedativ na večer a noc rostla s věkem a nejvyšší hodnoty byly popsány ve věkové skupině 85–94 let (42,8 %). Dle Beersových kritérií z roku 2019 a EU-7 kritérií z roku 2015 byly v negeriatrických dávkách a negeriatrické délce podávání (> 4 týdny) nejčastěji indikovány Z-drugs (6,0 % / 2,7 %) a benzodiazepiny (2,7 % / 11,0 %).

Závěr: Analýza ambulantního souboru seniorů projektu EUROAGEISM H2020 poukázala na problémy spojené s insomniemi téměř u třetiny nemocných, minimálně byla využívána nefarmakologická léčba. Z negeriatrických postupů bylo nejčastěji zaznamenáno dlouhodobé užití antipsychotik na večer a noc, podávání benzodiazepinů déle jak jeden měsíc a užití negeriatrických dávek Z-drugs. U seniorů by měla být více respektována pravidla bezpečnější léčby, aby bylo možné předcházet klinicky významným komplikacím.

Klíčová slova: geriatric, klinická farmacie, potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, nevhodná preskripce, explicitní kritéria, nespavost, rizikové faktory, hypnosedativa, ambulantní senioři

Podpora:



Tato diplomová práce vznikla s podporou výzkumného projektu EUROAGEISM H2020, který je financován Programem pro výzkum a inovace Horizon 2020 Evropské unie na podkladě grantové dohody Marie Skłodowska-Curie číslo 764632 (hlavní ESR výzkumník ESR7 Jovana Brkič, MSc). Dále vznikla s podporou grantu SVV 260417 a výzkumné skupiny KSKF2 vědeckého programu PROGRESS Q42 na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v České republice (vedoucí výzkumné skupiny doc. PharmDr. D. Fialová, Ph.D.). Práce byla podpořena i evropským výzkumným projektem INOMED reg. No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046.

ABSTRACT

Introduction: World population is ageing and rational geriatric pharmacotherapy receives increasing attention. In seniors, rational pharmacotherapy is complicated by many risk factors, especially by physiological and pathological changes accompanying ageing, polymorbidity, polypharmacy, higher risk of adverse drug events, drug interactions and other risk factors. Particularly psychotropics belong to drug classes where rational prescribing in seniors often requires respecting of different rules. This diploma thesis focuses on specific aspects of irrational prescribing of hypnotosedatives in ambulatory geriatric patients, particularly in the area of use of nongeriatric doses and nongeriatric length of therapy.

Methodology: Data collection for this diploma thesis has been conducted between 2019-2020 years in the EUROAGEISM H2020 European project (2017-2021, 10 participating countries). In the Czech Republic, 563 ambulatory geriatric patients in the age of 65 years and older have been prospectively assessed using the EUROAGEISM H2020 project questionnaire that contained sections related to comprehensive geriatric assessment (sociodemographic characteristics, clinical and functional characteristics, acute and chronic disorders, geriatric symptoms and syndromes, nutritional status, subjective evaluation of health status, utilization of healthcare services, use of medicines and selected lab tests). In the Czech Republic, ambulatory health care facilities in Brno (N = 112 seniors), Hradec Králové (N= 151), Opava (N= 150) and Prague (N= 150 seniors) participated in the project. Data were obtained from the medical records and using interviews with prescribing physicians and patients. With the help of basic descriptive statistics, prevalences related to the occurrence of insomnia, use of hypnotosedatives, use of drugs that may induce or exacerbate insomnias and the prevalence of potentially inappropriate medication use in relation to the use hypnotosedatives according to Beers criteria from 2019 and the EU (7)-PIM criteria from 2015 have been analyzed. Statistically significant differences were described among healthcare facilities using Fisher's exact test ($p < 0,05$).

Results: From the whole sample, 172 of seniors suffered from insomnias (30.6 %). Nearly all patients were treated pharmacologically (24.0 %), nonpharmacologic procedures of the treatment were used rarely (0.5 %). Of hypnotosedatives prescribed in the evening or at night, there were often prescribed Z-drugs (8.2 %) and benzodiazepines (7.6 %), from „off-label“ hypnotics also antipsychotics (17.8 %, of those 17 % for long-term) and antidepressants (9.2 %). The prevalence of hypnotosedative use in the evening or at night increased with the age and the highest values were described in the age group of 84 - 94 years (42.8 %). According to Beers 2019 criteria and EU (7)-PIM 2015 criteria, there were in nongeriatric doses and nongeriatric duration of therapy (> 4 weeks) most often indicated Z-drugs (6.0 % / 2,7 %, respectively) and benzodiazepines (2,7 % / 11 %, respectively).

Conclusion: Analysis of ambulatory sample of Czech seniors in the EUROAGEISM H2020 project proved problems associated with insomnias in one third of patients and minimally were applied nonpharmacological treatment methods. From nongeriatric procedures there were most commonly documented use of antipsychotics in the evening or at night, use of benzodiazepines longer than one month and nongeriatric doses of Z-drugs. In seniors, rules of safer geriatric treatment should be more respected to prevent clinically significant complications.

Key words: geriatrics, clinical pharmacy, potentially inappropriate medications in older adults, inappropriate prescribing, explicit criteria, insomnias, risk factors, hypnotosedatives, ambulatory geriatric patients

Support:



This work has been financed by the European EUROAGEISM H2020 project that received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 764632 (main ESR researcher ESR7 Jovana Brkič, MSc). It was supported also by grant SVV 260417 and thanks to the scientific programme PROGRESS Q42 of the Scientific group KSKFII, Faculty of Pharmacy, Charles University in Hradec Králové, Czech Republic (Chair of the scientific group: Assoc. Prof. Daniela Fialová, PharmD., Ph.D.). The work received also support from the European project INOMED reg. No. CZ. 02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046.

OBSAH

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | ÚVOD | 13 |
| 2 | CÍL PRÁCE | 16 |
| 3 | TEORETICKÁ ČÁST | 17 |
| 3.1 | Vymezení stáří..... | 17 |
| 3.2 | Involuční změny | 18 |
| 3.2.1 | <i>Změny pohybového aparátu a zastoupení tukové tkáně, svalové tkáně a celkové tělesné vody</i> | <i>18</i> |
| 3.2.2 | <i>Změny kardiovaskulárního systému</i> | <i>20</i> |
| 3.2.3 | <i>Změny vegetativního a centrálního nervového systému a smyslových orgánů</i> | <i>21</i> |
| 3.2.4 | <i>Ostatní involuční změny</i> | <i>22</i> |
| 3.3 | Základní změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv ve stáří | 23 |
| 3.3.1 | <i>Základní změny farmakokinetiky léčiv ve stáří.....</i> | <i>23</i> |
| 3.3.2 | <i>Základní změny farmakodynamiky léčiv ve stáří.....</i> | <i>23</i> |
| 3.4 | Základy racionální farmakoterapie ve stáří | 24 |
| 3.4.1 | <i>Faktory ovlivňující racionalitu užití léků ve stáří</i> | <i>25</i> |
| 3.4.2 | <i>Základy racionální geriatrické preskripce</i> | <i>25</i> |
| 3.5 | Fyziologie spánku, poruchy spánku a seniorský věk | 26 |
| 3.5.1 | <i>Fyziologie spánku.....</i> | <i>26</i> |
| 3.5.2 | <i>Fyziologické změny spánku ve stáří</i> | <i>27</i> |
| 3.5.3 | <i>Poruchy spánku</i> | <i>28</i> |
| 3.5.4 | <i>Nefarmakologická léčba poruch spánku</i> | <i>32</i> |
| 3.5.5 | <i>Farmakologická léčba insomnií</i> | <i>32</i> |
| 3.6 | Hypnotika | 33 |
| 3.6.1 | <i>Hypnotika I. generace.....</i> | <i>34</i> |
| 3.6.2 | <i>Hypnotika II. Generace</i> | <i>35</i> |
| 3.6.3 | <i>Hypnotika III. generace.....</i> | <i>37</i> |
| 3.6.4 | <i>Agonisté melatoninu</i> | <i>38</i> |
| 3.6.5 | <i>Sekundární hypnotika neboli alternativní hypnotika.....</i> | <i>38</i> |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4 | METODIKA PRÁCE | 41 |
| 5 | VÝSLEDKY | 46 |
| 5.1 | Základní sociodemografické charakteristiky souboru (věk, pohlaví, rodinný stav, vzdělání)..... | 46 |
| 5.2 | Základní charakteristiky souboru týkající se subjektivně hodnoceného zdravotního stavu a využití zdravotních služeb..... | 48 |
| 5.2.1 | <i>Výskyt nespavosti ve sledovaném souboru</i> | 50 |
| 5.2.2 | <i>Klinické charakteristiky pacientů s nespavostí a/nebo užívajících alespoň jedno hypnosedativum večer nebo na noc</i> | 52 |
| 5.2.3 | <i>Užívání farmakoterapie potenciálně rizikové z hlediska navození nebo zhoršení nespavosti</i> | 55 |
| 5.2.4 | <i>Užívaná hypnosedativa v hodnoceném souboru</i> | 61 |
| 5.2.5 | <i>Potenciálně nevhodná léčiva a lékové postupy v terapii nespavosti</i> | 64 |
| 6 | DISKUZE | 69 |
| 7 | ZÁVĚR | 76 |
| 8 | SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY | 76 |
| 9 | SEZNAM TABULEK | 93 |
| 10 | SEZNAM ZKRATEK | 94 |

1 ÚVOD

V dnešní době se stále více občanů dožívá velmi vysokého věku. Dle demografických odhadů bude v roce 2030 1 z 5 lidí starší 64 let (1). Obecně celá populace stárne a s prodlužující se délkou dožití se zvyšuje zastoupení seniorů v populaci. Stárnutí populace je aktuální otázkou jak medicínskou, farmaceutickou, tak socio-ekonomickou a politickou.

Obecně můžeme říct, že stárnutí populace je důsledkem pozitivních jevů, prodlužuje se střední délka života a každý člověk má tak vyšší naději na delší život. Avšak ne vždy je dlouhý život prožit ve vysoké kvalitě. S přibývajícím věkem často přibývá zdravotních problémů, které mohou přejít do polymorbidity, a s tím je spojeno i dlouhodobé užívání léků, polyfarmakoterapie a její komplikace. Stárnutí může provázet nejen horšení fyzických schopností a funkčního stavu, ale i horšení psychického stavu, což se vše odráží na zvyšování nemocnosti geriatrické populace.

V lednu 2018 čítalo obyvatelstvo EU-28 odhadem 512,4 milionu osob. Mladí lidé ve věku 0 až 14 let činili 15,6 % obyvatelstva a osoby v produktivním věku 15 až 64 let tvořily 64,7 % populace. Poměr starších osob (ve věku 65 let a více) činil 19,7 %, což je zvýšení oproti předchozímu roku o 0,3 procentního bodu a oproti období před deseti lety o 2,6 procentního bodu. Stárnutí obyvatelstva je jasný, dlouhodobý trend, který začal v Evropě před několika desetiletími. Je patrný i na změně věkové struktury obyvatelstva. Se stárnutím populace postupuje ruku v ruce i klesající podíl osob v produktivním věku v celkové populaci (2).

Nejčastěji je uváděn seniorský věk s pomocí věkové hranice 60 nebo 65 let. Seniori jsou členěni v rámci studií podle kalendářního věku na 4 věkové skupiny: mladší seniory - od 65 let do 74 let, starší seniory - od 75 let do 84 let, velmi staré seniory - od 85 let do 94 let a na dlouhověkové seniory - 95 let a více (3). Ačkoliv se nejčastěji ve studiích a textech užívá věk chronologický, je užití takové kategorizace diskriminující, jelikož nemusí vůbec odpovídat funkčním schopnostem seniora, jeho zdravotnímu stavu a tzv. věku biologickému. Dnešní seniori jsou biologicky o 10 let mladší, než tomu bylo před 2 generacemi a pro ekonomiku představují podstatnou a zkušenostmi významnou skupinu stále produktivních osob.

Na druhé straně u starších seniorů již může být významná morbidita až polymorbidita. Velmi významnou a opomíjenou skupinou onemocnění jsou psychiatrická onemocnění a smyslové poruchy (zhoršení zraku a sluchu). Duševní onemocnění představují též podstatnou zátěž pro zdravotnické systémy a k nejzávažnějším z nich patří v současné době různé typy kognitivních dysfunkcí (nejčastěji Alzheimerova choroba a demence) (4).

S vyšším věkem stoupá také užití léčiv, které v klinické praxi je rizikové zejména v případě polyfarmakoterapie nebo při užití u pacientů s častějším výskytem řady rizikových faktorů. Přestože základními požadavky při vývoji, registraci a výrobě léčiva jsou bezpečnost, účinnost a kvalita léčiva, je farmakoterapie u geriatrických pacientů spojena s řadou rizik. Uvádí se, že nežádoucí účinky léčby jsou přítomny u 1,7–6,7 % hospitalizovaných pacientů. Nejčastější příčinou hospitalizací bývají převážně nevhodně indikované léky vzhledem ke komorbiditám nemocného, funkčnímu stavu nebo komedikaci. Léčiva se podílejí na výskytu polékových komplikací u hospitalizovaných pacientů až ze 40 % (5). Přehledy několika studií poukázaly na skutečnost, že pacienti ve věku nad 65 let užívají v průměru 2 - 6 předepsaných léků a k tomu další volně prodejné léky. Při užití 5 a více léků hovoříme o polyfarmakoterapii a při užití 10 a více léků o násobné polyfarmakoterapii, která může být především u seniorů velmi riziková (6).

Správnému nastavení farmakoterapie ve stáří by měla předcházet konzultace s klinickým farmaceutem, který by měl zvolit pokud možno co nejúčinnější a nejbezpečnější farmakoterapii. Takový přístup vede ke snížení nákladů na léky, ale i ke snížení potřeby další zdravotní péče. Klinická farmacie je obor, který se stále rozvíjí a je nezbytný zejména u rizikových skupin pacientů, k nimž patří i geriatrickí nemocní. Uplatnění klinických farmaceutů v interdisciplinární péči o pacienty je třeba podporovat. Význam klinické farmacie v geriatrii roste se stárnutím populace, ale i s častějším užitím farmakoterapie a rostoucími znalostmi týkajícími se individualizace farmakoterapie.

Jedním z vodítek pro správnou preskripci v geriatrické populaci jsou explicitní expertní kritéria léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, která by měla být plošně respektována. Cílem těchto kritérií je snížit podávání rizikových léčiv seniorům a nahradit je bezpečnějšími léčivy.

Jedním z prvních a nejčastěji používaných explicitních kritérií byla tzv. americká Beersova kritéria. Jedná se o kritéria, která platí pro všechny seniory. Dalšími obdobnými kritérii jsou McLeodova kritéria, francouzská kritéria Laroche a kol. nebo německý PRISCUS list. Nejznámějšími evropskými kritérii jsou v současné době EU (7)-PIM kritéria a STOPP/START kritéria, která jsou odlišně zpracována a vyžadují více klinických znalostí (laboratorní testy, podrobněji definované diagnózy, symptomatologii pacienta atd.) k hodnocení rizikové preskripce ve stáří.

Tato diplomová práce se zaměřuje na specifickou preskripci hypnotik ve stáří. Pojednává o stárnutí populace, problematice spánkových poruch a specifických oblastech týkajících se výskytu, rizikových faktorů, projevů a komplikací nespavosti ve stáří. Praktická část diplomové práce analyzuje výstupy týkající se racionality léčby insomnií a užití hypnotik ve 4 českých ambulantních zdravotnických zařízeních v Praze, Hradci Králové, Opavě a Brně, která se účastnila šetření v rámci evropského projektu EUROAGEISM Horizont 2020. Výstupy z této diplomové práce představují pilotní data pro formulování hypotéz pro hodnocení mezinárodního souboru tohoto projektu (EUROAGEISM H2020, 2017- 2021).

2 CÍL PRÁCE

Diplomová práce si kladla za cíl:

1. V teoretické části obecně popsat procesy stárnutí a nejčastější involuční změny provázející stárnutí organismu, které se odrážejí ve změněné farmakokinetice a farmakodynamice léčiv.

2. Zhodnotit základní charakteristiky českého souboru ambulantních pacientů účastnících se projektu EUROAGEISM 2020 (sociodemografické charakteristiky, využití zdravotních služeb, popsat prevalenci pacientů trpících nespavostí a/nebo užívajících hypnosedativa na večer/noc)

3. Zhodnotit v celkovém souboru a v souborech jednotlivých ambulantních zařízení prevalence užití „rizikových léčiv“, tedy léčiv schopných zhoršovat nebo navozovat insomnie.

4. Posoudit s využitím explicitních expertních kritérií Beersových z roku 2019 a s pomocí EU-7 PIM kritérií z roku 2015, které nejčastěji potenciálně nevhodné lékové postupy týkající se neracionálního užití hypnosedativ lze v souboru identifikovat (se zaměřením především na postupy související s užitím negeriatrických dávek a s užitím negeriatrické délky terapie při léčbě hypnosedativy).

3 TEORETICKÁ ČÁST

3.1 Vymezení stáří

Stáří je označení pro pozdní fázi ontogeneze. Jedná se o poslední vývojovou etapu života člověka a o projev a důsledek involučních změn, které se týkají funkčních i morfologických změn, jež označujeme jako „fenotyp stáří“. Fenotyp stáří je utvářen různými vlivy, jakými jsou např. životní prostředí, zdravotní stav, životní styl, sociálně-ekonomické nebo psychické faktory. Stárnutí je fyziologicky podmíněné a jedná se o atrofii tkání a orgánů, zhoršování jejich funkcí, zhoršování nebo zpomalování kompenzačních reakcí, pokles rezerv organismu, změny biorytmů některých fyziologických funkcí apod. Kromě fyziologického stárnutí se v pozdním věku přidružují i různá akutní a chronická onemocnění, která přispívají k horšení fungování organismu (8).

Biologický seniorský věk je dán dosažením určité míry involučních změn a poklesu zdraví. Jedná se o dosažení jisté míry nevratných biologických změn predikujících zvýšené riziko nemocí, funkčních deficitů a úmrtí. Vnějšími projevy biologického stárnutí jsou například změny pokožky, vlasů, svalové síly, ale i změny chůze a chování (9).

Kalendářní seniorský věk je určen dosažením určité dohodnuté věkové hranice, kdy je občan označován již za seniora. Kalendářní seniorský věk je stanovenou „průměrnou populační“ hodnotou pro účely demografické, společenské, ekonomické, ale neříká nic o individuálních involučních a funkčních změnách jednotlivce. Většina organizací a společenských systémů a pravidel označuje věk mezi 60–65 let za kalendářní seniorský věk (10).

Sociální stáří je dáno souhrnem sociálních změn, poklesem životní úrovně nebo kumulací typických životních událostí, které patří k pokročilému věku. Za počátek sociálního stáří obvykle označujeme odchod do důchodu, tedy věk, kterým vzniká zaměstnanci nárok na starobní důchod.

Senioři se navzájem významně liší jak kalendářním věkem, tak zdravotním nebo psycho-sociálním stavem, socio-ekonomickým zázemím, rychlostí fyziologických involučních změn apod. Obecně lze tedy konstatovat, že seniorská populace je velmi heterogenní (11).

Podle míry stařecké křehkosti, fyziologických rezerv a míry rizika a rychlosti horšení fyziologických funkcí můžeme seniory rozdělit do kategorií: velmi zdravý senior, senior v dobré kondici, senior dobře zvládající zátěžové situace, senior průměrně zvládající zátěžové situace, mírně křehký senior, středně křehký, velmi křehký a terminálně nemocný senior.

Ve vyšším seniorském věku se význaně liší morbidita a mortalita, zejména kardiovaskulární morbidita a mortalita u mužů a ovdovělých žen, které disponují značným sociálním potenciálem. Ten je převážně podceňovaný a starší ženy jsou často znevýhodněny oproti mladším generacím. Diskriminační přístupy postihují seniory v různých oblastech (zdravotní, sociální, ekonomické atd.) a jsou označovány za přístupy „ageismu“ (tj. diskriminace spojené pouze s vyšším chronologickým věkem, nezohledňující skutečný potenciál daného člověka).

3.2 Involuční změny

3.2.1 Změny pohybového aparátu a zastoupení tukové tkáně, svalové tkáně a celkové tělesné vody

Proces stárnutí je velmi individuální jev, na kterém se podílí řada faktorů, jako je například genetická predispozice, rodinná a osobní anamnéza, životní styl nebo aktuální zdravotní stav seniora. V geriatrickém věku dochází v organismu k řadě složitých fyziologických, metabolických a hormonálních změn, které mohou vést k přidruženým komplikacím a syndromům.

U geriatrických pacientů je častým jevem pokles spontánní pohybové aktivity a časté jsou i strukturální a fyziologické změny v pohybovém aparátu. Patří sem atrofie svalů, snížení svalové síly nebo zhoršení centrální koordinace pohybu. Nejvýznamnějším projevem stárnutí v oblasti pohybového aparátu je degradace svalové hmoty, vyšší zastoupení tělesného tuku v organismu, ale i snížení celkové tělesné hmotnosti.

Procentuální zastoupení celkové tělesné vody v organismu se s procesy stárnutí zpravidla snižuje, až o 15–20 %, může však poklesnout až na kritických 50 % celkové tělesné hmotnosti (12).

V těchto případech může docházet k riziku dehydratace nemocného, což s sebou přináší další komplikace, například centralizaci krevního oběhu, zhoršené prokrvení akrálních částí organismu, riziko intoxikace silně hydrofilními léčivými atd. Celkově se při dehydrataci organismu snižuje i objem krve, což může vyústit v nižší výkonnost kardiovaskulárního systému a riziko akutní ischemie nebo akutních exacerbací srdečního selhání.

Tělesný tuk plní v těle zásobní, ale i podpůrnou funkci. Místa pro distribuci množství tuku v těle se u žen i mužů liší, zatímco u mužů jsou hlavními depotními místy hrudník a břicho, u žen je to oblast boků a stehy. S rostoucím věkem zastoupení tukové hmoty (v porovnání 80ti letých a 20ti letých osob) narůstá asi o 30 %, zatímco ostatní tkáně podléhají spíše involučním změnám, například buňky kostní tkáně, vnitřních orgánů, buňky příčně pruhovaných svalů a srdeční svaloviny. Atrofie těchto tkání začíná významně postupovat po 40. roce života, a to rychlostí úbytku až 5 % za jednu dekádu u mužů a 2,5 % u žen (13).

K atrofickým změnám pohybového aparátu dochází postupně již od 35. – 40. roku života, kdy nacházíme změny v kloubní a svalové části pohybového aparátu. Mezi nejvýznamnější změny kosterního aparátu můžeme zařadit osteoporózu, kdy dochází ke snížení obsahu kostní hmoty, kosti jsou křehčí a při vyšším zatížení může docházet k osteoporotickým zlomeninám. V nejvyšším riziku jsou ženy po menopauze, které mohou být zatíženy úbytkem kostní hmoty až o 20 % za dekádu v důsledku nedostatku estrogenů (14). Jako prevence úbytku kostní hmoty slouží zejména dlouhodobá substituce vitamínem D a kalciumem. Hormonální substituční léčba není v současné době mezi preventivními strategiemi plošně doporučována (10).

Mezi další změny pohybového aparátu můžeme ve stáří zařadit i osteomalácii, která je charakterizována poruchou mineralizace novotvořené kosti. Kost je ve vyšším věku měkčí a může se deformovat. Projevem těchto změn mohou být i změny morfologie kostí a „kachní chůze“. Naopak osteoartróza je degenerativní onemocnění spíše hyalinní chrupavky, projevuje se u 85–90 % osob ve věku nad 70 let zejména snížením pevnosti a elasticity chrupavky. Následkem tohoto onemocnění je zhoršená funkce kloubu, omezení pohybu, změny fyziologického tvaru kloubu a bolest, zejména „startovací bolest“ v začátku pohybu (15).

V neposlední řadě patří mezi změny pohybového aparátu i svalová atrofie vlivem sníženého vstřebávání látek nezbytných pro dobrou funkci a trofiku svalu. Dochází též ke snížení rychlosti nervosvalového přenosu anebo ke snížení produkce některých hormonů, které ovlivňují svalovou činnost (např. hormonů štítné žlázy) (9).

3.2.2 Změny kardiovaskulárního systému

Lze konstatovat, že se s věkem u zdravého seniora nižších věkových kategorií příliš nemění velikost srdce, jeho kontraktilita a klidová tepová frekvence. Ejekční frakce s věkem mírně klesá, to samé i srdeční výdej. Ve stáří však především srdce atrofuje. Vyšší věk tedy vykazuje těsný vztah spíše s atrofickými změnami srdce.

Dochází k zesílení myocytů, nárůstu kolagenu, tuku a amyloidu v srdeční tkáni. Dále ubývá vzrušivých srdečních buněk a také buněk převodového srdečního systému. V sinoatriálním uzlu dochází k poklesu počtu dráždivých elektrických buněk v pozdním stáří až na 30 % výchozího stavu, za jejich současné náhrady pojivem, tukem a amyloidem (16).

Určitým rizikem je i častější vznik trombů, k čemuž přispívá kromě jiných faktorů i ukládání cholesterolu ve stěně cév. Důležitým ukazatelem degenerace cév je pokles produkce oxidu dusnatého (NO) s vazodilatační schopností. Jeho nedostatek je spojen především se zvýšenou prozánětlivou aktivitou a oxidativním stresem, tedy patologickým stavem vyvolaným nerovnováhou mezi produkcí a eliminací volných kyslíkových radikálů ve prospěch jejich produkce. Tato nerovnováha vede ke kumulaci poškozených proteinů, k zánětu, zvýšené mutagenезi a rozvoji endoteliální dysfunkce v cévách (16, 17).

Srdeční frekvence (SF) je ovlivňována zejména tonem sympatiku a ve stáří i více aktivitou parasympatiku. U zdravých seniorů vleže se pulz podstatně nemění. Kolísání srdeční frekvence je nižší než u mladších pacientů. Klidový srdeční výdej u zdravých seniorů rovněž není podstatně snížen, zatímco maximální srdeční frekvence dosažitelná při zátěži s věkem klesá. Lze konstatovat, že klidová tepová frekvence se s věkem nemění, ale systolický krevní tlak v klidu se s věkem zvyšuje.

Pracovní kapacita srdce přitom klesá a podmiňují ji více periferní než centrální cirkulační faktory. Klesá zejména aerobní kapacita při zátěži, což modifikuje a často i urychluje výskyt a průběh řady onemocnění.

3.2.3 Změny vegetativního a centrálního nervového systému a smyslových orgánů

Změny ve vegetativním nervovém systému se týkají také poklesu některých kognitivních a smyslových funkcí ve stáří, především paměti a některých smyslových orgánů. Postižen je zejména zrak, sluch, ale i senzitivní systém, svalová síla a rovnováha.

Oční čočka ztrácí pružnost a stoupá její rigidita, tím se zhoršuje adaptace na šero a tmu a také schopnost akomodace oka. Z tohoto důvodu má velká část seniorské populace problémy se zrakem. Nedoslýchavost nebo úplná ztráta sluchu se týká až 30 % seniorů nad 75 let. Kromě nedoslýchavosti je pro stáří také typické obtížné lokalizování zdroje zvuku a zvýšená citlivost na hlasité zvukové podněty (24).

Centrální nervový systém (CNS) je více citlivý na hypoperfúzi či hyperperfúzi a vlivem těchto změn bývá méně odolný vůči ischemii. Se stárnutím organismu se proto zvyšuje i riziko hemoragických příhod v CNS jako je cévní mozková příhoda (CMP) (18). Do 70. roku života činí objem mozku přibližně 90 % dutiny lební, později postupně klesá až na 80 %. Makroskopickým projevem atrofie mozku jsou mírná zúžení závitů nebo prohloubení rýh. Mikroskopickým znakem atrofie mozku je pokles počtu dendritů, celkový mírný úbytek počtu neuronů a zvýšení počtu astrocytů. Také v šedé hmotě mozkové se objevují degenerativní změny, které se mohou projevovat podobně jako změny neurofibril při Alzheimerově nemoci. K vlastním neuronálním ztrátám dochází především v subkortikálních oblastech. Tyto ztráty se týkají neuronů, které produkují neurotransmitery důležité pro kognitivní funkce, a to zejména pro paměť (především se jedná o změny týkající se acetylcholinu a serotoninu). Výskyt kognitivních dysfunkcí ve stáří je tedy velmi častý a souvisí s projevem stárnutí CNS, ale i s patologickými změnami (např. u Alzheimerovy nemoci) (19, 20).

3.2.4 Ostatní involuční změny

Další změny, které se u geriatrických pacientů v důsledku stáří vyskytují, jsou například změny trávicího systému. V dutině ústní klesá počet chuťových papil na jazyku a dochází k menší produkci slin. V žaludku se množství trávicích šťáv snižuje a potrava se mnohem pomaleji rozkládá a vstřebává. To může ovlivňovat resorpci léků a zároveň zvyšovat riziko poškození gastrointestinálního traktu (GIT), tj. např. zvyšovat výskyt dyspeptického syndromu nebo gastritidy. Po celé délce GIT je snížena i motilita, což může mít za následek zpomalené vyprazdňování žaludku a častou obstipaci. Kromě zácpy může být problémem i inkontinenci stolice v důsledku snížené citlivosti receptorů rektu a sníženého tonu svěračů.

Mezi involuční změny u seniorů patří také změněná funkčnost eliminačních orgánů, zejména ledvin. Ubývá počet funkčních nefronů a glomerulů až o 30 %, a tím se snižuje i glomerulární filtrace. Tyto změny spolu s nižším průtokem krve ledvinami ovlivňují tzv. clearance kreatininu, tedy množství krve, které se očistí za určitou jednotku času od kreatininu průchodem v ledvinách (21).

Močový měchýř ztrácí elasticitu a má menší kapacitu i tonus, čímž se zvyšuje reziduální objem moči a pocit nutkání na močení. Geriatrickí pacienti proto mohou trpět inkontinencí moči a je zde vyšší riziko infekčních onemocnění spojených s močovými cestami (21).

Obecně také funkce respiračního systému a dýchání samotné se ve stáří zhoršuje. Mezižeberní svaly a bránice ochabují a dochází k rigiditě hrudníku, která není schopna zajistit tak velkou roztažnost plic. Je to způsobeno zejména úbytkem elasticity tkáně plic a změnou mechanických vlastností hrudní stěny. Tyto změny spolupůsobí na rozvoji stařeckého emfyzému a hromadění vzduchu v tkáních. Snižuje se vitální kapacita plic a také absolutní dechová kapacita, přičemž reziduální dechový objem se zvyšuje. Dochází také ke zhoršení ochranného dýchacího reflexu a tím se v respiračních cestách může hromadit hlen. Bez schopnosti aktivního vykašlávání se vytváří prostředí pro množení bakterií a respirační infekce jako jsou např. bronchitidy nebo pneumonie (22, 23).

Imunitní systém je také oslaben, a to zejména z důvodu involuce thymu. V organismu se vlivem stárnutí zvyšuje množství T lymfocytů a snižuje se počet B-lymfocytů. Je častější výskyt autoimunitních onemocnění a stárnoucí organismus je více náchylný k infekcím, a to především k infekcím dýchacích a močových cest.

3.3 Základní změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv ve stáří

3.3.1 Základní změny farmakokinetiky léčiv ve stáří

Za další důležité změny ve stáří jsou považovány změny farmakokinetiky léčiv. U seniorů bývá negativně ovlivněna zejména absorpce léčiv z gastrointestinálního traktu. Dochází k poklesu žaludeční sekrece a důsledkem této změny je pokles vstřebávání železa a kyselých léčiv, jako jsou například salicyláty. Také se prodlužuje doba vyprazdňování žaludku a účinek léčiva tak může nastupovat opožděně.

Dalšími změnami jsou změny v distribuci léčiv v organismu. Ve vyšším věku se zvyšuje podíl tukové tkáně a klesá objem tělesných tekutin zhruba o 15 %. Tím se může snižovat distribuční prostor pro hydrofilní léčiva, naopak u lipofilních léčiv se distribuční objem zvyšuje a tato léčiva se mohou v tkáních kumulovat (25).

V geriatrickém věku dochází také k atrofii jaterní tkáně, což má za následek změnu v biotransformaci léčiv a pokles aktivity některých biotransformačních enzymů. Dochází také ke změnám v renální eliminaci léčiv, jak již bylo uvedeno výše, kdy s rostoucím věkem klesá počet glomerulů a prokrvení ledvin a dochází k poklesu glomerulární filtrace (26).

3.3.2 Základní změny farmakodynamiky léčiv ve stáří

S rostoucím věkem se projevují i změny v některých homeostatických a adaptačních mechanismech, a to např. v termoregulaci, integritě kognitivních funkcí, kontrole posturálních reflexů nebo na úrovni kontroly funkce hladkých svalů.

K farmakodynamickým změnám ve stáří patří také změny citlivosti a počtu receptorů pro specifický účinek některých léčiv a změny přenosu signálu na postreceptorové úrovni. Udává se, že díky farmakodynamickým změnám mají senioři vyšší sklon k ortostatické hypotenzii, sedaci navozené po podávaných léčivech a k anticholinergním nežádoucím účinkům léčiv (26).

Projevy ortostatické hypotenze a s ní související riziko pádů souvisejí také se změnou homeostatických mechanismů a se zpomalenou odpovědí stárnucího organismu na rychlý pokles krevního tlaku. Orthostatickou hypotenzii může potencovat řada léčiv, a to zejména zejména léčiva s vazodilatačními a centrálně-sympatolitickými účinky nebo klasická antipsychotika a tricyklická antidepresiva (27). K vyššímu riziku ortostatických hypotenzí u seniorů přispívá více mechanismů, a to nižší citlivost baroreceptorů v oblasti karotického sinu a v oblouku aorty, pokles periferní vasokonstrikce a snížená schopnost srdce reagovat reflexní tachykardií na překotnou vazodilataci periferie.

3.4 Základy racionální farmakoterapie ve stáří

Polyfarmakoterapie a polymorbidita jsou častými problémy ve stáří a racionální předepisování léčiv je složité. Vzhledem k častým preskripčním problémům může docházet k násobným preskripčním kaskádám a k předepisování nevhodných až rizikových lékových schémat. Nedostatečně jsou respektovány i fyziologické, patologické a farmakologické změny provázející stárnutí organismu, které byly popsány v předchozích kapitolách.

Expertními týmy v zahraničí i v domácích podmínkách byla definována explicitní expertní kritéria potenciálně nevhodné preskripce ve stáří. Tato kritéria záměrně zmiňují jen nejčastější, popř. vysoce rizikové lékové postupy, interakce lék–lék a velmi limitovaně i lékové interakce, rizikové ve vyšším věku. Klinicky významných interakcí a polékových rizik se však ve stáří vyskytuje velmi mnoho a je třeba využívat ke zhodnocení racionality farmakoterapie jak explicitní, tak implicitní přístupy. Riziko lékových interakcí roste s počtem užívaných léků. Ne všechny interakce jsou rizikové, některé se mohou využívat standardně i k potenciaci léčby, například kombinace antihypertenziv, antidiabetik nebo analgetik.

V seniorském věku řada lékových interakcí bývá klinicky významnějších v porovnání s pacienty středního věku pro sníženou funkci eliminačních orgánů a řadu farmakokinetických a farmakodynamických změn provázejících stárnutí (28). Racionální farmakoterapie ve stáří vyžaduje proto hluboké znalosti jak racionální farmakoterapie, tak klinické farmacie a geriatricie.

3.4.1 Faktory ovlivňující racionalitu užití léků ve stáří

Racionální užití léků ve vyšším věku ovlivňuje řada faktorů, které rozdělujeme na farmakologické/farmakoterapeutické (jsou podmíněny fyziologickými a patologickými změnami v organismu, častou polyfarmakoterapií a polymorbiditou ve stáří a s nimi souvisejícími změnami farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv a změnami terapeutické účinnosti a bezpečnosti léčiv). K dalším faktorům patří také faktory nefarmakologické, související např. se zhoršenou lékovou adherencí (např. v důsledku demence, deprese, špatné pohyblivosti, zhoršení jemné motoriky v důsledku poruch zraku atd.) a s častými lékovými chybami (např. způsobenými špatnou komunikací mezi lékařem a pacientem, kdy dochází ke zkreslení informací v důsledku nedostatku času, nedostatečných instrukcí nebo nedostatečného pochopení ze strany pacientů - seniorů apod.).

3.4.2 Základy racionální geriatrické preskripce

Základní pochybení v oblasti racionální geriatrické preskripce (týkající se především volby léčiva, dávky a délky terapie) jsou rozdělována do tří oblastí.

1/ - „Overprescribing“, což znamená nadměrné užívání léků. Patří sem podávání vysokých dávek léčiv, polypragmázie nebo neoprávněné indikace léčiv.

2/ - „Underprescribing“, neboli podužívání léků. Jedná se o situaci, kdy je pacient poddávkován nebo léčivo není podáno pacientům-seniorům i přes jeho významný přínos i ve vyšším věku.

3/ - „Inappropriate prescribing“, nevhodné předepisování léků specificky u geriatrických nemocných.

Jedná se o předepisování léčiv/lékových postupů, která jsou potenciálně riziková ve stáří v důsledku involučních změn provázejících stárnutí organismu.

Tato oblast zahrnuje nejen skupinu léčiv potenciálně nevhodných ve stáří (tj. léčiv s vyšším rizikem ve stáří, ke kterým existují bezpečnější alternativy, ale i léčiva nedostatečně účinná). Zahrnuje i problematiku specifických interakcí lék-nemoc ve stáří a některých specifických lékových interakcí (29).

Potenciálně nevhodná léčiva/lékové postupy ve stáří byly expertními panely specificky definovány. Poprvé byla v této oblasti publikována tzv. Beersova kritéria, kdy se jednalo o seznamy léčiv z různých lékových skupin s potencionálně nevhodnými vlastnostmi při podávání geriatrickým pacientům v souvislosti se změnami provázejícími stárnutí. Tato léčiva by neměla být podávána u geriatrických nemocných, pokud to není zcela nezbytné. Rozhodně by neměla být indikována v první volbě. Kromě léčiv rizikových s ohledem na fyziologické a patologické změny ve stáří obsahují expertní explicitní kritéria i definované seznamy interakcí lék-nemoc ve stáří a pouze základní výběr lékových interakcí.

Kromě Beersových kritérií, která byla již několikrát zrevidována a poslední verze pochází z minulého roku (2019), byla vydána i řada dalších kritérií, obvykle specifických pro podmínky národního lékového trhu. Pro některé evropské země byla vyvinuta EU (7)-PIM kritéria a publikována v roce 2015. Pro podmínky České republiky byla v roce 2012 publikována česká kritéria léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří (30).

Součástí explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří jsou i některá doporučení týkající se nevhodného užití hypnotik u seniorů, která byla analyzována i v této diplomové práci věnované racionalitě podávání hypnotik ve stáří.

3.5 Fyziologie spánku, poruchy spánku a seniorský věk

3.5.1 Fyziologie spánku

Spánek je stav organismu, kdy dochází ke snížení reaktivity na vnější podněty a ke snížené pohybové aktivitě s typickými změnami aktivity mozku.

Rozlišujeme dva hlavní podtypy spánku, a to REM a NONREM spánkovou fází. REM spánek je provázen periodickými sériemi pohybů očních bulbů a dochází při něm k častému probouzení. Srdeční frekvence je nepravidelná, nepravidelný je i dech a může docházet i k erekci.

NONREM spánek rozdělujeme na základě změn na EEG (elektroencefalogramu) na čtyři stádia. V prvním stádiu dokáže pacient ještě uposlechnout výzvy k otevření očí. První stádium na EEG záznamu provází rozpad α aktivity, která je nahrazována nulovou aktivitou. V druhém spánkovém stádiu osoba spí, nereaguje na hlasitou řeč a na EEG záznamu je zřetelná nulová aktivita. Třetí stádium na EEG záznamu obsahuje 20–50 % δ vln a čtvrté stádium 50 a více % δ vln. Asi po 90 min zpravidla nastupuje REM spánek (31).

K hodnocení spánkových stádií používáme polysomnografické vyšetření, do kterého patří elektroencefalografie (EEG), elektrookulografie (EOG), elektromyografie (EMG) svalů brady, elektrokardiografie (EKG), celkové pohyby těla, rytmicita dýchání a její změny, srdeční frekvence a saturace krve kyslíkem (32).

3.5.2 Fyziologické změny spánku ve stáří

Noční spánek většiny mladých lidí se skládá ze 4 až 6 alternujících cyklů NONREM a REM spánku v asi 92- minutových intervalech. S věkem se architektura spánku liší a dochází k úbytku hlubokých spánkových stádií NONREM a fází REM spánku naopak přibývá. Přibývají také krátká probouzení během noci. Jak již bylo výše uvedeno, potřeba spánku u jednotlivých lidí je různá a mění se hlavně s věkem. Novorozenec ke svému zdravému vývinu potřebuje 20–22 hodin spánku denně, šestileté dítě 10–12 hodin spánku denně, dospělý člověk pouze 7–8 hod a u geriatrických nemocných se spánková perioda snižuje na 5–6 hodin denně (33).

Kromě věku ovlivňuje délku spánku také tělesná konstituce, druh pracovního vytížení, celková životospráva a způsob života vůbec. Nemalý podíl na kvalitě a délce spánku má i genetická výbava, která je základním určujícím faktorem duševních a tělesných pochodů.

3.5.3 Poruchy spánku

Současná klasifikace poruch spánku podle ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders-3) nedělí již poruchy spánku na dyssomnie a parasomnie, ale nově dělí poruchy spánku a bdění do následujících 8 hlavních skupin, které jsou popsány v tabulce č. 1 (34).

Tabulka č. 1: **Dělení poruch spánku podle International Classification of Sleep Disorders z roku 2017 (ICSD – 3)**

| |
|---|
| 1. Insomnie |
| 2. Poruchy dýchání související se spánkem |
| 3. Hypersomnie centrálního původu |
| 4. Poruchy cirkadiálního rytmu spánku |
| 5. Parasomnie |
| 6. Abnormální pohyby vázané na spánek |
| 7. Izolované symptomy, zřetelné normální varianty a nevyřešené problémy |
| 8. Jiné poruchy spánku |

5. vydání Diagnostické a statistické příručky pro duševní poruchy (DSM-5) zdůrazňuje, že porucha spánku způsobuje klinicky významnou nouzi nebo funkční poruchu a že se vyskytuje alespoň 3 noci v týdnu po dobu alespoň 3 měsíce navzdory dostatečným příležitostem ke spánku. Podle mezinárodní statistické klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů (ICD-10) se příznaky spánkových poruch musí vyskytovat alespoň 1 měsíc a nejsou vysvětleny žádnou jinou poruchou, užíváním nezákonných látek nebo koexistujícími zdravotními a psychiatrickými poruchami (35).

3.5.3.1 Insomnie

Insomnie neboli nespavost je nejčastěji se vyskytující poruchou spánku. Jedná se o subjektivní pocit, kdy trpíme nedostatečným pocitem vyspání. V obecné populaci se obvykle udává prevalence výskytu této spánkové poruchy mezi 10–20 %, u osob starších 65 let trpí příznaky nespavosti až 65 % osob (36). Bylo zjištěno, že ženy, které pečují o rodinu, mají zvýšenou prevalenci potíží se spánkem.

Ženy jsou častěji primárními pečovatelkami o děti, rodiče nebo partnery, což zvyšuje jejich zátěž a mnohdy snižuje i možnosti spánku. Ženy si také častěji než muži stěžují na problémy s poruchami spánku a pro tyto problémy navštěvují praktické lékaře (37).

Doprovodnými symptomy insomnií jsou zpravidla během dne únava, poruchy koncentrace a paměti, poruchy nálady, podrážděnost, denní spavost, úbytek energie, bolesti hlavy nebo gastrointestinální potíže. Dlouho trvající nespavost může mít za následek různé zdravotní problémy. Nejčastějšími zdravotními problémy bývají kardiální onemocnění, kdy se může jednat např. o noční ischemické bolesti nebo arytmie, o chronické onemocnění plic, noční kašel apod. Mezi další onemocnění spojená s negativním dopadem na kvalitu spánku patří endokrinologická onemocnění (např. hypertyreóza nebo diabetes mellitus), epilepsie, extrapyramidová onemocnění, polyneuropatie nebo alergie (38).

Negativní dopad na kvalitu spánku může mít i užívání různých léčiv a chemických látek. Patří sem zejména aktivující antidepresiva, například inhibitory monoaminoxidázy (I-MAO) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Antihypertenziva, zejména lipofilní betablokátory, mohou mít také negativní vliv na kvalitu spánku, stejně tak i nootropika nebo diuretika nesprávně podávaná před spaním. Mezi chemické látky, které ovlivňují negativně spánek, patří především alkohol nebo omamné látky, které stimulují lidský organismus, jako například amfetaminy a jejich deriváty (39).

Insomnie se projevuje buď poruchou usínání, probouzením během noci nebo časným probouzením nad ránem. V základní diagnostice insomnií se rozlišují dvě kategorie: insomnie spojené s usínáním nebo obtíže spojené s udržením spánku, tedy časté probouzení během noci a časně probouzení nad ránem.

Velmi podrobně a prakticky popisují nespavost mezinárodní klasifikace poruch spánku ICSD – 3 a diagnostický a statistický manuál mentálních poruch DSM – 5. ICSD – 3 rozděluje nespavost na typy, které jsou uvedeny v tabulce č. 2 (39, 40).

Tabulka č. 2: **Dělení nespavosti podle International Clasification of Sleep Disorders z roku 2017 (ICSD – 3)**

| |
|--|
| 1. Akutní insomnie |
| 2. Chronická insomnie |
| 3. Psychofyziologická insomnie |
| 4. Idiopatická insomnie |
| 5. Paradoxní insomnie |
| 6. Insomnie způsobená nedostatečnou spánkovou hygienou |
| 7. Insomnie způsobená duševní poruchou |
| 8. Behaviorální insomnie v dětství |
| 9. Insomnie způsobená somatickým onemocněním |
| 10. Insomnie způsobená léky či jinými látkami |

Jednou z příčin nespavosti může být i spánkový apnoický syndrom, což je chorobný stav, u kterého je dýchání ve spánku přerušováno epizodami zástav dechu, které jsou delší než 10 sekund. Přestávky v dechu mohou být kratší nebo delší, ale netrvají většinou déle než 2 minuty. Tento stav je provázen sníženým obsahem kyslíku v krvi. Příznakem apnoického syndromu může být i chrápání. Je to velmi častý a nepříjemný jev, kdy při spánku dochází ke snížení svalového napětí, takže při poloze na zádech se jazyk a dolní čelist zasunují dozadu, a tím nedochází k dostatečnému průchodu vzduchu nosem. Apnoické pauzy mohou být spojeny i s vyšším rizikem umrtí, zejména u pacientů ve vyšším věku, kteří mají častá kardiovaskulární nebo respirační onemocnění (41, 42).

3.5.3.2 Jiné spánkové poruchy než insomnie

Kromě insomnií (nespavostí) rozeznáváme řadu dalších spánkových poruch, které jsou krátce popsány v této kapitole.

Hypersomnie neboli zvýšená spavost je charakterizována nadměrnou potřebou denního spánku, kdy spánek kolísá mezi 12-14 hodinami, v extrémních případech až mezi 16-18 hodinami (43).

Lidé, kteří trpí idiopatickou hypersomnií, mají velké problémy s probuzením a krátce po probuzení mají problémy vykonávat náročnější mentální a pohybové aktivity, popř. se může jednat až o stav spánkové opilosti. Během dne jsou tyto pacienti často ospalí, unavení, jednají automaticky, mohou se vyskytnout poruchy paměti. Nejčastěji se vyskytuje hypersomie sporadicky jako následek předchozího nevyspání nebo mimořádné aktivity během dne nebo několika dní (39).

Narkolepsie je další spánkovou poruchou, jejíž prevalence je nízká a odhaduje se na 20-50 případů z 100 000 obyvatel. Nejvíce se vyskytuje v mladším věku, u poloviny nemocných obvykle začíná mezi 16. až 22. rokem života (44). Počátek choroby je pomalý a většinou se její stav ustálí až za několik let a poté bývá neměnný. Dochází k záchvatům spánku, které se od normálního spánku odlišují nutkavou a nepřekonatelnou potřebou usnout. Záchvatům mohou někdy předcházet i příznaky podobající se opilosti, pálení očí a mžitky před očima. Narkoleptický záchvat může trvat od několika sekund do přibližně 30 minut, ale spíše se jedná o kratší spánek, který může pacienty přepadnou kdykoliv uprostřed hovoru, chůze, při jídle nebo dokonce i v průběhu pohlavního styku (45).

Dalšími poruchami spánku jsou tzv. parasomie, ke kterým patří náměsíčnost, mluvení ze spaní, noční běsy nebo mimovolní noční močení. Při parasomniích dochází k excesivní aktivitě příčně pruhovaných svalů, projevuje se zejména u dětí, které kopou kolem sebe nebo samovolně vstávají z postele. U více než 50 % jedinců s parasomnií je možné očekávat, že se v průběhu několika let u nich rozvine i neurodegenerativní onemocnění (46).

Podle průzkumů se udává, že každý třetí člověk v životě zažil alespoň jednu etapu nespavosti nebo trpí zhoršenou kvalitou spánku. Ve stáří si však až 2/3 seniorů stěžují na problémy s nespavostí a dle studií až 17 % starších osob užívá hypnotika (47). V současnosti je na spánek a jeho kvalitu kladen mnohem větší důraz ve společnosti, než tomu bylo dříve. Pravděpodobně i proto, že problémů se spánkovými poruchami (např. v důsledku častější polymorbidity a polyfarmakoterapie ve stáří), ale i z důvodu vyššího pracovního a psychického vytížení v mladším a středním věku, přibývá. Otázkou však zůstává racionalita řešení těchto problémů, odstraňování příčin, využívání nefarmakologických postupů léčby a racionalita volby, délky terapie a dávky užívaných hypnotik.

3.5.4 Nefarmakologická léčba poruch spánku

Při potížích se spánkem se na prvním místě doporučuje úprava spánkového režimu, odstranění stresu a odstranění nebo zmírnění vlivu zdravotních či lékových příčin nespavosti. Jde tedy především o nefarmakologický přístup k terapii nespavosti a o zdůraznění pravidel spánkové hygieny. Tato pravidla by měli přednostně dodržovat lidé, kteří jsou vystaveni rizikovým podmínkám vzniku poruch spánku nebo trpí nespavostí.

K pravidlům správné spánkové hygieny patří neuléhat do postele, pokud není člověk ospalý, a vstávat ve stejnou denní dobu, a to nejlépe i o víkendu. Délka spánku by měla být v průměru 7–8 hodin denně. Dále by člověk neměl uléhat do postele na dobu delší než 30–45 minut, pokud se nechystá ke spánku (48). Při nespavosti je dobré si před spaním zvyknout na nějakou drobnou aktivitu jako je například čtení nebo poslech klidné, tiché hudby, která uklidní a navodí pocit spánku. Také pravidelné cvičení spánek zlepšuje, ne však těsně před spaním. Nevhodná jsou navečer kořeněná a těžká jídla, po kterých je zpravidla problematické usnout. V poslední řadě je důležité pro navození kvalitního spánku dobře vyvětraná, chladná místnost, ticho a tma.

Mezi další nefarmakologické postupy léčby patří i kognitivně-behaviorální terapie. Ta zahrnuje individuální řešení problémů s nespavostí u každého pacienta samostatně, dle individuálních příčin a okolností. Dává přednost poznávacím procesům, a to především myšlení.

Vychází z předpokladu, že u většiny psychických problémů dojde ke zlepšení tím, že dojde k jejich identifikaci a že nácvik správných řešení a metod napomůže změnit chybné a porušené představy, myšlenky a chování. Významné je užití kognitivně-behaviorální terapie zejména u spánkových poruch souvisejících s psychiatrickými onemocněními (49).

3.5.5 Farmakologická léčba insomnií

K farmakologické léčbě nespavostí se používají zejména hypnotika. Můžeme je zařadit do třech generací, a to na starší barbiturátová hypnotika (1. generaci), benzodiazepinová hypnotika (2. generaci) a novější Z-drugs (3. generaci hypnotik). Do farmakologických postupů léčby insomnií se řadí i přírodní léčiva.

3.5.5.1 Přírodní léčiva v terapii insomnií

Přírodní léčiva spíše napomáhají zvládnout méně závažné problémy s nespavostí a obecně se uvádí, že jejich účinnost je nižší než účinnost syntetických léčiv. Mezi přírodní léčiva v terapii nespavostí patří například mučenka plotní, která se užívá k léčbě nespavosti, ale i podrážděnosti. Dále do těchto léčiv patří třezalka tečkovaná, která je vhodná pro své sedativní a antidepresivní účinky.

Třezalka tečkovaná je tzv. přírodní antidepresivum a přípravky s obsahem třezalky se proto doporučuje užívat dlouhodobě, minimálně po dobu 4–6 týdnů, aby se mohl dostavit očekávaný účinek. Problematické však mohou být v případě třezalky tečkované interakce s jinými léčivy, jelikož je silným induktorem metabolismu cytochromu P450 izofromy 3A4, přes kterou je metabolizováno velké množství běžně předepisovaných léčiv (např. midazolam, diazepam, fenobarbital nebo quetiapin) (50). K dalším léčivým rostlinám se sedativními účinky používaným v terapii insomnií řadíme např. šišťice chmelu otáčivého, který se podává jako čaj při potížích s nespavostí. Jeho uklidňující účinky se využívají k potlačení nervozity nebo stresu. Dále pak můžeme použít esenciální oleje z meduňky lékařské, která probouzí všechny smysly, podporuje relaxaci a odstraňuje negativní pocity a nespavost. V neposlední řadě se jedná z přírodních léčiv i o kozlík lékařský, který má uklidňující účinek na organismu a tímto účinkem může pomoci i při léčbě spánkových poruch. Kořen kozlíku je oblíbený zejména v USA, kde ho dle publikované studie Dian M. Taibi a kol. užívá 1.1 % pacientů s insomnií jako podpůrnou léčbu. Doklady o účinnosti tohoto přírodního léčiva ale z velké části chybí a používání kozlíku lékařského v léčbě nespavosti vychází zejména ze zkušeností (51, 52).

3.6 Hypnotika

Hypnotika jsou léčiva, které působí tlumivě na centrální nervový systém (CNS) a rozlišujeme je na tři generace. K léčivům první generace patří zejména starší barbiturátová, ale i nebarbiturátová hypnotika, která působí na ascendentní retikulární formaci, hypothalamus, thalamus a mozkovou kůru. Hypnotika patřící do druhé a třetí generace působí zejména na limbický systém (53).

Všechna hypnotika mají vliv na GABA-benzodiazepinový makromolekulární komplex, který souvisí s činností chloridového kanálu v biomembráně neuronu. GABA (gama-aminomáselná kyselina, z angl. Gamma aminobutyric acid) je inhibiční neuromediátor, který je schopen obsadit svůj specifický receptor v tomto komplexu, což vede k otevření chloridového kanálu, a tím mohou chloridové ionty proudit dovnitř. Intracelulární potenciál neuronu tedy klesá a následkem tohoto jevu je hyperpolarizace biomembrány a inhibice funkce neuronu. Ovlivnění benzodiazepinového receptoru v blízkosti GABA receptoru tedy zesiluje inhibiční účinky GABA (53,54).

Hypnotika jsou často předepisována, zejména u geriatrických pacientů. Dokonalé hypnotikum neexistuje, ale hypnotikum by mělo splňovat několik předpokladů. Nástup spánku po požití hypnotika by měl být nejdéle do 30 minut. Mělo by navodit ideálně model přirozeného spánku v trvání 6–8 hodin a zachovávat fyziologickou architekturu spánku, kdy žádné stádium není narušeno (53). Neměly by být přítomny žádné reziduální účinky léčby jako je ranní kocovina, porucha fyzických a psychických funkcí apod. Při delším používání by neměla vznikat tolerance a léková závislost a po skončení aplikace by vysazení hypnotika nemělo navozovat rebound fenomény. V neposlední řadě by nemělo ideální hypnotikum vykazovat interakce s jinými léčivými, přírodními účinnými látkami a potravou, zejména s léčivými a účinnými látkami tlumícími centrální nervový systém.

Tyto požadavky ve většině případů bohužel není možné dodržet. Zejména u geriatrických pacientů nebo dlouhodobých uživatelů, popř. uživatelů nevhodných dávek hypnotik, dochází často k nežádoucím účinkům, jako jsou např. změny fyziologické struktury spánku, fyzická a psychická závislost na hypnotické léčbě, u starších pacientů mohou hypnotika vyvolat i poruchy paměti a stavy noční zmatenosti.

3.6.1 Hypnotika I. generace

Mezi první generaci hypnotik řadíme barbiturátová hypnotika. V nízkých dávkách se dají využít jako sedativa, ve vyšších dávkách jsou naopak používána jako hypnotika. V současné době jejich hlavní indikací je premedikace před operací a úvod do anestézie. Mohou být také indikovány jako antiepileptika pro jejich antikonvulzivní účinek a v této indikaci se využívají zejména v pediatrii.

Mezi nejčastěji užívané barbituráty patří např. thiopental, který se podává zejména v úvodu do anestézie, nebo fenobarbital, který je často indikovaným antiepileptikem v pediatrii. Dnes se již barbituráty nepoužívají v léčbě insomnií pro jejich nespecifický účinek na GABA-ergní receptor a vysokou toxicitu. Při užití barbiturátů existuje vyšší riziko útlumu dechového centra. Vysoká je i incidence klinicky významných lékových interakcí barbiturátů s jinými léčivy (55).

3.6.2 Hypnotika II. generace

Druhá generace hypnotik, tedy benzodiazepinová hypnotika (BZD) jsou také velmi účinné látky a vyznačují se svým anxiolytickým, sedativním, antikonvulzivním, myorelaxačním a hypnotickým účinkem, který je u benzodiazepinů různě vyjádřen. Pacientům s nespavostí bývá předepisováno mnoho různých benzodiazepinů, registrovány jsou však k tomuto účelu v různých zemích pouze flurazepam, flunitrazepam, nitrazepam, estazolam, triazolam, lormetazepam, temazepam, midazolam, brotizolam, kvazepam, loprazolam, doxefazepam a cinolazepam, případně oxazepam u úzkostných osob (56, 57).

V České republice jsou z uvedených BZD aktuálně registrovány v hypnotické indikaci pouze midazolam, cinolazepam a oxazepam. Důležitou charakteristikou pro správnou volbu léčiva je jejich biologický poločas. Pro léčbu nespavosti jsou vhodné zvláště krátkodobě působící BZD (midazolam, cinolazepam), aby se co nejvíce zabránilo přetrvávání účinku do dalšího dne a zmatenosti pacientů. Jedná se však spíše o pravidlo pro pacienty středního věku, jelikož u seniorů jsou benzodiazepiny potenciálně nevhodné v hypnotické indikaci pro výše popsané nežádoucí účinky (poruchy krátkodobé paměti až riziko demence, přetrvávající denní sedace, zhoršené koordinace pohybu, pády, časté lékové interakce, riziko nočních delirantních stavů, lékové závislosti až útlum dechového centra, riziko areflexie a centrálního útlumu). S kumulací benzodiazepinů v organismu se jejich dlouhodobá rizika zvyšují. Při používání BZD hypnotik s poločasem delším než 6 hod se proto častěji objevuje snížení psychomotorické výkonnosti z přetrvávajícího účinku těchto léčiv do doby bdělosti. Ovlivnění psychomotorických funkcí je nepříjemné až velmi nebezpečné při činnostech vyžadujících soustředění a rychlé reakce, například při řízení motorových vozidel (58, 59).

Na druhou stranu pacienti trpící současně nespavostí a úzkostí mají přínos z přetrvávajícího delšího anxiolytického působení BZD s delším poločasem a preferují tato hypnotika.

Benzodiazepiny jsou obecně dle Beersových kritérií považována za léčiva potenciálně nevhodná ve stáří, nedoporučená pro preskripci u seniorů, zejména v indikaci hypnotické. Jejich užití by mělo být pečlivě zvažováno co do volby geriatrické dávky, podávání v prodlouženém dávkovacím intervalu i co do volby délky terapie. Měly by být podávány pouze v případech, pokud nemohou být nahrazeny bezpečnějšími alternativami léčby a jejich užití je nezbytné (60).

U seniorů mají benzodiazepiny významně prodloužený eliminační poločas, kdy např. u diazepamu je tento poločas prodloužen z 50 hodin ve středním věku až na 110-200 hodin ve stáří. Tato léčiva se významně kumulují v tukové tkáni a jejich podávání je spojeno s významnými riziky a komplikacemi (61). Při podávání benzodiazepinů seniorům, jak již bylo výše uvedeno, byly častěji zaznamenávány nežádoucí účinky, například přetrvávající denní sedace a psychomotorický útlum, posturální nestabilita a vyšší incidence pádů včetně zlomenin krčku femuru. Také projevy agresivity, paradoxní anxiety, postižení kognitivních funkcí a retrogradní amnézie, zvláště v kombinaci s alkoholem, patří k častým nežádoucím účinkům benzodiazepinů ve stáří (61).

Obezřetnost je nutná i v případě, že benzodiazepinová hypnotika chceme vysazovat. Při náhlém vysazení může vzniknout tzv. syndrom z vysazení, projevující se úzkostí, rebound insomnií, bolestí hlavy a břicha, křečemi, tachykardií, průjemem a dalšími příznaky. Pozor si musíme dávat i na oba druhy lékových interakcí (farmakodynamické a farmakokinetické), a to především v případě kombinací s dalšími sedativními léčivy, případně alkoholem. Obzvláště náchylnými a citlivými na nežádoucí účinky jsou právě starší pacienti (62).

3.6.3 Hypnotika III. generace

Třetí generaci hypnotik jsou nebenzodiazepinová hypnotika nebo také „moderní hypnotika“, ke kterým patří tzv. Z-drugs – zolpidem, zaleplon, zopiklon a eszopiklon. V ČR jsou zatím zaregistrované pouze zolpidem, zopiklon a eszopiklon (63).

Hypnotika III. generace představují z hlediska hypnotického účinku vhodnější léky než předchozí hypnotika I. a II. generace, protože při podání zdravému člověku (ve správné dávce a při správném dávkovacím režimu) neovlivňují strukturu spánku.

U pacientů s nespavostí zkracují latenci usnutí, zvyšují efektivitu spánku a prodlužují trvání spánku. Z-hypnotika jsou u většiny pacientů významně lépe tolerována. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolesti hlavy, gastrointestinální poruchy a závratě. Méně často bývají popisovány pruritus, poruchy zraku a xerostomie. U zolpidemu byly pacienty uváděny i neuropsychiatrické symptomy včetně halucinací, při vyšších dávkách i rebound nespavost. Dle současných poznatků však i Z-drugs mohou navozovat při dlouhodobém užití toleranci a lékovou závislost (64).

Biologická dostupnost zolpidemu je 70 % a maximální koncentraci dosahuje za 0,5 až 3 hodiny po aplikaci. V dávce 5–10 mg je indikován ke krátkodobému užití především při potížích s navozením a udržením spánku. Jeho poločas vylučování je přibližně 2,4 hodiny, avšak u geriatrických pacientů je jeho clearance snížena a jeho maximální plazmatická hladina může být zvýšena až o 50 %, mj. i vlivem interakcí na CYP3A4 a vlivem interakcí se současně podávanými léčivými. U seniorů proto Beersova kritéria doporučují poloviční dávku, jak v zahajovací, tak udržovací léčbě, a to max 5mg na den. Nevýhodou zolpidemu je i poměrně krátký biologický poločas a časté probouzení nad ránem, kdy pacienti často užijí bez vědomí lékaře další dávku. Takové chování nemocného může vést ke snadnějšímu navození lékové závislosti. Připravuje se proto pro uvedení na trh zolpidem s prodlouženým uvolňováním. Tento lék bude mít delší periodu plné aktivity a po skončení jeho uvolňování z retardovaných tablet jeho efekt poklesne stejně rychle jako u nyní používaného neretardovaného zolpidemu (65, 66).

Zopiklon má biologickou dostupnost okolo 75 % a dosahuje obdobně rychle jako zolpidem maximální plazmatické koncentrace, tj. za 1 – 1,5 h. V dávkách 3,75–7,5 mg na noc zkracuje latenci usnutí, počet probuzení a prodlužuje dobu spánku. Pro delší poločas rozpadu (4–5 hodin) má tento lék delší působení, což může mít u některých pacientů své výhody, u jiných nevýhody (67). U některých nemocných vydrží délka sedativně-hypnotického působení až do rána, u některých přetrvává účinek i do ranních hodin, což může navozovat přetrvávající denní sedaci. Rebound insomnie není u zolpidemu uváděna a nežádoucí účinky z vysazení jsou malé.

3.6.4 Agonisté melatoninu

Endogenní melatonin – hormon, který je syntetizován a sekretován z epifyzy, pomáhá udržovat pravidelný cyklus spánku a bdění. Noční hladiny melatoninu hrají důležitou roli při zahájení a udržení spánku. Sekrece melatoninu je regulována hypothalamo-hypofyzární osou a výrazně ovlivněna světlem.

Nejvyšší plazmatické hladiny dosahuje melatonin v noci, vrcholí kolem 2.–4. hodiny ranní. Působí na rytmus spánku a bdění a přes melatoninové receptory podporuje navození spánku i přímo. Plazmatické hladiny melatoninu klesají s věkem a zároveň u geriatrických pacientů dochází k pozdějšímu nástupu jeho maximálních koncentrací. Účinnost melatoninu není dobře prokázána, ale je považován za bezpečný, pokud se užívá kratší dobu než 3 měsíce. Je doporučen pouze pro poruchy spánku, které jsou způsobeny opožděným nástupem fází spánku a bdění (68, 69).

3.6.5 Sekundární hypnotika neboli alternativní hypnotika

Do této skupiny hypnotik patří léčiva předepisovaná pro léčbu nespavosti „off-label“, jelikož nebyla pro tuto indikaci schválena a hypnotickou indikaci nemají uvedenou v Souhrnu údajů o přípravku (SPC, z angl Summary of Product Characteristics). Jejich užívání obvykle vychází z klinické zkušenosti a nemají dostatek dokladů medicíny založené na důkazech o účinnosti a bezpečnosti v léčbě nespavosti. Všechna sekundární hypnotika se vyznačují tím, že mají sekundárně vyjádřený sedativní účinek.

Jako sekundární, alternativní hypnotická léčba se v současné době předepisují nízkodávkové režimy některých modernějších sedativních antidepresiv, a to pro krátkodobou léčbu nespavosti.

Tato antidepresiva v hypnotické indikaci mohou být užitečná, zejména pokud se vyskytuje u pacienta souběžně depresivní symptomatologie nebo historie deprese, jelikož problémy s nespavostí mohou být znamením nastupující nové depresivní epizody. Nejužívanější ze sedativních antidepresiv v hypnotické indikaci je trazodon. Vzhledem k sedativním vlastnostem a příznivému vlivu na spánkovou architekturu je užíván jako hypnotikum hlavně tam, kde je užití benzodiazepinových hypnotik rizikové. Trazodon prodlužuje celkovou dobu spánku a dobu pomalovlnného spánku a snižuje počet a trvání nočních probouzení. Prodlužuje také latenci REM fázi spánku. Jako hypnotikum je užíván v nízkých dávkách 50–100 mg (startovací dávka je 25–50 mg). Dávky vyšší než 100 mg mohou vyvolat anticholinergní nežádoucí účinky a ortostatickou hypotenzi s pády, což je u geriatrických nemocných nežádoucí (70, 71).

Jako další z této skupiny antidepresiv se používá doxepin pro insomni, kde dominují problémy s udržení dostatečné délky spánku. Antidepresivní účinek byl prokázán u dávky ≥ 25 mg doxepinu, nižší dávka má anxiolytické působení. Na iniciaci spánku nemá doxepin vliv, i u pacientů vyššího věku je dobře tolerován (72).

Dalším antidepresivem, které používáme v terapii „off-label“ u nespavostí, je mirtazapin, který působí sedací ovlivněním histaminových H₁-receptorů. Doporučená hypnotická dávka mirtazapinu se pohybuje mezi 7,5–30 mg, vyšší dávky mohou zrušit hypnotický efekt. Mezi hlavní nežádoucí účinky mirtazapinu patří anticholinergní nežádoucí účinky, nárůst hmotnosti a sekundární syndrom neklidných končetin.

Podle současných doporučení jsou sedativní antidepresiva účinná zejména v léčbě krátkodobé nespavosti, dlouhodobá léčba těmito léčivy není doporučována, pokud se nejedná o pacienty s depresivní symptomatologií. V terapii nespavosti se již dnes nepoužívají dříve velmi často užívaná antidepresiva amitriptylin a nortriptylin. Je to zejména pro velmi časté anticholinergní nežádoucí účinky, orthostatické hypotenze a poruchy převodového srdečního systému. Z tohoto důvodu jsou považována tato léčiva za nevhodná u starších nemocných (73, 74).

Další skupinou „off-label“ léčiv v terapii insomni představují antiepileptika, kde mezi nejčastěji užívaná léčiva patří gabapentin a pregabalin.

Gabapentin v dávce 250 mg zlepšuje spánek a je popisován i jeho příznivý efekt u pacientů s depresemi a insomnií. Podobný účinek má i pregabalin. Výhodné se jeví užití těchto léčiv u pacientů, kteří kromě nespavosti trpí komorbiditami, které mohou tato léčiva také pozitivně ovlivnit. U léčby prosté insomnie bez dalších komorbidit nejsou odbornými výzkumnými centry spánkové medicíny zatím v hypnotické indikaci doporučována, z důvodu chybějících důkazů o účinnosti a z důvodu diskutabilního, či spíše nevhodného poměru rizika a prospěšnosti léčby (75, 76).

Poslední skupinou off-label používaných sekundárních (alternativních) hypnotik jsou antihistaminika. Jedná se zejména o sedativní H1-antihistaminika 1. generace jako je například doxylamin, difenhydramin, promethazin, bisulepin nebo moxastin, která pronikají přes hematoencefalickou bariéru do CNS. V SPC daných přípravků registrovaných v ČR najdeme možnost jejich použití u insomnie pouze u promethazinu a doxylaminu. Ostatní jmenovaná léčiva tuto schválenou indikaci nemají. Jejich účinnost v terapii nespavosti je sporná a není podložena mnoha důkazy. Obecně mají H1 – antihistaminika časté nežádoucí účinky, a to zejména sedativní nežádoucí účinky, které jsou spojeny s přetrvávající denní sedací a rizikem pádů zejména u seniorů, a anticholinergní nežádoucí účinky. Obecně je v rámci geriatrické preskripce na H1-antihistaminika pohlíženo jako na nevhodná léčiva, pokud nejsou krátkodobě používána pro léčbu jiných komplikací (např. svědivý pruritus). Také Beersova kritéria uvádějí H1-antihistaminika jako léčiva potenciálně nevhodná ve stáří, jejichž podávání bychom se měli u seniorů vyvarovat (77, 78, 79).

4 Metodika práce

Sběr dat pro vypracování praktické části této diplomové práce byl prováděn v rámci probíhajícího evropského projektu EUROAGEISM H2020 (2017-2021), který se ve výzkumném programu 7 (FIP7) zaměřuje na hodnocení vybraných aspektů racionality předepisování léků ve stáří v různých prostředích zdravotní péče (především v ambulantní, akutní a komunitní péči). Sběr dat pro tento projekt, financovaný z programu Horizont 2020 Evropské komise, stále probíhá v České republice a v dalších 9 zemích (Estonsku, Chorvatsku, Srbsku, Bulharsku, Belgii, Španělsku, Turecku, Indii a Etiopii). Projekt sleduje rizikovou lékovou preskripci u seniorů s využitím předem definovaných explicitních expertních kritérií potenciálně nevhodných léčiv ve stáří (viz <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/Euroageism-Project>) (80).

Tato diplomová práce se zaměřila zejména na hodnocení racionality preskripce hypnotik ve stáří, a to u ambulantních seniorů vyšetřených v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020 v ambulantní péči. Sběr dat pro tuto práci probíhal v České republice ve 4 ambulantních zařízeních - v Brně, Hradci Králové, Opavě a Praze. V každém z těchto souborů měl být na základě výpočtů statistické síly vyšetřen soubor 150 pacientů. V Brně bylo ve vyšetřovaném období dostupných méně dat (N= 112 pacientů), tento soubor však stále odpovídal požadavkům na dostatečnou statistickou sílu plánovaných analýz.

Ambulantní data projektu EUROAGEISM H2020 byla sbírána od listopadu 2019 do března 2020, a to v následujících ambulancích: v ambulanci Geriatrické kliniky 1. Lékařské fakulty a Všeobecné Fakultní nemocnice v Praze a ve spolupracujících ambulancích této kliniky na Praze 4, v Geriatrické ambulanci Fakultní nemocnice Brno, v Geriatrické ambulanci Fakultní nemocnice v Hradci Králové a v Geriatrické ambulanci Fakultní nemocnice v Opavě. Sběr dat probíhal vždy ve spolupráci s ošetřujícím lékařem a s využitím zdravotní dokumentace pacientů. Ošetřující lékaři při komunikaci s výzkumníky také upřesňovali nebo doplňovali chybějící data. Sběr dat byl zpravidla doplněn i rozhovorem s pacientem, zejména u oblastí, které vyžadovaly upřesnění pacientem samotným.

Do studie byli zahrnuti ve sledovaném období všichni pacienti, kteří navštívili výše uvedené ambulance, a to ve věku 65 let a více. Vyšetřování byli pouze pacienti ve stabilizovaném stavu (nevyžadující akutní hospitalizaci), kteří byli schopni komunikace s výzkumníkem (netrpěli těžkými poruchami kognitivních funkcí, těžkými poruchami sluchu, řeči a vyjadřování), kteří nebyli v terminální fázi onemocnění (definováno prognózou přežití delší než 12 měsíců života) a byli schopni samostatně udělit informovaný souhlas.

Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a etickými komisemi spolupracujících fakultních nemocnic. Pacienti před vyplněním protokolu studie podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii. Data byla zaznamenávána anonymně a zapisována do protokolů a do databáze výzkumníky dle kódů přidělených pacientům. Podle těchto kódů nemohla být identita nemocných rozpoznána. Všechny údaje ve sledované studii byly hodnoceny s pomocí komplexního dotazníku studie evropského projektu EUROAGEISM H2020. Dotazník byl sestaven dle principů CGA (Comprehensive Geriatric Assessment, tzv. komplexního geriatrického vyšetření) a obsahuje sekce sociodemografických charakteristik respondentů, údaje o poskytovaných zdravotních službách, údaje o životním stylu, sekce týkající se hodnocení funkčního stavu seniorů s pomocí standardizovaných geriatrických škál, sekce týkající se hodnocení bolesti, pádů, nutričního stavu, zaznamenávající chronické nebo akutní diagnózy, akutní symptomy, kompletní údaje týkající se užívané medikace a vybrané laboratorní výsledky).

Dotazník evropského projektu EUROAGEISM H2020 byl přeložen pro podmínky sběru dat v ČR do českého jazyka (a jiných jazyků v dalších účastnících se zemích). Jedná se o chráněný výzkumný instrument, který je dostupný na webové stránce projektu EUROAGEISM H2020 (FIP7) pouze hlavním výzkumníkům tohoto projektu pod individuálním přístupovým kódem <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/Euroageism-Project> (80). Instrument neobsahuje provádění žádných intervenčních vyšetřovacích ani terapeutických metod.

Ke každému léčivu byl v databázi přiřazen ATC kód dle Anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace a uvedeny byly údaje o lékové formě, dávce, síle jednotky lékové formy (např. 1 tbl), frekvenci dávkování a délce podávání.

Poté, co byly údaje z dotazníků zadány do elektronické databáze a opakovaně (i s pomocí statističky projektu) vyčištěny a zkontrolovány několika výzkumnými pracovníky, mohly být statisticky zanalyzovány.

Při zpracování výsledků mé diplomové práce jsem se v databázi ambulantních nemocných zaměřovala zejména na hodnocení sekcí týkajících se základních sociodemografických charakteristik (pohlaví, věk, rodinný stav a vzdělání pacientů), na charakteristiky týkající se subjektivně hodnoceného zdravotního stavu pacientů a využití poskytovaných zdravotních služeb. Zde jsem použila zejména data, která uváděla počty návštěv pacientů u praktických lékařů, počet hospitalizací v posledním roce, návštěvy pohotovosti v posledním roce a počty dalších ošetřujících lékařů-specialistů (kromě praktického lékaře), které pacient navštěvuje. V dalších tabulkách jsem hodnotila zejména prevalenci nespavosti u pacientů ve sledovaném souboru, užití hypnotik na večer a noc, užití léčiv rizikových s ohledem na horšení nebo navození poruch souvisejících s insomniemi a výskyt nejčastějších psychiatrických onemocnění a bolesti, které patří k častým komorbiditám souvisejícím s nespavostí. Okrajově byly hodnoceny i četnosti a prevalence jiných diagnóz, které mohou souviset s nespavostí (jednalo se např. z neurologických onemocnění o Parkinsonovu chorobu, epilepsii, bolesti hlavy, roztroušenou sklerózu nebo syndrom neklidných nohou; z kardiovaskulárních onemocnění o arteriální hypertenzi, ischemickou chorobu srdeční, fibrilace síní a jiné typy arytmií nebo cévní mozkovou příhodu; z respiračních onemocnění o těžkou chronickou obstrukční plicní nemoc nebo astma; o onemocnění urogenitálního traktu, GIT diagnózy (např. gastroezofageální reflux, inkontinence stolice), endokrinní onemocnění (hypertyreózu nebo diabetes mellitus) apod. Jelikož sledování asociací mezi diagnózami a výskytem insomnií v souboru nepatřily k cílům mé diplomové práce a četnosti ostatních diagnóz, které by mohly přispívat k insomniím, byly dle předpokladů významně nižší než u psychiatrických diagnóz a bolesti, kapitola Výsledky uceleně shrnuje pouze prevalence hlavních psychiatrických diagnóz a bolesti v analyzovaném souboru a jen okrajově v textu zmiňuje roli dalších diagnóz.

Hlavním cílem mé diplomové práce byly pilotní deskriptivní analýzy, které se týkaly zhodnocení racionality preskripce hypnotik u seniorů ve sledovaném souboru.

Analýzy se zaměřovaly zejména na hodnocení užití hypnosedativ u seniorů ve vyšších než doporučených geriatrických dávkách a na užití hypnosedativ v příliš dlouhé periodě léčby. K tomuto hodnocení byly využity postupy potenciálně nevhodných léčiv ve stáří definované v oblasti hypnosedativ explicitními expertními kritérii Beersovými z roku 2019 a EU (7)-PIM kritérii z roku 2015 (81). Analyzována byla zejména kritéria týkající se užití negeriatrické dávky a negeriatrické délky podávání hypnosedativ. Hodnocena byla všechna nalezená kritéria z těchto nástrojů. Nicméně pokud se nenašel ani jeden pacient užívající daný potenciálně nevhodný postup, nebyl tento výsledek prezentován v souhrnných tabulkách, ale pouze v legendě pod tabulkou. Metodika práce byla převzata z diplomové práce A. Zelinkové, obhajované na Katedře sociální a klinické farmacie FaF UK v červnu 2019 (školitel: doc. D. Fialová) (82). Tato diplomová práce doplnila uvedené postupy explicitních kritérií i o doporučení z vybraných geriatrických guidelines a zaměřovala se primárně na hodnocení nespavosti u seniorů projektu EUROAGEISM H2020 v akutní péči.

V analýzách jsme hodnotili i prevalence užití léčiv, která mohou negativně ovlivňovat kvalitu spánku. Analyzována byla všechna léčiva, která pacienti užívali, nezávisle na délce užití. Seznam „rizikových“ léčiv, schopných navodit nebo zhoršovat insomnie, vycházel opět z metodiky diplomové práce A. Zelinkové z roku 2019 (82). Z CNS léčiv, u nichž je popsáno psychostimulační působení, byla analyzována některá antidepresiva (SNRI, SSRI, NDRI), antiepileptika, antipsychotika a antiparkinsonika. Z léčiv, která působí na kardiovaskulární systém, byly analyzovány beta blokátory, alfa2-agonisté, amiodaron, diltiazem a diuretika. Do analýz byla zařazena i „riziková léčiva“ z respiračního a muskuloskeletárního systému, jako jsou např. teofylín, glukokortikoidy, baklofen a solifenacin.

V mé diplomové práci byla provedena základní deskriptivní statistická analýza dat, jejímž cílem bylo porovnat relativní četnosti demografických ukazatelů, prevalence nespavosti, sledovaných potenciálně nevhodných lékových postupů při užití hypnosedativ, prevalence „rizikových léčiv“ zhoršujících nebo navozujících insomnie atd., a to mezi jednotlivými sledovanými ambulantními zařízeními v ČR. K tomuto účelu byl použit Fisherův exaktní test, jehož aplikace není omezena dalšími předpoklady, např. velikostí očekávaných četností, jak je tomu u chí-kvadrát testu (také používaného k porovnání relativních četností, tj. k testování homogenity).

Rozdíly byly považovány za statisticky významné, pokud dosažená hladina statistické významnosti „p“ byla nižší než 0,05, tj. $p < 0,05$. Data byla zpracována ve statistickém softwaru R, verze 3.4.2. s pomocí statističky projektu.

Je nutné zdůraznit, že se porovnávaly hrubé relativní četnosti a nezkoumalo se, zda případné významné rozdíly mezi relativními četnostmi nejsou zapříčiněny jinými faktory (například věkovým složením či jinou zavádějící veličinou). Deskriptivní analýzy v této diplomové práci jsou proto základem pro formulování dalších hypotéz pro aplikaci složitějších vícerozměrných statistických metod na významně větším souboru, kterým bude soubor celého mezinárodního projektu EUROAGEISM H2020.

5 Výsledky

5.1 Základní sociodemografické charakteristiky souboru (věk, pohlaví, rodinný stav, vzdělání)

Celkový soubor tvořilo 563 ambulantních pacientů, z nichž bylo 112 vyšetřeno v Brně, 151 v Hradci Králové a 150 pacientů v Opavě a v Praze. V celkovém souboru bylo nejvyšší procentuální zastoupení seniorů ve věkové skupině 85-94 let (42,8 %) a nejnižší ve věkové skupině 95 let a více (6,4 %). Dle věkových kategorií nejvyšší procentuální zastoupení seniorů bylo ve věkové kategorii 85-94 let v Brně (67,0 %) a nejnižší v Opavě (4,7 %).

Rozdíly bylo možné pozorovat i mezi zastoupením žen a mužů, i když v každém souboru převládala ženská populace. V celém souboru bylo 78,9 % žen (N= 444) a 21,1 % mužů (N= 119), což odpovídá obvyklému zastoupení pohlaví v geriatrických studiích.

V celkovém souboru převládali pacienti ovdovělí (53,8 %), a to nejvíce v Brně (72,3 %) a v Praze (60,0 %). Druhou nejpočetnější skupinu tvořili pacienti/pacientky ženatí/vdané (32,5 %), s nejvyšším procentuálním zastoupením v Opavě (54,7 %) a v Hradci Králové (42,4 %). I zde můžeme pozorovat statisticky významné rozdíly mezi hodnocenými soubory (viz. tabulka č. 3).

Nejvyšší procento pacientů v celém souboru (61,8 %) mělo absolvované středoškolské vzdělání, a to s nejvyšším procentuálním zastoupením v Hradci Králové (84,8 %) a v Opavě (78,7 %). Druhou nejpočetnější skupinu tvořili pacienti se základním vzděláním (28,8 %). Jejich nejvyšší zastoupení bylo pozorováno v Praze (53,3 %) a v Brně (49,1 %). V zastoupení pacientů dle vzdělání byl prokázán také statisticky významný rozdíl mezi sledovanými soubory (viz. tabulka č. 3).

Tabulka č. 3: Charakteristiky sledovaného souboru dle věku, pohlaví, rodinného stavu a vzdělání

| Sociodemografické charakteristiky souboru | | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota | |
|---|------------------------|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|------|
| Pohlaví | Celkem | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | < 0,001 | |
| | | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | | |
| | Ženy | 444 | 78,9 | 91 | 81,2 | 91 | 60,3 | 134 | 89,3 | 128 | 85,3 | | |
| | Muži | 119 | 21,1 | 21 | 18,8 | 60 | 39,7 | 16 | 10,7 | 22 | 14,7 | | |
| Věkové skupiny (dle celkového souboru a dle pohlaví) | 65 – 74 let | Celkem | 117 | 20,8 | 6 | 5,4 | 14 | 9,3 | 85 | 56,7 | 12 | | 8,0 |
| | | Ženy | 101 | 17,9 | 5 | 4,5 | 11 | 7,3 | 79 | 52,7 | 6 | | 4,0 |
| | | Muži | 16 | 2,84 | 1 | 0,9 | 3 | 2,0 | 6 | 4,0 | 6 | | 4,0 |
| | 75 – 84 let | Celkem | 169 | 30,0 | 24 | 21,4 | 59 | 39,1 | 56 | 37,0 | 30 | | 20,0 |
| | | Ženy | 124 | 22,0 | 17 | 15,2 | 35 | 23,1 | 46 | 30,3 | 26 | | 17,3 |
| | | Muži | 45 | 8,0 | 7 | 6,2 | 24 | 16,0 | 10 | 6,7 | 4 | | 2,7 |
| | 85 – 94 let | Celkem | 241 | 42,8 | 75 | 67,0 | 74 | 49,0 | 7 | 4,7 | 85 | | 56,7 |
| | | Ženy | 190 | 33,8 | 63 | 56,2 | 44 | 29,1 | 7 | 4,7 | 76 | | 50,7 |
| | | Muži | 51 | 9,0 | 12 | 10,8 | 30 | 19,9 | 0 | 0,0 | 9 | 6,0 | |
| | 95 + let | Celkem | 36 | 6,4 | 7 | 6,2 | 4 | 2,6 | 2 | 1,3 | 23 | 15,3 | |
| | | Ženy | 29 | 5,2 | 6 | 5,3 | 1 | 0,7 | 2 | 1,3 | 20 | 13,3 | |
| | | Muži | 7 | 1,2 | 1 | 0,9 | 3 | 1,9 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | |
| Rodinný stav | Svobodný/á | 27 | 4,8 | 2 | 1,8 | 0 | 0,0 | 7 | 4,6 | 18 | 12,0 | | |
| | Ženatý/Vdaná | 183 | 32,5 | 24 | 21,4 | 64 | 42,4 | 82 | 54,7 | 13 | 8,7 | | |
| | Ovdovělý/á | 303 | 53,8 | 81 | 72,3 | 84 | 55,6 | 48 | 32,0 | 90 | 60,0 | | |
| | Rozloučený/á | 14 | 2,5 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 11 | 7,3 | | |
| | Rozvedený/á | 36 | 6,4 | 5 | 4,5 | 0 | 0,0 | 13 | 8,7 | 18 | 12,0 | | |
| Vzdělání | Žádné | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | | |
| | Základní vzdělání | 162 | 28,8 | 55 | 49,1 | 8 | 5,3 | 19 | 12,7 | 80 | 53,3 | | |
| | Středoškolské vzdělání | 348 | 61,8 | 39 | 34,8 | 128 | 84,8 | 118 | 78,7 | 63 | 42,0 | | |
| | Vysokoškolské vzdělání | 52 | 9,2 | 18 | 16,1 | 15 | 9,9 | 13 | 8,6 | 6 | 4,0 | | |

5.2 Základní charakteristiky souboru týkající se subjektivně hodnoceného zdravotního stavu a využití zdravotních služeb

Tabulka č. 4: Charakteristiky souboru dle subjektivně hodnoceného zdravotního stavu

| Subjektivně hodnocený zdravotní stav | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|--------------------------------------|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Velmi dobrý | 47 | 8,3 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 44 | 29,4 | 1 | 0,7 | < 0,001 |
| Dobrý | 206 | 36,6 | 31 | 28,0 | 70 | 46,4 | 81 | 54,0 | 24 | 16,0 | |
| Mírně zhoršený | 205 | 36,4 | 4 | 3,6 | 74 | 49,0 | 20 | 13,3 | 107 | 71,3 | |
| Špatný | 95 | 16,9 | 68 | 61,0 | 5 | 3,3 | 5 | 3,3 | 17 | 11,3 | |
| Velmi špatný | 10 | 1,8 | 9 | 8,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | |

Tabulka č. 4 popisuje výsledky hodnocení zdravotního stavu dle subjektivní výpovědi pacientů. Z této tabulky vyplývá, že nejvyšší procento pacientů, tedy 36,6 %, popisovalo svůj zdravotní stav jako „dobrý“ a 36,4 % jako „mírně zhoršený“. Další alternativu, „špatný zdravotní stav“, uvedlo pouze 16,9 % seniorů v celkovém souboru, avšak s významně vyšším zastoupením v Brně (61,0 %) oproti ostatním městům. Naopak v Opavě pacienti častěji uváděli „velmi dobrý“ zdravotní stav (29,4 %).

Tabulka č. 5: Charakteristiky sledovaného souboru týkající se hospitalizací pacientů a návštěv pohotovosti v posledním roce

| Využití zdravotních služeb | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|--|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Počet akutních hospitalizací v posledním roce | | | | | | | | | | | |
| 1 | 482 | 85,6 | 111 | 99,1 | 140 | 92,6 | 132 | 88 | 99 | 66,0 | < 0,001 |
| 2 | 59 | 10,5 | 0 | 0,0 | 9 | 6,0 | 10 | 6,7 | 40 | 26,6 | |
| 3 | 17 | 3,0 | 1 | 0,9 | 1 | 0,7 | 5 | 3,3 | 10 | 6,7 | |
| 4 a více | 5 | 0,9 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 3 | 2,0 | 1 | 0,7 | |
| Návštěva pohotovosti v posledním roce | | | | | | | | | | | |
| Ano | 115 | 20,4 | 14 | 12,5 | 69 | 45,7 | 23 | 15,3 | 9 | 6,0 | < 0,001 |
| Ne | 448 | 79,5 | 98 | 87,5 | 82 | 54,3 | 127 | 84,6 | 141 | 94,0 | < 0,001 |

* čísla vyjadřující % v tabulce jsou zaokrouhlena na 1 desetinné místo a jednotlivé kategorie v jedné skupině nemusí dávat dohromady přesně 100 % (s ohledem na zkrácení způsobené zaokrouhlením)

Tabulka č. 6: Charakteristiky sledovaného souboru týkající se návštěv praktických lékařů a počtu ošetřujících lékařů

| Využití zdravotních služeb | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|---|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Počet návštěv praktického lékaře ročně | | | | | | | | | | | |
| 0 – 1 | 148 | 26,1 | 50 | 44,6 | 6 | 3,5 | 92 | 61,3 | 0 | 0,0 | < 0,001 |
| 2 – 4 | 367 | 65,2 | 61 | 54,5 | 144 | 95,7 | 58 | 38,7 | 104 | 69,3 | |
| 5 - 8 | 41 | 7,3 | 1 | 0,9 | 1 | 0,8 | 0 | 0,0 | 39 | 26,0 | |
| 9 - 12 | 6 | 1,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 6 | 4,0 | |
| 13 a více | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | |
| Počet lékařů specialistů | | | | | | | | | | | |
| 0 – 1 | 38 | 6,8 | 0 | 0,0 | 20 | 13,3 | 14 | 9,3 | 4 | 2,7 | < 0,001 |
| 2 - 4 | 302 | 53,6 | 11 | 9,8 | 129 | 85,4 | 51 | 34,0 | 111 | 74,0 | |
| 5 a více | 223 | 39,6 | 101 | 90,2 | 2 | 1,3 | 85 | 56,7 | 35 | 23,3 | |

Tabulky č. 5 a č. 6 představují využití sledovaných zdravotních služeb (zejména akutních hospitalizací a návštěv pohotovostní služby a návštěv u praktických lékařů v uplynulém roce a využití služeb více lékařů). U počtu akutních hospitalizací byla zaznamenána 1 akutní hospitalizace za poslední rok u nejvyššího počtu pacientů, a to u 85,6 % nemocných celkem (od 66,0 % pacientů v Praze po 99,1 % pacientů v Brně). Pacienti s 2 a více akutními hospitalizacemi měli nejvyšší procentuální zastoupení v Praze (34,0 %). Počet návštěv na pohotovosti v posledním roce se v našem souboru pohyboval okolo 20,4 %. Více pacientů (79,5 %) uvedlo, že pohotovost v posledním roce nenavštívili.

Pokud jde o návštěvy ambulantních praktických lékařů, byl zde též statisticky významný rozdíl mezi sledovanými soubory. Nejvyšší počet pacientů v celkovém souboru uvedl 2-4 návštěv u praktického lékaře (N= 367, 65,2 %). Při porovnání souborů bylo zastoupení těchto pacientů vysoké především v Hradci Králové (95,7 %). Nejvyšší počet návštěv u praktických lékařů (5-8) bylo pozorováno v pražském souboru (26,0 %). Počet lékařů specialistů na jednoho pacienta dosahoval nejvyšších hodnot v kategorii 2-4 specialistů na pacienta (53,6 %) a nejvyšší procento pacientů v této kategorii bylo pozorováno v Hradci Králové (85,4 %).

5.2.1 Výskyt nespavosti ve sledovaném souboru

Tabulka č. 7 ukazuje, kolik pacientů z celkového souboru trpělo vybranými poruchami spánku souvisejícími s nespavostí. Jednalo se celkem o 172 pacientů s nespavostí (30,6 %), přičemž v Hradci Králové uvedlo problémy s nespavostí velmi malé procento pacientů (pouze 2,6 % osob, tedy 4 pacienti). Nejvíce seniorů trpělo nespavostí v pražském souboru, a to 64,0 % osob. V pražském souboru se také nacházeli pacienti vyšších věkových skupin (viz tabulka č. 3). Nejvíce pacientů uvádělo problémy s usínáním, a to 69,2 % pacientů. 22,1 % pacientů trpělo častým probouzením se během noci (viz tabulka č. 7).

Tabulka č. 7: Prevalence nespavosti ve sledovaném souboru a její typy

| Výskyt nespavosti | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|---------------------------|----------------|------|-------|------|----------------|------|-------|------|-------|------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | |
| Nespavost v současnosti | 172 | 30,6 | 52 | 46,4 | 4 | 2,6 | 20 | 13,3 | 96 | 64,0 | < 0,001 |
| Typy poruch spánku | | | | | | | | | | | |
| Problém s usínáním | 119 | 69,2 | 18 | 34,6 | 2 | 50,0 | 14 | 70,0 | 85 | 88,5 | < 0,001 |
| Často přerušovaný spánek | 38 | 22,1 | 23 | 44,2 | 2 | 50,0 | 4 | 20,0 | 9 | 9,5 | |
| Předčasné probouzení | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,0 | |
| Jiný typ spánkové poruchy | 6 | 3,5 | 4 | 7,7 | 0 | 0,0 | 1 | 5,0 | 1 | 1,0 | |
| Neuvedeno | 8 | 4,6 | 7 | 13,5 | 0 | 0,0 | 1 | 5,0 | 0 | 0,0 | |

Tabulka č. 8: Prevalence pacientů užívajících hypnosedativa na večer/noc

| Užití hypnosedativ na večer/noc | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|--|----------------|-----|-------|------|----------------|------|-------|------|-------|------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | |
| Pacient v současnosti užívá na večer/noc hypnosedativa a trpí nespavostí | 50 | 8,9 | 20 | 17,8 | 4 | 2,64 | 6 | 4,0 | 24 | 16,0 | < 0,001 |
| Pacient užívá na večer/noc hypnosedativa a netrpí nespavostí | 27 | 4,8 | 14 | 12,5 | 0 | 0,0 | 1 | 0,67 | 7 | 4,7 | 0,033 |

8,9 % pacientů z celkového souboru užívalo na večer či noc hypnosedativa a trpělo poruchami spánku ve smyslu insomnií. 4,8 % pacientů užívalo na večer či noc hypnosedativa, ale poruchy spánku související s nespavostí v osobní anamnéze uvedeny nebyly. Mohlo se jednat i o skupinu nemocných, kde chyběly údaje v osobní anamnéze nebo kteří užívali některé z hypnosedativ v jiné indikaci, např. k léčbě anxiety apod. (viz tabulka č. 8).

5.2.2 Prevalence nejčastějších diagnóz souvisejících s insomniemi

Z tabulky č. 9 vyplývá, že nejvíce zastoupenou diagnózou z psychiatrických onemocnění, které významně souvisejí s výskytem insomnií, byla kognitivní porucha, která se vyskytovala u 34,8 % pacientů (přičemž je nutné zdůraznit, že pacienti s těžkou demencí, tj. neschopní relevantně odpovídat na otázky výzkumníků, nebyli do sledování z důvodu metodiky studie zařazeni. Jedná se tedy o prevalenci, která se zahrnutím těchto nemocných by byla ještě vyšší). Další nejčastější psychiatrickou diagnózou v souboru byla deprese, diagnostikovaná u 24,3 % nemocných. Nejvyšší prevalence pacientů trpících kognitivní poruchou byla popsána v pražském souboru (70,7 %), naopak deprese se vyskytovala méně, a to u 22,7 % pacientů. Nejvíce nemocných s depresí bylo zdokumentováno v brněnském souboru (56,2 %). Úzkostné poruchy mělo v osobní anamnéze uvedeno 15,5 % pacientů, přičemž velmi vysoké procento těchto nemocných bylo zařazeno opět v brněnském souboru (62,5 %) a velmi nízká procenta (od 1,9 % do 6 %) byla nalezena v ostatních souborech. U většiny pacientů byly výše uvedené psychiatrické diagnózy kompenzovány (viz tabulka č. 9).

Tabulka č. 9: Prevalence některých hlavních psychiatrických diagnóz ve sledovaném souboru

| Vybrané psychiatrické diagnózy | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|-----------------------------------|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Deprese v současnosti | 137 | 24,3 | 63 | 56,2 | 20 | 13,2 | 20 | 13,3 | 34 | 22,7 | <0,001 |
| Deprese úspěšně léčená | 119 | 21,1 | 54 | 48,2 | 20 | 13,2 | 18 | 12,0 | 27 | 18,0 | 0,164 |
| Úzkostné poruchy v současnosti | 87 | 15,5 | 70 | 62,5 | 3 | 1,9 | 5 | 3,3 | 9 | 6,0 | <0,001 |
| Úzkostné poruchy úspěšně léčené | 70 | 12,4 | 57 | 50,9 | 3 | 1,9 | 4 | 2,7 | 6 | 4,0 | 0,62 |
| Kognitivní porucha v současnosti | 196 | 34,8 | 59 | 52,7 | 25 | 16,6 | 6 | 4,0 | 106 | 70,7 | <0,001 |
| Kognitivní porucha úspěšně léčená | 159 | 28,2 | 30 | 26,8 | 23 | 15,2 | 4 | 2,7 | 102 | 68,0 | <0,001 |

Onemocnění a zdravotních problémů, které mohou vyvolávat insomnie, je velmi mnoho, i když mezi příčinami v publikovaných studiích dominují ve stáří zejména psychiatrické diagnózy a nekompenzovaná bolest. Cílem této práce nebylo popsat všechna onemocnění jako možné příčiny nespavosti, ani analyzovat statisticky významné asociace mezi těmito onemocněními a výskytem nespavosti. V tabulkách popisovaných v této práci proto uvádíme v základním popisu souboru pouze charakteristiky týkající se hlavních psychiatrických diagnóz (viz tabulka č. 9) a výskytu bolesti ve sledovaném souboru (viz tabulka č. 10).

Tabulka č. 10 uvádí, že bolest byla ve sledovaném souboru také velmi často zastoupenou diagnózou, a to u 59,3 % nemocných (N= 334 pacientů). Nejvíce pacientů s diagnózou bolesti bylo nalezeno v pražském souboru (93,3 %) a nejméně v opavském souboru (28,7 %). Bolest však bývá ve stáří i často poddiagnostikována. U většiny pacientů (76,9 %) se jednalo zpravidla o bolest kompenzovanou.

Podle typů bolesti se vyskytovala v souboru nejčastěji chronická bolest, a to u 55,4 % pacientů, dále akutní bolest u 8,5 % nemocných v celém souboru, přičemž nejvyšší procento pacientů s akutní bolestí bylo popsáno v brněnském souboru (20,5 %).

Tabulka č. 10: Prevalence a kompenzace bolesti ve sledovaném souboru

| Výskyt bolesti v souboru | Celkový Soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|--------------------------|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Bolest v současnosti | 334 | 59,3 | 65 | 58,0 | 86 | 57,0 | 43 | 28,7 | 140 | 93,3 | <0,001 |
| Nekompenzovaná bolest | 19 | 5,7 | 6 | 9,2 | 10 | 11,6 | 3 | 7,0 | 0 | 0,0 | <0,001 |
| Kompenzovaná bolest | 257 | 76,9 | 59 | 90,8 | 20 | 23,3 | 38 | 88,4 | 140 | 100,0 | <0,001 |
| N/A | 58 | 17,4 | 0 | 0,0 | 56 | 65,1 | 2 | 4,7 | 0 | 0,0 | <0,001 |
| Akutní bolest | | | | | | | | | | | |
| Ano | 48 | 8,5 | 23 | 20,5 | 5 | 3,3 | 19 | 12,7 | 1 | 0,7 | <0,001 |
| Ne | 515 | 91,5 | 89 | 79,5 | 146 | 96,7 | 131 | 87,3 | 149 | 99,3 | |
| Chronická bolest | | | | | | | | | | | |
| Ano | 312 | 55,4 | 65 | 58,0 | 83 | 55,0 | 24 | 16,0 | 140 | 93,3 | <0,001 |
| Ne | 251 | 44,6 | 47 | 42,0 | 68 | 45,0 | 126 | 84,0 | 10 | 6,7 | |
| Průlomová bolest | | | | | | | | | | | |
| Ano | 11 | 2,0 | 7 | 6,2 | 0 | 0,0 | 4 | 2,7 | 0 | 0,0 | <0,001 |
| Ne | 552 | 98,0 | 105 | 93,8 | 151 | 100,0 | 146 | 97,3 | 150 | 100,0 | |

5.2.3 Užití farmakoterapie potenciálně rizikové z hlediska navození nebo zhoršení nespavosti

Některé léčivé látky jsou považovány za rizikové u pacientů s nespavostí, neboť mohou problémy související s nespavostí navodit nebo zhoršovat různými mechanismy.

Z rizikových léčiv, která mohou zhoršovat nespavost a jsou často užívaná v terapii kardiovaskulárních onemocnění, byly v našem souboru nejčastěji identifikovány lipofilní beta blokátory (BB), zejména metoprolol. Celkový počet uživatelů BB na večer/ noc byl 8,3 % s nejvyšší prevalencí v brněnském souboru (14,3 %). Jelikož diuretika mohou vyvolat zvýšenou tvorbu moči a častější močení v noci, je jejich podávání preferováno v ranních hodinách či v poledne. V námi sledovaném souboru se vyskytlo podávání diuretik na večer/noc u 16 pacientů (2,8 %), a to zejména v Praze a v Hradci Králové. Z výsledků ale nelze říci, že se jedná o chybné načasování léčiva, musel by být podrobně vyšetřen klinický stav nemocného, zda ke kompenzaci nemoci (např. těžkého srdečního selhání) nebylo podání i ve večerní dávce nutné (83). Výsledky popisuje tabulka č. 11.

Tabulka č. 11: Podávání KVS léčiv schopných navodit nebo zhoršit nespavost

| Léčiva KVS | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | P-hodnota |
|---|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Beta blokátory (BB) | | | | | | | | | | | |
| metoprolol | 126 | 22,4 | 37 | 33 | 23 | 15,2 | 13 | 8,7 | 53 | 35,3 | < 0,001 |
| bisoprolol | 62 | 11,0 | 5 | 4,5 | 34 | 22,5 | 14 | 9,3 | 9 | 6,0 | < 0,001 |
| nebivolol | 11 | 2,0 | 2 | 1,8 | 6 | 4,0 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 0,294 |
| betaxolol | 21 | 3,7 | 2 | 1,8 | 14 | 9,3 | 2 | 1,3 | 3 | 2,0 | 0,002 |
| acebutolol | 4 | 0,7 | 1 | 0,9 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,724 |
| carvedilol | 5 | 0,9 | 1 | 0,9 | 1 | 0,7 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 0,298 |
| atenolol | 4 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 1 | 0,7 | 0,117 |
| Celkový počet uživatelů BB na večer/noc | 47 | 8,3 | 16 | 14,3 | 14 | 9,3 | 7 | 4,7 | 10 | 6,7 | 0,041 |

| | | | | | | | | | | | |
|---|----|-----|----|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---------|
| Počet uživatelů BB na večer/noc, trpící insomnií nebo užívající alespoň 1 hypnotikum | 24 | 4,3 | 11 | 9,8 | 2 | 1,3 | 2 | 1,3 | 9 | 6,0 | < 0,001 |
| Alfa2 – agonisté | | | | | | | | | | | |
| methyldopa | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,016 |
| rilménidin | 12 | 2,1 | 5 | 4,5 | 4 | 2,6 | 1 | 0,7 | 2 | 1,3 | 0,384 |
| moxonidin | 4 | 0,7 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | < 0,001 |
| Celkový počet uživatelů alfa2 – agonistů na večer/noc | 7 | 1,2 | 2 | 1,8 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,667 |
| Počet uživatelů alfa2-agonistů na večer/noc trpící insomnií nebo užívající alespoň 1 hypnotikum | 4 | 0,7 | 2 | 1,8 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,451 |
| Antiarytmika | | | | | | | | | | | |
| amiodaron | 16 | 2,8 | 3 | 2,7 | 6 | 4,0 | 5 | 3,3 | 2 | 1,3 | 0,589 |
| Celkový počet uživatelů antiarytmik na večer/noc | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | N/A |
| Počet uživatelů antiarytmik na večer/noc trpící insomnií nebo užívající alespoň 1 hypnotikum | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | N/A |
| Blokátory kalciových kanálů (BKK) | | | | | | | | | | | |
| diltiazem | 3 | 0,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 0,045 |
| Celkový počet uživatelů BKK na večer/noc | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | N/A |
| Počet uživatelů BKK na večer/noc, trpících insomnií nebo užívajících alespoň 1 hypnotikum | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | N/A |
| Diuretika | | | | | | | | | | | |
| furosemid | 6 | 1,1 | 1 | 0,9 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 0,376 |
| amilorid/ hydrochlorothiazid | 4 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 4 | 2,7 | 0 | 0,0 | 0,724 |
| indapamid | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,732 |
| spironolakton | 4 | 0,7 | 1 | 0,9 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,724 |
| Celkový počet diuretik častovaných na večer/noc | 16 | 2,8 | 2 | 1,8 | 5 | 3,3 | 4 | 2,7 | 5 | 3,3 | 0,943 |
| Počet uživatelů diuretik na večer/noc, trpících insomnií nebo užívajících alespoň 1 hypnotikum | 2 | 0,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 0,181 |

Z CNS léčiv, která mohou také negativně ovlivňovat nespavost, byla nejčastěji v souboru nalezena antidepressiva ze skupiny SSRI (18,9 %). Častým léčivem z této skupiny, které užívalo 36 pacientů, byl escitalopram (6,4 %), a to nejvíce v pražském souboru (8,7 %). Dalšími častými léčivy ze skupiny SSRI byly citalopram a sertralin, rovněž spíše v pražském souboru (10,7 % a 8,7 %). Je však třeba dodat, že jen velmi malé procento pacientů užívalo antidepressiva na večer nebo na noc (2,8 %) nebo na večer a na noc při současném užití jiných hypnosedativ (1,4 %).

Z CNS psychostimulačních léčiv bylo zaznamenáno u některých nemocných i užití piracetamu a vinpocetinu (u 1,8 % pacientů celkem a u 1,2 % při podávání na večer či noc). U uživatelů antiepileptik byly výsledky podobné, 1,1 % pacientů užívalo antiepileptika na večer/noc a pouze 0,7 % pacientů současně trpělo nespavostí nebo užívalo alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc. Z inhibitorů acetylcholinesterázy užívali pacienti nejčastěji donepezil (2,1 % pacientů) a ve všech případech byl indikován večer či na noc (viz tabulka č. 12).

Tabulka č. 12: Podávání CNS léčiv schopných navodit nebo zhoršit nespavost

| Léčiva CNS | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|--|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Nootropika | | | | | | | | | | | |
| piracetam | 8 | 1,4 | 1 | 0,9 | 4 | 2,6 | 1 | 0,7 | 2 | 1,3 | 0,897 |
| vinpocetin | 10 | 1,8 | 2 | 1,8 | 4 | 2,6 | 2 | 1,3 | 2 | 1,3 | 0,897 |
| Celkový počet uživatelů nootropik na večer/noc | 10 | 1,8 | 4 | 3,6 | 1 | 0,7 | 3 | 2,0 | 2 | 1,3 | 0,333 |
| Počet uživatelů nootropik, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 7 | 1,2 | 4 | 3,6 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 0,056 |
| Antidepressiva | | | | | | | | | | | |
| SSRI | | | | | | | | | | | |
| escitalopram | 36 | 6,4 | 4 | 3,6 | 10 | 6,6 | 9 | 6,0 | 13 | 8,7 | 0,436 |
| citalopram | 32 | 5,7 | 10 | 8,9 | 5 | 3,3 | 1 | 0,7 | 16 | 10,7 | 0,001 |

| | | | | | | | | | | | |
|--|----|-----|----|------|---|-----|---|-----|----|-----|-------|
| fluoxetin | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,999 |
| paroxetin | 4 | 0,7 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 0,541 |
| sertralin | 32 | 5,7 | 12 | 10,7 | 4 | 2,6 | 3 | 2,0 | 13 | 8,7 | 0,002 |
| fluvoxamin | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,732 |
| SNRI | | | | | | | | | | | |
| duloxetin | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,999 |
| venlafaxin | 5 | 0,9 | 2 | 1,8 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 0,429 |
| NDRI | | | | | | | | | | | |
| bupropion | 6 | 1,1 | 2 | 1,8 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 0,481 |
| Celkový počet uživatelů antidepresiv na večer/noc | 16 | 2,8 | 1 | 0,9 | 5 | 3,3 | 2 | 1,3 | 8 | 5,3 | 0,115 |
| Počet uživatelů antidepresiv, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 8 | 1,4 | 1 | 0,9 | 1 | 0,7 | 1 | 0,7 | 5 | 3,3 | 0,259 |
| Antiepileptika | | | | | | | | | | | |
| levetiracetam | 5 | 0,9 | 3 | 2,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 0,036 |
| topimarát | 2 | 0,4 | 1 | 0,9 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,026 |
| Celkový počet uživatelů antiepileptik na večer/noc | 6 | 1,1 | 3 | 2,7 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 0,571 |
| Počet uživatelů antiepileptik, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 4 | 0,7 | 3 | 2,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,062 |
| Antiparkinsonika | | | | | | | | | | | |
| selegilin | 1 | 0,2 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,199 |
| levodopa/karbidopa | 16 | 2,8 | 5 | 4,5 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 8 | 5,3 | 0,01 |
| levodopa/karbidopa/entakapon | 2 | 0,4 | 2 | 1,8 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,003 |
| Celkový počet uživatelů antiparkinsonik na večer/noc | 18 | 3,2 | 7 | 6,2 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 8 | 5,3 | 0,003 |
| Počet uživatelů antiparkinsonik, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 12 | 2,1 | 5 | 4,5 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 6 | 4,0 | 0,008 |
| Inhibitory acetylcholinesterázy (iAChE) | | | | | | | | | | | |
| donepezil | 12 | 2,1 | 4 | 3,6 | 4 | 2,6 | 0 | 0,0 | 4 | 2,7 | 0,1 |
| Počet uživatelů donepezilu na večer/noc | 12 | 2,1 | 4 | 3,6 | 4 | 2,6 | 0 | 0,0 | 4 | 2,7 | 0,027 |
| Počet uživatelů donepezilu, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 10 | 1,8 | 5 | 4,5 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 4 | 2,7 | 0,018 |

Z léků podávaných v terapii respiračních onemocnění bylo v souboru nejčastěji popsáno podávání teofylínu, a to ve 26 případech (4,6 %). Pouze 3,7 % pacientů užívalo léčivo na večer/noc a 1,8 % seniorů užívajících teofylín patřilo mezi nemocné s diagnostikovanou insomnií nebo užívalo jiná sedativní a hypnotická léčiva na noc. V tabulce č. 12 je popsáno i užívání systémových glukokortikoidů, ale pouze 2 pacienti (0,4 %) z celého souboru užívali tato léčiva na večer/ noc.

Tabulka č. 13: Podávání léčiv k léčbě respiračních onemocnění schopných navodit nebo zhoršit nespavost

| Léčiva RS | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|--|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Metylchantiny | | | | | | | | | | | |
| teofylín | 26 | 4,6 | 14 | 12,5 | 2 | 1,3 | 4 | 2,7 | 6 | 4,0 | < 0,001 |
| Počet uživatelů teofylínu na večer/noc | 21 | 3,7 | 12 | 10,7 | 2 | 1,3 | 4 | 2,7 | 3 | 2,0 | < 0,001 |
| Počet uživatelů teofylínu, trpících insomnií anebo užívající alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 10 | 1,8 | 8 | 7,1 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 1 | 0,7 | 0,001 |
| Systémové glukokortikoidy | | | | | | | | | | | |
| prednison | 6 | 1,1 | 1 | 0,9 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 2 | 1,3 | 0,999 |
| methylprednisolon | 6 | 1,1 | 1 | 0,9 | 1 | 0,7 | 4 | 2,7 | 0 | 0,0 | 0,137 |
| Celkový počet uživatelů glukokortikoidů večer nebo na noc | 2 | 0,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 0,181 |
| Počet uživatelů glukokortikoidů, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | NA |

Z dalších léčiv schopných navodit nespavost a podávaných u pacientů na večer či na noc byla identifikována zejména myorelaxancia a genitourinární spasmolytika (viz tabulka č. 14). Ve večerních hodinách nebo na noc byl užíván u malého počtu pacientů baklofen, a to ve 2 případech (0,4 %). Genitourinární spasmolytika, jako je například solifenacin, byla použita u 12 pacientů na večer/noc (2,1 %), přičemž současně diagnóza nespavosti nebo užití hypnosedativ na večer/noc bylo potvrzeno u 5 pacientů (0,9 %).

Tabulka č. 14: **Podávání léčiv muskuloskeletárního systému schopných navodit nebo zhoršit nespavost**

| Léčiva muskuloskeletárního Systému | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p- hodnota |
|--|-------------------|-------|------|-------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Myorelaxancia | | | | | | | | | | | |
| baklofen | 4 | 0,7 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,541 |
| Počet uživatelů baklofenu na večer/noc | 2 | 0,4 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,465 |
| Počet uživatelů baklofenu, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 2 | 0,4 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,465 |
| Genitourinární anticholinergika | | | | | | | | | | | |
| solifenacin | 12 | 2,1 | 1 | 0,9 | 3 | 2,0 | 3 | 2,0 | 5 | 3,3 | 0,617 |
| darifenacin | 3 | 0,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 0,4 |
| tropium | 9 | 1,6 | 2 | 1,8 | 3 | 2,0 | 2 | 1,3 | 2 | 1,3 | 0,999 |
| Počet uživatelů genitourinárních anticholinergik na večer/noc | 15 | 2,7 | 4 | 3,6 | 3 | 2,0 | 3 | 2,0 | 5 | 3,3 | 0,781 |
| Počet uživatelů genitourinárních anticholinergik, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 5 | 0,9 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 3 | 2,0 | 0,258 |

5.2.4 Užívaná hypnosedativa v hodnoceném souboru

Nejvíce pacientů užívalo ze sedativní/hypnotické léčby benzodiazepiny (BZD), a to nejčastěji oxazepam (5,2 % pacientů). Dalším BZD často užívaným v souboru byl alprazolam, u 4,6 % pacientů. Celkový počet pacientů užívající BZD byl 14,4 % a nejvíce uživatelů těchto léčiv bylo popsáno v brněnském souboru (32,1 %).

Z-drugs byla druhou nejčastěji užívanou lékovou skupinou. V celém souboru byl nejčastěji užíván zolpidem, a to u 6,6 % pacientů, zopiclon (0,9 %) a eszopiklon (0,7 %). Největší počet pacientů užívajících zolpidem byl zdokumentován v Praze (13,3 %). Celkový počet uživatelů Z-drugs byl 8,2 % případů v celém souboru. Z pacientů, kteří trpěli nespavostí a/nebo užívali alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc bylo uživatelů Z-drug 3,4 %.

Z dalších hypnosedativ, která se někdy také používají pro léčbu poruch spánku, byla hojně zastoupena ve sledovaném souboru zejména antipsychotika, a to u 19,2 % pacientů. Nejčastěji užívaným léčivem byl melperon (7,0 %), a to zejména v pražském souboru (14,0 %). Hodnoty statisticky významně lišily mezi sledovanými soubory. Nejvyšší prevalence užití byla pozorována v Praze (37,3 %) a v Brně (31,2 %).

V neposlední řadě pacienti na večer či na noc užívali i antidepressiva se sedativním účinkem (27,4 %), a to zejména trazodon (4,1 %) a mirtazapin (4,3 %). U H₁-antihistaminik se v souboru vyskytli ojedinělí uživatelé, kde byl podáván bisulepin nebo promethazin na večer/na noc. Častěji byl podáván bisulepin, i když pro hypnotickou indikaci není schválen. Jednalo se o 5 případů pacientů (0,9 %). Výsledky shrnuje tabulka č. 15.

Tabulka č. 15: Užívaná hypnosedativa ve sledovaném souboru

| Hypnosedativa | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|--|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Z-drugs | | | | | | | | | | | |
| zolpidem | 37 | 6,6 | 12 | 10,7 | 5 | 3,3 | 0 | 0,0 | 20 | 13,3 | < 0,001 |
| zopiclon | 5 | 0,9 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 4 | 2,7 | < 0,001 |
| eszopiklon | 4 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 4 | 2,6 | 0 | 0,0 | < 0,001 |
| Celkový počet uživatelů Z-drugs | 46 | 8,2 | 12 | 10,7 | 6 | 4,0 | 4 | 2,7 | 24 | 16,0 | < 0,001 |
| Počet uživatelů Z-drugs, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 19 | 3,4 | 4 | 3,6 | 2 | 1,3 | 3 | 2,0 | 10 | 6,7 | 0,061 |
| Benzodiazepiny (BZD) | | | | | | | | | | | |
| Krátkodobě působící BZD: | | | | | | | | | | | |
| midazolam | 1 | 0,2 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,199 |
| Středně dlouze působící BZD: | | | | | | | | | | | |
| oxazepam | 29 | 5,2 | 18 | 16,1 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 10 | 6,7 | 0,061 |
| alprazolam | 26 | 4,6 | 6 | 5,4 | 1 | 0,7 | 6 | 4,0 | 13 | 8,7 | 0,005 |
| bromazepam | 6 | 1,1 | 3 | 2,7 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 0,189 |
| Dlouze působící BZD: | | | | | | | | | | | |
| diazepam | 6 | 1,1 | 3 | 2,7 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 0,03 |
| Celkový počet uživatelů BZD | 81 | 14,4 | 36 | 32,1 | 8 | 5,3 | 9 | 6,0 | 28 | 18,7 | < 0,001 |
| Počet uživatelů BZD na večer/noc | 43 | 7,6 | 19 | 17,0 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 21 | 14,0 | < 0,001 |
| Počet uživatelů BZD, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 19 | 3,4 | 3 | 2,7 | 0 | 0,0 | 2 | 1,3 | 14 | 9,3 | < 0,001 |
| Antidepresiva (AD) se sedativním účinkem | | | | | | | | | | | |
| trazodon | 23 | 4,1 | 7 | 6,2 | 8 | 5,3 | 0 | 0,0 | 8 | 5,3 | 0,006 |
| mirtazapin | 24 | 4,3 | 12 | 10,7 | 2 | 1,3 | 4 | 2,7 | 6 | 4,0 | 0,003 |

| | | | | | | | | | | | |
|--|-----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|---------|
| amitriptylin | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,732 |
| Celkový počet uživatelů AD | 154 | 27,4 | 44 | 39,3 | 29 | 19,2 | 25 | 16,7 | 56 | 37,3 | < 0,001 |
| Počet uživatelů AD na večer/noc | 52 | 9,2 | 20 | 17,9 | 11 | 7,3 | 6 | 4,0 | 15 | 10,0 | 0,002 |
| Počet uživatelů AD trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 7 | 1,2 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 6 | 4,0 | < 0,001 |
| Antipsychotika (AP) | | | | | | | | | | | |
| tiaprid | 37 | 6,6 | 13 | 11,6 | 3 | 2,0 | 3 | 2,0 | 18 | 12,0 | < 0,001 |
| melperon | 40 | 7,0 | 15 | 13,4 | 0 | 0,0 | 4 | 2,7 | 21 | 14,0 | < 0,001 |
| quetiapin | 28 | 5,0 | 11 | 9,8 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 16 | 10,7 | < 0,001 |
| olanzapin | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,732 |
| risperidon | 1 | 0,2 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,199 |
| haloperidol | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,732 |
| Celkový počet uživatelů AP | 108 | 19,2 | 35 | 31,2 | 6 | 4,0 | 11 | 7,3 | 56 | 37,3 | < 0,001 |
| Počet uživatelů AP na večer/noc | 100 | 17,8 | 35 | 31,2 | 3 | 2,0 | 3 | 2,0 | 18 | 12,0 | < 0,001 |
| Počet uživatelů AP, trpících insomnií anebo užívajících alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 7 | 1,24 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 4 | 0,7 | 2 | 0,3 | 0,023 |
| H1-antihistaminika | | | | | | | | | | | |
| Bisulepin | 5 | 0,9 | 2 | 1,8 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 2 | 1,3 | 0,384 |
| promethazin | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,732 |
| Celkový počet uživatelů H1 – antihistaminik | 26 | 4,6 | 10 | 8,9 | 4 | 2,6 | 5 | 3,3 | 7 | 4,7 | 0,12 |
| Počet uživatelů H1 – antihistaminik na večer/noc | 12 | 2,1 | 6 | 5,4 | 1 | 0,7 | 2 | 1,3 | 3 | 2,0 | 0,089 |
| Počet uživatelů H1-antihistaminik, trpících insomnií anebo užívající alespoň 1 hypnosedativum na večer/noc | 1 | 0,17 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,525 |

5.2.5 Potenciálně nevhodná léčiva a lékové postupy v terapii nespavosti

Postupy potenciálně nevhodné ve stáří při indikaci hypnotik byly ve sledovaném souboru posuzovány s využitím explicitních kritérií, především Beersových kritérií a EU-(7) kritérií potenciálně nevhodných léčiv (81), ale i s pomocí dalších kritérií stanovených dle metodiky v diplomové práci A. Zelinkové (viz Metodika práce). Tabulka č. 16 shrnuje potenciálně nevhodné postupy týkající se užití potenciálně nevhodné jednotlivé nebo denní dávky u léčiv užívaných v terapii nespavostí u geriatrických nemocných.

Dávku zolpidemu vyšší než 5 mg denně, která je považována za potenciálně nevhodnou a měla by být screeningově kontrolována, užívalo v našem souboru 5,3 % pacientů, a to nejvíce v pražském souboru (10,7 %). V opavském souboru tuto dávku neměl předepsanou ani jeden pacient. Z celkového počtu uživatelů Z-drugs (N=46), užívalo 73,9 % pacientů vyšší dávkování. 43 pacientů (7,6 %) z celkového souboru užívalo BZD na večer či noc a 15 (2,7 %) mělo předepsáno vyšší než doporučené geriatrické dávky (nejvíce těchto nemocných bylo identifikováno v opavském souboru). Z antidepresiv byl nejčastěji ve vyšších než geriatrických dávkách užíván trazodon (1,8 %), a to nejvíce v brněnském souboru (3,6 %). Celkově se u antidepresiv jednalo pouze o 2 % pacientů, kterým byla podávána vyšší než geriatrická dávka. Nejnižší % uživatelů negeriatrických dávek bylo zjištěno při podávání antipsychotik. Ze 108 pacientů užívajících antipsychotika (19,2 % z celkového souboru) měli vyšší než geriatrické dávky předepsáni pouze 4 pacienti (0,7 % z celkového souboru).

Tabulka č. 16: **Potenciálně nevhodné lékové postupy ve stáří týkající se užití negeriatrických dávek při užití hypnosedativ**

| Dávky hypnosedativ | Celkový Soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|--|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Z-drugs | | | | | | | | | | | |
| zolpidem >5mg/d | 30 | 5,3 | 9 | 8,0 | 5 | 3,3 | 0 | 0,0 | 16 | 10,7 | <0,001 |
| zopiklon >3,75mg/d | 4 | 0,7 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 0,217 |
| Celkový počet pacientů užívajících Z-drugs ve vyšších než geriatrických dávkách na večer/noc | 34 | 6,0 | 9 | 8,0 | 6 | 4,0 | 0 | 0,0 | 19 | 12,7 | <0,001 |
| BZD | | | | | | | | | | | |
| diazepam >7,5mg/d | 4 | 0,7 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 0,071 |
| alprazolam >0,75mg/d | 11 | 2,0 | 2 | 1,8 | 0 | 0,0 | 6 | 4,0 | 3 | 2,0 | 0,074 |
| bromazepam >4,5mg/d | 1 | 0,2 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,199 |
| Počet pacientů užívajících BZD ve vyšších než geriatrických dávkách na večer/noc | 15 | 2,7 | 4 | 3,6 | 0 | 0,0 | 8 | 5,3 | 3 | 2,0 | 0,014 |
| Antidepresiva | | | | | | | | | | | |
| trazodon >100mg/d | 10 | 1,8 | 4 | 3,6 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 4 | 2,7 | 0,08 |
| mirtazapin >45mg/d | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,731 |
| Celkový počet pacientů užívajících AD ve vyšších než geriatrických dávkách | 11 | 2,0 | 4 | 3,6 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 5 | 3,3 | 0,06 |

| | | | | | | | | | | | |
|---|----|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|-------|
| Počet pacientů užívajících AD ve vyšších než geriatrických dávkách na večer/noc | 10 | 1,8 | 3 | 2,7 | 2 | 1,3 | 0 | 0,0 | 5 | 3,3 | 0,094 |
| Antipsychotika | | | | | | | | | | | |
| tiaprid >300mg/d | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,732 |
| melperon >50mg na noc | 1 | 0,2 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,2 |
| quetiapin >400mg/d | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,732 |
| olanzapin >10mg/d | 1 | 0,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,732 |
| Celkový počet pacientů užívajících AP ve vyšších než geriatrických dávkách | 4 | 0,7 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 0,071 |
| Počet pacientů užívajících AP ve vyšších než geriatrických dávkách an večer/noc | 4 | 0,7 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 0,071 |

*u těchto lékových postupů byly identifikovány nulové hodnoty jak v celkovém souboru, tak v jednotlivých souborech, proto nejsou v tabulce prezentovány: midazolam >7,5mg/d; oxazepam >30mg/d; tofisopam >150mg/d; medazepam >15 mg/d; melperon >400mg/d; haloperidol >2 mg p. d. a >5mg/d

V tabulce č. 17 jsou dále uvedena potenciálně nevhodné lékové postupy týkající se rizikové délky terapie při podávání léčiv se sedativně-hypnotickým působením. Expertní explicitní kritéria potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří uvádějí jako potenciálně nevhodnou délku terapie podávání více jak měsíc při užití Z-drugs. V našem souboru užívalo v této délce Z-drugs 46 pacientů, tedy 8,2 % z celkového souboru a 100 % pacientů, kteří trpěli nespavostí a užívali Z-drugs. U benzodiazepinů, které byly v celém souboru nejčastěji užívané, bylo popsáno 11 % pacientů, kteří užívali léčivo na večer/noc déle jak 4 týdny a 5,3 % pacientů, kteří užívají BZD 3 roky a déle.

U 50 pacientů (8,9 %) bylo ve farmakoterapii zjištěno užití BZD déle jak 4 týdny a k tomu užívali současně jiné hypnosedativum na noc. Nejčastěji se jednalo o nemocné v brněnském a pražském souboru. V hradeckém souboru nebyl nalezen žádný pacient s touto kombinací.

Antidepresiva se sedativním účinkem užívalo 21 pacientů (3,7 %) více než 3 roky, a to nejčastěji v brněnském souboru (16,1 %), zatímco v hradeckém a opavském souboru nebyl popsán žádný takový pacient. Antipsychotika užívalo více jak 6 měsíců 17,0 % nemocných a déle než 3 roky 11,0 % pacientů. Zde ale užití léků nemuselo být indikováno pouze na spánkové poruchy, ale i na psychotické nebo úzkostné poruchy. Tiaprid, nejčastěji indikovaný na noční delirantní stavy, užívalo déle jak 2 měsíce na večer/noc 6,2 % (N=35) pacientů (nejčastěji z pražského souboru- 12,0 % uživatelů). U H1- antihistaminik byly popsány pouze 2 pacienti (0,4 %), kteří užívali tato léčiva více než 1 měsíc na večer či noc. V obou případech tito pacienti užívali ještě další hypnosedativa na večer či noc. Jednalo se o nemocné z brněnského a pražského souboru.

Tabulka č. 17: **Potenciálně nevhodné užití hypnosedativ s ohledem na délku podání léčiv ve sledovaném souboru**

| Potenciálně nevhodná délka podávání hypnosedativ | Celkový soubor | | Brno | | Hradec Králové | | Opava | | Praha | | p-hodnota |
|---|----------------|-------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | 563 | 100,0 | 112 | 100,0 | 151 | 100,0 | 150 | 100,0 | 150 | 100,0 | |
| Z-drugs | | | | | | | | | | | |
| Délka podávání Z-drugs > 1 měsíc | 46 | 8,2 | 12 | 11,0 | 6 | 4,0 | 4 | 2,7 | 24 | 16,0 | <0,001 |
| zolpidem | 37 | 6,6 | 12 | 11,0 | 5 | 3,3 | 0 | 0,0 | 20 | 13,0 | <0,001 |
| zopiklon | 5 | 0,9 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 4 | 2,7 | 0,068 |
| Počet pacientů užívajících Z- drugs déle jak 4 týdny na večer/noc a současně i jiná hypnosedativa | 16 | 2,8 | 6 | 5,4 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 9 | 6,0 | 0,001 |
| Benzodiazepiny (BZD) | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|----|------|----|------|---|-----|---|-----|----|------|--------|
| Délka podávání BZD > 1 měsíc | 81 | 14,0 | 36 | 32,0 | 8 | 5,3 | 9 | 6,0 | 28 | 19,0 | <0,001 |
| Délka podávání BZD > 1 měsíc na večer/noc | 64 | 11,0 | 29 | 26,0 | 3 | 2,0 | 8 | 5,3 | 24 | 16,0 | <0,001 |
| Počet pacientů užívajících BZD déle jak 4 týdny na večer/noc a současně jiná hypnosedativa | 50 | 8,9 | 23 | 21,0 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | 24 | 16,0 | <0,001 |
| Antidepresiva (AD) | | | | | | | | | | | |
| Délka podávání AD se sedativním účinkem ≥ 6 měsíců na večer/noc | 41 | 7,3 | 19 | 17,0 | 4 | 2,6 | 3 | 2,0 | 15 | 10,0 | <0,001 |
| Délka podávání AD se sedativním účinkem ≥ 1 rok na večer/noc | 38 | 6,7 | 18 | 16,0 | 2 | 1,3 | 3 | 2,0 | 15 | 10,0 | <0,001 |
| Délka podávání AD se sedativním účinkem ≥ 3 roky na večer/noc | 21 | 3,7 | 18 | 16,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 3 | 2,0 | <0,001 |
| Počet pacientů užívajících AD se sedativním účinkem ≥ 6 měs. a současně jiná hypnosedativa | 23 | 4,1 | 14 | 13,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 8 | 5,3 | <0,001 |
| Antipsychotika (AP) | | | | | | | | | | | |
| Délka podávání AP ≥ 6 měsíců na večer/noc | 95 | 17,0 | 34 | 30,0 | 3 | 2,0 | 6 | 4,0 | 52 | 35,0 | <0,001 |
| Počet pacientů užívajících AP ≥ 6 měs. na večer/noc a současně jiná hypnosedativa | 40 | 7,1 | 18 | 16,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 21 | 14,0 | <0,001 |
| Délka podávání tiapridu > 2 měsíce | 39 | 6,9 | 12 | 12,0 | 3 | 2,0 | 1 | 0,7 | 22 | 15,0 | <0,001 |
| Délka podávání tiapridu > 2 měsíce na večer/noc | 35 | 6,2 | 13 | 12,0 | 3 | 2,0 | 1 | 0,7 | 18 | 12,0 | <0,001 |
| H1- antihistaminika | | | | | | | | | | | |
| Délka podávání H ₁ -antihistaminik > 1 měsíc na večer/noc | 2 | 0,4 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,465 |
| Počet pacientů užívajících antihistaminika > 1 měsíc na večer/noc a současně jiná hypnosedativa | 2 | 0,4 | 1 | 0,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,465 |

6 Diskuze

Tato diplomová práce se věnovala zhodnocení výskytu nespavosti a užití hypnosedativ, předepisování léčiv zhoršujících insomnie a předepisování lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří ve skupině hypnosedativ u seniorů v ambulantní péči v několika zdravotnických zařízeních v ČR. V hlavních výsledcích se zaměřovala zejména na screeningové zhodnocení racionality podávání hypnosedativ s využitím doporučení explicitních kritérií kritérií potenciálně nevhodných ve stáří, popř. dalších doporučení geriatrických studií, týkajících se potenciálně nevhodné dávky a potenciálně nevhodné délky užití hypnosedativ. K analýze byla použita zejména Beersova explicitní expertní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří a EU-(7) expertní explicitní kritéria, i doplňující informace z geriatrických doporučení dle metodiky diplomové práce A. Zelinkové obhajované v roce 2019 na Katedře sociální a klinické farmacie FaF UK (školitelka Doc. PharmDr. D. Fialová, Ph.D.).

Zdrojem dat pro tuto diplomovou práci byla ambulantní data z ČR z projektu EUROAGEISM H2020, který aktuálně probíhá v České republice a v dalších 9 zemích (Estonsku, Srbsku, Chorvatsku, Bulharsku, Turecku, Španělsku, Belgii, Indii a Etiopii). Tento projekt sleduje racionalitu farmakoterapie geriatrických nemocných ve věku 65 let a více (s výjimkou pacientů v terminální péči, nemocných neschopných komunikace s výzkumníky nebo neschopných samostatně udělit informovaný souhlas). Data pro projekt EUROAGEISM H2020 jsou sbírána v komunitní, ambulantní i akutní péči (2017-2021). Diplomová práce pro svůj záměr využila data sebraná v ambulantní praxi ve 4 městech - v Brně, Hradci Králové, Opavě a v Praze v období od listopadu 2019 do března 2020. Jednalo se o geriatrické ambulance nebo ambulance praktických lékařů, které se účastnily tohoto projektu. Do analýzy bylo zapojeno 563 pacientů ve věku 65 let a více, kteří ve sledovaném období navštívili ambulance a udělili souhlas s účastí ve studii.

Ženy představovaly 78,9 % vyšetřených pacientů, muži 21,1 %. Nejvíce zastoupenou věkovou skupinou byli pacienti ve věku 85- 94 let (42,8 %). Svě zdraví pacienti subjektivně hodnotili převážně jako dobré (36,6 %) nebo mírně zhoršené (36,4 %). 14,4 % pacientů ze sledovaného souboru prodělalo 2 a více hospitalizací ročně, 73,8 % pacientů navštívilo svého ambulantního lékaře 2 a více krát za rok a 93,2 % nemocných navštěvovalo 2 a více dalších lékařů-specialistů.

V celkovém souboru trpělo nespavostí 30,6 % pacientů, přičemž nejvyšší zastoupení těchto pacientů bylo v pražském souboru (64,0 %). Publikované studie uvádějí, že se prevalence nespavosti u geriatrických nemocných pohybuje mezi 30 % - 48 % (84, 85). U hospitalizovaných pacientů nebo u pacientů, kteří jsou umístěni v léčebnách pro dlouhodobě nemocné (LDN), bývají prevalence insomnií ještě vyšší (až 70,0 %) (86). V hradeckém souboru trpělo nespavostí velmi malé procento pacientů, méně než 3 %, což je výjimečné zjištění. V celkovém souboru se u pacientů s nespavostí nebo užívající hypnotika ve večerní nebo noční dávce jednalo zejména o ženy - v 84,5 % případů, což jsou nálezy odpovídající i zahraničním studiím. Např. ve studii Doi Y. a kol. trpěly ženy nespavostí 1,6krát častěji než muži (87). Řada studií současně potvrzuje, že s rostoucím věkem jsou problémy s nespavostí častější, jak v důsledku fyziologických změn provázejících stárnutí, tak v důsledku častějšího výskytu komorbidit a jiných rizikových faktorů (88, 89), např. socioekonomických faktorů, kvality života pacienta, ale i lékové anamnézy, např. užití rizikových léčiv, která mohou problémy s nespavostí navodit nebo zhoršovat (90).

Podle studií trpí insomniemi (ať již problematickým usínáním, časným probouzením nad ránem nebo častým probouzením během noci) přibližně 24-34 % pacientů (91), což odpovídalo i výsledkům naší studie (v našem celkovém souboru se jednalo o 30,6 % pacientů). Nejčastějším typem insomnií byly poruchy usínání, kterými trpělo 69,2 % pacientů s nespavostí. Významné rozdíly v celkové prevalenci byly zaznamenány mezi jednotlivými centry, kdy v Hradci Králové bylo identifikováno 2,6 % pacientů s nespavostí a v Praze až 64 % pacientů. Prevalence v Praze mohly být vyšší i v důsledku toho, že bylo v tomto souboru zastoupeno více seniorů ve věkové skupině 95 let a více (15,3 %). Některé studie poukazují i na skutečnost, že prevalence nespavosti bývají podhodnocené, jelikož insomnie často nebývají správně diagnostikovány nebo nejsou považovány za diagnózu (92).

Dle námi získaných údajů 24 % pacientů s insomnií bylo léčeno farmakoterapií a pouze 0,5 % bylo léčeno nefarmakologickými postupy. Americká studie autora Siebern A. a kol. uvádí, že nefarmakologická léčba, zejména kognitivně behaviorální terapie, má ze 70-80 % pozitivní vliv v terapii poruch spánku (93). Je však známou skutečností, že nefarmakologické lékové postupy bývají podužívány (94). V naší studii bylo identifikováno 4,8 % pacientů, kteří neměli diagnostikovanou poruchu spánku, ale přesto užívali hypnosedativa na večer či na noc. Podle analýzy se mohlo jednat o pacienty, kteří trpí jinou diagnózou, jako je například deprese nebo úzkostná porucha nebo o nemocné, kde insomnie nebyla uvedena v osobní anamnéze a nebyla upřesněna ani pacienty samotnými při rozhovoru s výzkumníky.

Výskyt insomnií významně souvisí s prevalencí jiných diagnóz častých ve vyšším věku. Mezi diagnózy, které jsou nejčastěji považovány za příčiny nespavosti, patří zejména psychiatrické poruchy a bolest. Bolestí v našem souboru trpělo 59,3 % pacientů (z toho 93,3 % v pražském souboru, kde ale byla u všech pacientů bolest kompenzovaná) a nejčastěji byla v souboru popisována chronická bolest (55,4 %), která dle publikovaných studií může při nedostatečné kompenzaci zejména zhoršovat nebo navodit insomnie (95). Ze zahraničních studií vyplývá, že u geriatrických pacientů bývá prevalence jakékoliv bolesti zpravidla vyšší než 50 %, což odpovídá i našim zjištěním (96). Psychiatrické diagnózy patří také k častým příčinám insomnií. V našem souboru se nejčastěji z psychiatrických diagnóz vyskytovaly kognitivní poruchy, deprese a úzkostné poruchy, což odpovídá i jiným studiím, které považují tyto diagnózy za nejčastější komorbidity insomnií. (97). V našem souboru byla kognitivní porucha přítomná u 34,8 % geriatrických nemocných a deprese u 24,3 %. Např. u ambulantních pacientů s Alzheimerovou nemocí prokázala studie Morana M. a kol., že se poruchy spánku vyskytovaly u 25-35 % pacientů (98). Také studie, kterou prováděl Taylor, D. a kol. poukazuje na skutečnost, že pacienti, kteří trpí depresivní poruchou, trpí insomniemi ve více jak 20,0 % případů (99). K častějšímu výskytu nespavostí ale mohou přispívat i neurologické diagnózy, např. Parkinsonova choroba, epilepsie, bolesti hlavy, migréna, tinnitus, syndrom neklidných nohou nebo schizofrenie. Hodnocení těchto méně častých diagnóz nebylo předmětem našich analýz (např. Parkinsonovou chorobou trpělo v našem souboru pouze 3,6 % pacientů a bolestmi hlavy pouze 2,7 % pacientů). Pacientů s alespoň jednou neurologickou

diagnózou a s diagnostikovanou insomnií bylo v našem souboru pouze 7,1 %, což odpovídá zahraniční studii, kde byla zjištěna prevalence 7,3 % u neurologických poruch u pacientů s chronickou nespavostí (100). K dalším diagnózám, které nebyly cíleně hodnoceny a mohou přispívat k insomniím, patří např. i benigní hyperplazie prostaty, močové inkontinence, synkopální stavy, těžká stadia respiračních onemocnění, infekční onemocnění atd.

Některá léčiva mohou také významně zhoršovat/ navozovat insomnie (101). Z námi sledovaných „rizikových léčiv“ byly ve sledovaném souboru nejčastěji užívány lipofilní beta-blokátory (zpravidla metoprolol), a to v dávce navečer či na noc u 8,3 % pacientů. 4,3 % uživatelů BB současně trpělo poruchou spánku a/nebo užívali alespoň 1 hypnosedativum navečer či na noc. Z léčiv CNS, která mohou potencovat insomnie, byla častěji užívána antidepressiva ze skupiny SSRI, a to u 18,9 % pacientů, ale pouze u 2,8 % byla různá psychostimulační antidepressiva užívána na večer či na noc. Mezi dalšími „rizikovými léčivy“ ve sledovaném souboru byl zjištěn zejména piracetam a vinpocetin u 1,8 % pacientů, a to v chybném podávání na večer či noc. Nevhodně podávaná nootropika ve stáří mohou navodit u seniorů i delirantní stavy, poruchy učení a paměti, mohou vyvolat též psychické napětí a poruchy spánku (102).

V našem souboru jsme analyzovali také, zda a která hypnosedativa jsou podávána na večer či na noc a v jakých dávkovacích schématech a v jaké délce podávání. Z klasických hypnotik pacienti nejčastěji užívali Z-drugs, které byly předepsány u 8,2 % nemocných. Podle studií je podstatné užití Z-drugs přímo před spaním, protože působí rychle a zpravidla v délce až 5 hodin u zolpidemu a přibližně 7 hodin u zopiklonu (103, 104, 105). U zopiklonu se ukázalo, že někteří pacienti mohou pociťovat při podávání tohoto léčiva železitou pachut' v ústech (106). V našem souboru převažovala preskripce zolpidemu (6,6 %) nad zopiklonem (0,9 %). Obě léčiva však při dlouhodobém podávání mohou navodit lékovou závislost, proto obě jsou potenciálně nevhodná u starších nemocných, zejména ve vyšších dávkách a při dlouhodobém podávání.

Z dalších hypnosedativ užívaných na večer či noc byly ve sledovaném souboru nejčastěji podávány benzodiazepiny u 7,6 % uživatelů. Studie prokazují, že krátkodobé BZD mohou vyvolávat noční probouzení a neschopnost usnout v druhé polovině noci (107). Dlouhodobé BZD na noc jsou zase nevhodné pro přetrvávající denní sedace, pády, vyšší riziko kognitivních dysfunkcí a častou lékovou závislost ve stáří, která je rizikem při podávání všech typů BZD. Podle doporučení Americké geriatrické společnosti i Beersových kritérií by hypnotická indikace benzodiazepinů měla být ve stáří již opuštěna a lékem volby by měly být vždy Z-drugs a v případě delšího užití alternativní hypnotika (108).

V našem souboru byly užívány z této skupiny alternativních (zpravidla „off-label“) hypnotik spíše antipsychotika na večer a na noc (17,8 % uživatelů v celkovém souboru). Častěji tato léčiva byla indikována v Brně (31,2 %) a v Praze (12,0 %) a nejčastěji užívaným antipsychotikem byl melperon (7,0 % případů). Ze skupiny sedativních antidepresiv užívalo 9,2 % pacientů v celkovém souboru tato léčiva na večer/noc (s nejvyšší prevalencí v brněnském souboru, a to více než 17 %), nejčastěji předepisovaným léčivem byl mirtazapin (4,3 %). Podle studie by se měl mirtazapin u starších osob dávkovat s ohledem na jiné komorbidity a další podávaná léčiva opatrně, jelikož díky svému působení na H1-receptorech může způsobovat ranní malátnost a vyšší ospalost během dne (109, 110). Velmi málo byla ve večerních a nočních hodinách předepisována H1-antihistamika (nejčastěji bisulepin a promethazin), a to pouze u 4,6 % pacientů. Častěji byl užíván bisulepin, který na rozdíl od promethazinu indikaci nespavosti v SPC uvedenou nemá (78).

Pro hodnocení podávání hypnosedativ v negeriatrických dávkách nebo v negeriatrické délce užití byla užitá zejména explicitní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, především EU (7)-PIM kritéria a Beersova kritéria z roku 2019. 73,9 % uživatelů Z-drugs užívalo vyšší než geriatrické dávky, a to zejména zopidem ve vyšších dávkách než 5 mg. Podle zahraničních studií je v těchto vyšších dávkách předepisován velmi často právě zolpidem (111, 112). Také v jiné studii více jak 65 % uživatelů Z-drugs mělo předepsanou potenciálně nevhodnou dávku léčiva, což odpovídalo našim zjištěním (113).

Na rozdíl od Z-drugs mělo pouze 2,7 % seniorů užívajících BZD na večer či noc předepsanou vyšší než geriatrickou dávku. Podle zahraničních studií právě BZD patří mezi léčiva, která bývají často u starších pacientů předepisována nevhodně (114). V našem souboru se jednalo především o alprazolam v denní dávce vyšší než 0,75 mg, a to především v opavském souboru (4 %).

Antidepresiva byla ve vyšších než geriatrických dávkách předepisována pouze u 1,8 % pacientů trpící nespavostí. Jednalo se nejčastěji o trazodon v dávce vyšší než 100 mg na den v Brně (3,6 %) a v Praze (2,7 %) - na rozdíl od opavského souboru, kde nevhodné dávky antidepresiv nebyly předepisovány. Podle studií není časté předepisování vyšších než geriatrických dávek u antipsychotik, což se potvrdilo i v našem souboru (115, 116). U antipsychotik pouze 4 pacienti (0,7 % z celkového souboru) měli předepsanou vyšší než geriatrickou dávku těchto léčiv.

Při analýzách nevhodné délky podávání hypnotik se obecně jako maximální délka užívání Z-drugs uvádí zpravidla 4 týdny. Z analýzy vyplynulo, že u 100 % uživatelů Z-drugs byla tato léčiva indikována déle a 2,3 % pacientů užívalo Z-drugs déle než 3 roky (nejvíce v brněnském souboru- 10,7 %). Podle kanadské studie Xiang Y. a kol. užívalo Z-drugs v delším než doporučeném časovém rozmezí až 51 % uživatelů (117). Bohužel léčbu provází i častá léková závislost a redukce dávky po dlouhé době podávání nebo úplné vysazení je obtížné a provázené syndromem z vysazení a dekompenzací jiných onemocnění. Proto by měla být léčba včas změněna na alternativní hypnotika, je-li třeba delšího kurzu podávání (118). Je třeba však vždy pátrat po příčinách nespavosti a snažit se je primárně odstranit. Stejně tak je třeba posilovat podpůrné nefarmakologické přístupy léčby.

U BZD jsme identifikovali 14 % pacientů, kteří užívali tato léčiva déle než 1 měsíc (jednalo se o 11,0 % uživatelů BZD na večer a noc) a 5,3 % uživatelů BZD užívajících tato léčiva déle než 3 roky (zejména v brněnském souboru- 25,9 %). Naše data se téměř shodují s výsledky anglické studie, kde BZD déle než 1 rok užívalo 35 % uživatelů (119).

U antipsychotik byla potenciálně nevhodná délka podávání na večer a na noc (déle než 6 měsíců) pozorována u 17 % pacientů (zejména v pražském souboru- 35,0 %). U tiapridu užívalo 6,2 % pacientů toto léčivo na večer či noc déle jak 2 měsíce.

Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří užití antipsychotik v případě insomnií považuje za potenciálně nevhodné při podávání delším než 1 měsíc, protože zde mohou převládnout nežádoucí účinky nad příznivými (120). Antipsychotika 1. generace kromě svého hlavního mechanismu působení – blokády postsynaptických dopaminových D2 receptorů blokují ještě další receptorové systémy, což odpovídá za nežádoucí účinky, jako je blokáda histaminových receptorů, která vede k sedaci nebo k psychomotorickému útlumu. Blokáda muskarinových cholinergních receptorů vede k obstipaci, může vést ke kardiotoxicitě nebo může narušovat kognitivní funkce. Tyto nežádoucí účinky nejsou u geriatrických pacientů žádoucí, především s ohledem na další přítomné komorbidity nebo polyfarmakoterapii (121, 122). Podávání H1-antihistaminik v příliš dlouhém kurzu na večer či noc bylo zjištěno v naší studii pouze u 2 pacientů (0,4 %).

Limity studie

Jako každá studie má i tato diplomová práce své limity. Představuje pouze pilotní zjištění a pouze v českém souboru ambulantních nemocných, který tvořilo 563 pacientů. Pro malou velikost souboru nebylo možné provádět validní asociační analýzy podávání rizikových dávkovacích schémat hypnotik s dalšími rizikovými faktory a potenciálně negativními dopady. Tyto asociační analýzy budou prováděny na velkém mezinárodním souboru. Současně tato analýza sledovala pouze užití potenciálně nevhodných léčiv bez přesné znalosti jasné indikace a jasné nevhodnosti léčiva, tj. např. některé z benzodiazepinů nebo jiných hypnosedativ mohly být podávány na noc i v jiných než hypnotických indikacích. Tato studie také používala pouze screeningovou metodu hodnocení rizikovosti podávání hypnosedativ s pomocí explicitních expertních kritérií a nezahrnovala individuální komplexní zhodnocení klinického stavu a medikace pacientů zkušenými klinickými farmaceuty.

7 Závěr

Z analýzy, která byla prováděna na ambulantních datech evropského výzkumného projektu EUROAGEISM H2020, se ve 4 českých městech prokázalo, že třetina seniorů v celkovém souboru trpěla nespavostí, přičemž nejvyšší procento pacientů mělo problémy s usínáním, až 70 %. 4,8 % pacientů nemělo nespavost jako diagnózu zapsanou v osobní anamnéze, přesto užívalo hypnosedativa. V rámci analýzy byly zaznamenány velké rozdíly mezi sledovanými soubory jednotlivých ambulancí, ať již v počtu diagnostikovaných pacientů, tak v rozsahu užívání hypnosedativ.

Léčba pacientů s nespavostí probíhala především farmakologicky, nefarmakologické přístupy léčby se téměř nevyskytovaly. Nejvyšší prevalence jak ve výskytu v nespavosti, tak v užití hypnotik, byla prokázána v Praze. K nejčastěji užívaným hypnosedativům v celkovém souboru na večer či noc patřily benzodiazepiny (7,6 % pacientů) a Z-drugs (8,2 % pacientů). U téměř 2/3 uživatelů Z-drugs (jednalo se zejména o zolpidem) byla tato léčiva předepisována ve vyšší než geriatrické dávce a u 100 % pacientů byla zjištěna potenciálně nevhodná délka léčby déle jak 4 týdny. Nevhodnou dávku BZD mělo předepsanou pouze 18,5 % pacientů užívajících BZD a 79 % pacientů užívalo tato léčiva v porovnání s geriatrickými doporučeními příliš dlouho. Z ostatních léčiv, které se v terapii insomnie také používají, bylo zaznamenáno vyšší procento uživatelů antipsychotik (17,8 %, u 17% v dlouhodobé léčbě) ve večerní nebo noční dávce. Užití rizikových léčiv, která mohou navozovat insomnie, bylo minimální, nejčastěji se jednalo ve večerní nebo noční dávky beta blokátorů.

Z výsledků je patrné, že farmakoterapie insomnií ve stáří u velkého procenta pacientů stále nerespektuje geriatrická guidelines a minimálně jsou využívány podpůrné nefarmakologické postupy, jako je např. kognitivně behaviorální terapie nebo správné principy spánkové hygieny. Geriatrickí pacienti mohou mít přirozeně zkrácenou spánkovou periodu a v řadě případů se nemusí jednat o insomnie vyžadující farmakologickou léčbu. Geriatrickí pacienti současně patří ke skupině osob, která by měla být stran nevhodného užití léčiv častěji kontrolována, aby bylo možné předcházet závažným rizikům farmakoterapie.

Také v této oblasti jsou podstatné intervence klinických farmaceutů, kteří po zvážení klinického stavu pacienta by měli erudovaně poradit, jak individualizovat léčbu u složitých, komplexních případů polymorbidních nemocných. Vliv komorbidit, procesů provázejících stárnutí a vliv dalších rizikových faktorů významně zasahuje do účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie.

Dedikace:



Diplomová práce vznikla s podporou výzkumného projektu EUROAGEISM H2020, který je financován Programem pro výzkum a inovace Horizon 2020 Evropské unie na podkladě grantové dohody Marie Skłodowska-Curie číslo 764632, s podporou grantu SVV 260417 a výzkumné skupiny KSKF-2 vědeckého programu PROGRESS Q42 na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v České republice (vedoucí výzkumné skupiny doc. PharmDr. D. Fialová, Ph.D.). Diplomová práce byla podpořena i projektem INOMED reg. No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046.

8 Seznam použité literatury

1. Miner, B. and Kryger, M. H. Sleep in the Aging Population. *Sleep Medicine Clinics*. 2017; 12(1): 31–38. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsmc.2016.10.008 [citováno 9.4. 2020]
2. Eurostat [online]; Struktura a stárnutí obyvatelstva. Dostupné z: https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Population_structure_and_ageing/cs#Pod.C3.ADl_star.C5.A1.C3.ADch_osob_se_nad.C3.A1le_zvy.C5.A1uje. [citováno 9.4.2020].
3. Český statistický úřad [online]; Úmrtnostní tabulky za ČR, regiony soudržnosti a kraje 2017 - 2018. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni-tabulky-za-cr-regiony-soudrznosti-a-kraje2017-2018> [citováno 9.4.2020].
4. Holmerová, I., Vaňková, H., Dragomirecká, E., Janečková, H., Veleta, P. Depresivní syndrom u seniorů, významný a dosud nedoceněný problém., *Psychiaria pre prax* [online]. 2006; 4: 175-177. Dostupné z <http://www.solen.sk/pdf/654b1cbadb299a9de3739d4427d0d6ce.pdf>. [citováno 11. 4. 2020].
5. Malý, J., Hojný, M., Vlček, J. Léková pochybení a zkušenosti s jejich monitorováním I., *Prakt Lékáren*. [online]. 2009; 6: 290–293. Dostupné z: https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-200906-0007_Lekova_pochybeni_a_zkusenosti_s_jejich_monitorovanim_I.php [citováno 11.4. 2020]
6. Vlček, J., Fialová, D., Vytřísalová, M. *Klinická farmacie*. Praha: Grada, 2014. 367s. ISBN 978-80-247-3169-8.

7. Fialová, D., Topinková, E. Principy farmakoterapie ve vyšším věku – význam poznatků geriatrické farmakologie. Zdravi.euro.cz [online] 2004; Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/principy-farmakoterapie-vevyssim-veku-vyznam-poznatku-geriatric-161495> [citováno 11.4. 2020]
8. Kalvach, Z. Geriatrické syndromy a geriatrický pacient. Praha: Grada, 2008. 336 s. ISBN 978-80-247-2490-4.
9. Kalvach, Z. a kol. Vybrané kapitoly z geriatrie a medicíny chronických stavů: pro studující lékařských fakult a praktické lékaře. Praha: Karolinum, 1992. 214 s. ISBN 80- 7066-702-8
10. Čevela, R., Kalvach, Z., Čeledová, L. Sociální gerontologie: úvod do problematiky. Praha: Grada, 2012. 264 s. ISBN 978-80-247-3901-4.
11. Andres, T. M., McGrane, T., McEvoy, M. D., Allen, B. F. S. Geriatric Pharmacology. Anesthesiology Clinics. [online] 2019; 37(3): 475-492. Dostupné z: doi:10.1016/j.anclin.2019.04.00 [citováno 11.4. 2020]
12. Haškovcová, H. Fenomén stáří. 2. vyd. Praha: Havlíček Brain Team, 2010. 407 s. ISBN 978-80-87109-1-9.
13. Zrubáková, K., Krajčík, Š. Farmakoterapie v geriatrii. Praha: Grada Publishing, 2016. Sestra (Grada). 224 s. ISBN 978-80-247-5229-7.
14. Chumlea, W., Guo, S., Kuczmarski, R., Flegal, K., Johnson, C., Heymsfield, S., Hubbard, V. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. International Journal of Obesity. 2002; 26(12): 1596–1609. Dostupné z:doi:10.1038/sj.ijo.0802167

15. Kalvach, Z. Geriatrie a gerontologie. 1. vydání. Praha: Grada, 2004. 861 s. ISBN 80-247-0548-6.
16. Shane Anderson, A. a Loeser, R. F. Why is osteoarthritis an age-related disease? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010; 24(1): 15–26. Dostupné z: doi:10.1016/j.berh.2009.08.006
17. Cífková, R. Kardiovaskulární prevence v klinické praxi. Praha: Galén, 2001. Symposium (Galén). 208 s. ISBN 80-7262-090-8.
18. Zarshenas, M. M., Jamshidi, S., Zargaran, A. Cardiovascular aspects of geriatric medicines in traditional Persian medicine; a review of phytochemistry and pharmacology. *Phytomedicine*.2016; 23(11): 1182-1189. Dostupné z: doi:10.1016/j.phymed.2016.01.014
19. Izzo, C., Carrizzo, A., Alfano, A. et al. The Impact of Aging on Cardio and Cerebrovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(2): 481. Dostupné z: doi:10.3390/ijms19020481
20. Nečas, E. Obecná patologická fyziologie. 3. vyd. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2009. 380 s. ISBN 978-80-246-1688-9
21. Pacovský, V., Heřmanová, H. Gerontologie. Vyd. 1. Praha: Avicenum, 1981. 298 s. ISBN 80-247-0548-6
22. Poledníková, L. Geriatrické a gerontologické ošetrovatel'stvo. Osveta: Martin, 2006. 216 s. ISBN 80-8063-208-1
23. Jurašková, B. Patofyziologie stárnutí: zvláštnosti chorob ve stáří. [online prezentace]. Fakultní nemocnice Hradec Králové: Klinika gerontologická a metabolická. Dostupné z: <http://www.slideserve.com/dinesh/patofyziologie-st-rnut-zvl-tnosti-chorob-ve-st> [citováno 8.3. 2020].

24. Trojan, S. a kol. Lékařská fyziologie. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. 772 s. ISBN 80-247-0512-5
25. Kovarik, J. M. Special Population Studies In Clinical Development: Pharmacokinetic Considerations. Applications of Pharmacokinetic Principles in Drug Development. 2004; 1: 245–305. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4419-9216-1_9
26. Mukker, J. K., Singh, R. S. P., Derendorf, H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Elderly Population. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. 2016; 26: 139–151. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-43099-7_10
27. Grassi, L., Riba, M. (Eds.). Psychopharmacology in Oncology and Palliative Care. 2014; 407 -418. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-40134-3
28. Grešáková, S. Využití explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripce (I.). 2016. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie
29. Fialová, D., Topinková, E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. Remedia [online]. 2005; 15(4-5): 410-417. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Okruh-temat/Geriatrie/Koncept-leciv-nevhodnych-ve-stari-farmakologicke-a-farmakoepidemiologicke-aspekty/8-13-b1.magarticle.aspx> [citováno 12.3. 2020].
30. Renom-Guiteras, A., Meyer, G., Thürmann, P. A. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. European Journal of Clinical Pharmacology. 2015; 71(7): 861–875. Dostupné z: doi:10.1007/s00228-015-1860-9

31. Crowley, K. Sleep and Sleep Disorders in Older Adults. *Neuropsychology Review*. 2011; 21(1): 41–53. Dostupné z: doi:10.1007/s11065-010-9154-6
32. Nevšimalová, S., Šonka, K. Poruchy spánku a bdění. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007. 345 s. ISBN 978-80-7262-500-0.
33. Praško, J., Espa-Červená K., Závěšická, L. Nespavost: zvládání nespavosti. Praha: Portál, 2004. Rádcí pro zdraví. 104 s. ISBN 80-7178-919-4.
34. Sateia, M. J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*. 2014; 146(5): 1387–1394. Dostupné z: doi:10.1378/chest.14-0970
35. Thorpy, M. J. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*. 2012; 9(4): 687–701. Dostupné z: doi:10.1007/s13311-012-0145-6
36. Matheson E., Hainer B. L. Insomnia: pharmacologic therapy. *Am Fam Physician*. 2017; 96 (1): 29–35. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28671376>
37. Patel, D., Steinberg, J., Patel, P. Insomnia in the Elderly: A Review. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018; 14(06): 1017–1024. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.7172
38. Karges, W. J. P., Dahouk, S. Vnitřní lékařství: stručné repetitorium. Praha: Grada, 2011. 112 s. ISBN 978-80-247-3108-7.
39. Šonka, K., Pretl, M. Nespavost: průvodce ošetřujícího lékaře. Praha: Maxdorf, 2009. Farmakoterapie pro praxi. 110 s. ISBN 978-80-7345-203-2.
40. Praško, J., Závěšická, L., Ticháčková, A. Léčba primární insomnie z pohledu psychiatra. *Neurol. pro praxi* [online] 2009; 10 (4): 254–261. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2009/04/14.pdf> [citováno 18.4.2020]

41. Vašutová, K. Spánek a vybrané poruchy spánku a bdění. *Prakt. Lékáren* [online] 2009; 5(1): 17–20. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2009/01/04.pdf> [citováno 19.4.2020]
42. Hobzová, M. Syndrom obstrukční spánkové apnoe. *Interní Med.* [online] 2010; 12(3): 148–151. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/03/08.pdf> [citováno 19.4.2020]
43. Dauvilliers Y, Buguet A. Hypersomnia. *Dialogues Clin Neurosci.* [online] 2005;7(4):347–356. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181743/> [citováno 19.4.2020]
44. Scheer, D., Schwartz, S., Parr, M., Zgibor, J., Rajaram, L. Incidence And Prevalence Of Narcolepsy In A U.S. Healthcare Claims Database, 2008–2010. *Sleep.* 2018; 41(suppl_1): A227–A227. [online] Dostupné z: [doi:10.1093/sleep/zsy061.610](https://doi.org/10.1093/sleep/zsy061.610) [citováno 19.4.2020]
45. Šonka, K. Poruchy spánku ve stáří. *Interní medicína pro praxi.* [online]. 2004; 6(1): 34–36. Dostupné z: <https://solen.cz/pdfs/med/2004/02/06.pdf> [citováno 20.4.2020]
46. Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., Montplaisir, J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* [online] 2008; 72(15): 1296–1300. Dostupné z: [doi:10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e) [citováno 20.4.2020]
47. Bjorvatn, B., Meland, E., Flo E, Mildestvedt T. High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner. *Fam Pract.*

- [online] 2017; 34(1):20–4. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw107> [citováno 20.4.2020]
48. Morin, C. M., Hauri, P. J., Espie, C. A., Spielman, A. J., Buysse, D. J., Bootzin, R. R. Nonpharmacologic Treatment of Chronic Insomnia. *Sleep*. 1995; 22(8): 1134–1156. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/22.8.1134
49. Pretl, M., Vevera, J. EFEKTIVNÍ LÉČBA NESPAVOSTI. *Psychiat. pro Prax.* [online] 2006; 3: 140–142. Dostupné z: <https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2006/03/09.pdf> [citováno 11.4.2020]
50. Bent, S., Padula, A., Moore, D., Patterson, M., Mehling, W. Valerian for Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine.* [online] 2006; 119(12): 1005–1012. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2006.02.026 [citováno 11.4.2020]
51. Taibi, D. M., & Landis, C. A. Valerian and Other CAM Botanicals in Treatment of Sleep Disturbances. *Complementary and Alternative Therapies and the Aging Population*. 2008; 57–81. Dostupné z: doi:10.1016/b978-0-12-374228-5.00004-4
52. Gooneratne, N. S. Complementary and Alternative Medicine for Sleep Disturbances in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2008; 24(1), 121–138. Dostupné z: doi:10.1016/j.cger.2007.08.002
53. Vašutová, K. Léčba nespavosti. *Med. Pro Praxi* [online] 2009; 6(2): 90-95. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2009/02/09.pdf> [citováno 11.4.2020]

54. Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2017; 19(2), 93–107. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573566/>
55. HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha: Triton, 2001. 461 s. ISBN 80-7254-181-1
56. Anne M., Holbrook, Renée., Crowther, Ann., Lotter, Chiachen Cheng., Derek., Kin. *CMAJ* January 25, 2000; 162 (2) 225-233. Dostupné z: <https://www.cmaj.ca/content/162/2/225.abstract>
57. Seidl, Z., Obenberger, J. *Neurologie pro studium i praxi*. 2. vydání. Praha: Grada Publishing, 2004. 384 s. ISBN 80-247-0623-7.
58. Šonka, K., Nevšimalová, S. *Moderní farmakoterapie nespavosti. Interní medicína pro praxi*. [online]. 2005; 9. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2005/09/06.pdf> [citováno 19.4.2020]
59. Fialová, D., Topinková, E. *Specifika geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří*. *Remedia*. [online]. 2002; 12 (6): 434–440. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Specificke-rysy-geriatricke-farmakoterapie-z-pohledu-farmakokinetickyh-a-farmakodynamickyh-zmen-ve-stari/6-F-gc.magarticle.aspx> [citováno 19.4.2020]
60. Beers, MH., Ouslander, JG., Rollinger, I., Reuben, DB., Brooks, J., Beck J. *Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents*. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 1825–1832. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1888249>
61. Kruse, W. H.-H. *Problems and Pitfalls in the Use of Benzodiazepines in the Elderly*. *Drug Safety*. 1990; 5(5): 328–344. Dostupné z: doi:10.2165/00002018-199005050-00003

62. Juergens, S. M. Problems With Benzodiazepines in Elderly Patients. *Mayo Clinic Proceedings*. 1993; 68(8): 818–820. Dostupné z: doi:10.1016/s0025-6196(12)60643-0
63. Pretl, M. Hypnotika v léčbě nespavosti . *Neurol. pro praxi*. [online]. 2008; 9(3): 160–164. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2008/03/08.pdf> [citováno 20.4.2020]
64. Byrne, A., Musa, S., Curran, S. Hypnosedatives and anxiolytics. *Side Effects of Drugs Annual*. 2009; 31: 57–63. Dostupné z: doi:10.1016/s0378-6080(09)03105-5
65. Gunja, N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *Journal of Medical Toxicology*. 2013; 9(2): 155–162. Dostupné z: doi:10.1007/s13181-013-0292-0
66. Drover, D. R. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Short-Acting Hypnosedatives. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004; 43(4): 227–238. Dostupné z: doi:10.2165/00003088-200443040-00002
67. Cimolai, N. Zopiclone: is it a pharmacologic agent for abuse? *Can Fam Physician*. 2007; 53(12). Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077750>
68. Scholtens, R. M., van Munster, B. C., van Kempen, M. F., & de Rooij, S. E. J. A. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2016; 86: 20–27. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpsychores.2016.05.005

69. Heminger, B., & Sheridan, D. J. Could melatonin be the cure for sleepless nights? *Nursing*. 2018; 48(1): 69. Dostupné z: doi:10.1097/01.nurse.0000527605.40086.d1
70. Wiegand, M. H. Antidepressants for the Treatment of Insomnia. *Drugs*. 2008; 68(17): 2411–2417. Dostupné z: doi:10.2165/0003495-200868170-00001
71. Češková, E. Trazodon v léčbě deprese s úzkostí a nespavostí. *Psychiat. pro Praxi*; [online]. 2006; 3: 146–148. Dostupné z: <https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2006/03/11.pdf> [citováno 19.4.2020]
72. Katwala, J., Kumar, A. K., Sejpal, J. J., Terrence, M., & Mishra, M. Therapeutic rationale for low dose doxepin in insomnia patients. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2013; 3(4): 331–336. Dostupné z: doi:10.1016/s2222-1808(13)60080-8
73. Atkin, T., Comai, S., & Gobbi, G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacological Reviews*. 2018; 70(2): 197–245. Dostupné z: doi:10.1124/pr.117.014381
74. Jindal, R. D. Insomnia in Patients with Depression. *CNS Drugs*. 2009; 23(4): 309–329. Dostupné z: doi:10.2165/00023210-200923040-00004
75. Hermes, E. D. A., Sernyak, M., & Rosenheck, R. Use of Second-Generation Antipsychotic Agents for Sleep and Sedation: A Provider Survey. *Sleep*. 2013; 36(4): 597–600. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.2554
76. Vijay, A., Becker, J. E., & Ross, J. S. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. 2018;13(7). Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0198363

77. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0223577&tab=info> [citováno 24.4.2020]
78. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0207692> [citováno 24.4.2020]
79. Cunnington, D. Non-benzodiazepine hypnotics: do they work for insomnia? 2012; 346: e8699–e8699. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.e8699
80. EUROAGEISM: EU H2020 “EUROAGEISM” project (2017-2021) [online]. c2019. Dostupné z: <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/Euroageism-Project/>
81. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. [online]. 2019; 67(4): 674-694. Dostupné z: doi:10.1111/jgs.15767
82. Zelinková, A. ANALÝZY RACIONALITY UŽÍVÁNÍ HYPNOTIK U SENIORŮ V AKUTNÍ PÉČI V ČESKÉM SOUBORU PROJEKTU EUROAGEISM H2020. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.
83. Yazici, C. M., & Kurt, O. Combination therapies for the management of nocturia and its comorbidities. Research and Reports in Urology, 2015; 57. Dostupné z: doi:10.2147/rru.s51140
84. Patel, D., Steinberg, J., & Patel, P. Insomnia in the Elderly: A Review. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2018; 14(06): 1017–1024. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.7172

85. Farazdaq, H., Andrades, M., Nanji, K. Insomnia and its correlates among elderly patients presenting to family medicine clinics at an academic center. *Malays Fam Physician*. 2018; 13(3): 12-19. PMID: 30800228; PMCID: PMC6382090. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382090/>
86. Hugel, H., Ellershaw, J. E., Cook, L., Skinner, J., & Irvine, C. The prevalence, key causes and management of insomnia in palliative care patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2004; 27(4): 316–321. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jpainsymman.2003.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.09.010)
87. Doi, Y., Minowa, M., Okawa, M., Uchiyama, M. Prevalence of Sleep Disturbance and Hypnotic Medication Use in Relation to Sociodemographic Factors in the General Japanese Adult Population. *J Epidemiol*. 2000;10(2):79–86. Dostupné z: <https://doi.org/10.2188/jea.10.79>
88. Khurshid, KA. Comorbid Insomnia and Psychiatric Disorders: An Update. *Innov Clin Neurosci*. 2018; 15(3-4): 28-32. PMID: 29707424; PMCID: PMC5906087. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29707424>
89. Fava, M., McCall, WV., Krystal, A., Wessel, T., Rubens, R., Caron, J. Eszopiclone CoAdministered With Fluoxetine in Patients With Insomnia Coexisting With Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2006; 59(11): 1052–60. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322306001855>
90. Zhang, J., Liu, Y., Lam, SP., Li, SX., Li, AM., Wing, YK. Relationship between insomnia and quality of life: Mediating effects of psychological and somatic symptomatologies. 2017; 1: 50-55. Dostupné z: <http://www.heartmindjournal.org/text.asp?2017/1/1/50/206964>

91. Ohayon, MM., Zulley, J., Guilleminault, C., Smirne, S., Priest, RG. How Age and Daytime Activities Are Related to Insomnia in the General Population: Consequences for Older People. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(4):360–6. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49077.x>
92. Goto, F., Arai, M., Kitamura, M., Otomo, T., Nagai, R., Minami, S., Shimada, T., Matsunaga, T., Tsunoda, K., Fujii, M. A Case of Undiagnosed Sleep Disorder with Hearing Difficulty and Dizziness. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2016;28(85):149-52. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/sleep/18.6.425>
93. Siebern, A. T., Suh, S., & Nowakowski, S. Non-Pharmacological Treatment of Insomnia. *Neurotherapeutics.* 2012; 9(4): 717–727. Dostupné z: [doi:10.1007/s13311-012-0142-9](https://doi.org/10.1007/s13311-012-0142-9)
94. Santos, MAD., Conceição, APD., Ferretti-Rebustini, REL., Ciol, MA., Heithkemper, MM., Cruz, DALMD. Non-pharmacological interventions for sleep and quality of life: a randomized pilot study. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2018;26:e3079. Dostupný z: [doi:10.1590/1518-8345.2598.3079](https://doi.org/10.1590/1518-8345.2598.3079)
95. Finan, P. H., & Smith, M. T. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: Dopamine as a putative mechanism. *Sleep Medicine Reviews.* 2013; 17(3): 173–183. Dostupné z: [doi:10.1016/j.smr.2012.03.003](https://doi.org/10.1016/j.smr.2012.03.003)
96. Neckelmann, D., Mykletun, A., Dahl, AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep.* 2007;30(7):873–880. Dostupné z: [doi:10.1093/sleep/30.7.873](https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.873)
97. Soehner, A. M., Kaplan, K. A., & Harvey, A. G. Insomnia Comorbid to Severe Psychiatric Illness. *Sleep Medicine Clinics.* 2013; 8(3): 361–371. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jsmc.2013.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.04.007)

98. Moran, M., Lynch, CA., Walsh, C., Coen, R., Coakley, D., Lawlor, BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med.* 2005;6(4):347–52. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945704002254>
99. Taylor, D. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Reidel, B. W., & Bush, A. J. Epidemiology of Insomnia, Depression, and Anxiety. *Sleep.* 2005; 28(11): 1457–1464. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/28.11.1457
100. Taylor, DJ., Mallory, LJ., Lichstein, KL., Durrence, HH., Riedel, BW., Bush, AJ. Comorbidity of Chronic Insomnia With Medical Problems. *Sleep.* 2007; 1;30(2):213–8. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.213>
101. Haaramo, P., Rahkonen, O., Hublin, C., Laatikainen, T., Lahelma, E., & Lallukka, T. Insomnia symptoms and subsequent cardiovascular medication: a register-linked follow-up study among middle-aged employees. *Journal of Sleep Research.* 2013; 23(3): 283–291. Dostupné z: doi:10.1111/jsr.12116
102. Fišar, Z. Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2009. *Psyché (Grada).* 384 s. ISBN 978-80-247-2737-0.
103. Gunja, N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *Journal of Medical Toxicology.* 2013; 9(2): 155–162. Dostupné z: doi:10.1007/s13181-013-0292-0
104. Montplaisir, J., Hawa, R., Moller, H., Morin, C., Fortin, M., Matte, J., Shapiro, C. M. Zopiclone and zaleplon vs benzodiazepines in the treatment of insomnia: Canadian consensus statement. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 2003; 18(1): 29–38. Dostupné z: doi:10.1002/hup.445

105. Dang, A., Garg, A., & Rataboli, P. V. Role of Zolpidem in the Management of Insomnia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2010; 17(5): 387–397. Dostupné z: doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00158.x
106. Sutsui, S. A Double-Blind Comparative Study of Zolpidem versus Zopiclone in the Treatment of Chronic Primary Insomnia. *Journal of International Medical Research*. 2001; 29(3): 163–177. Dostupné z: doi:10.1177/147323000102900303
107. Lupolover, R., Ballmer, U., Helcl, J., Escher, J., & Pavletic, B. Efficacy and safety of midazolam and oxazepam in insomniacs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1983; 16(S1): 139S–143S. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb02285.x
108. Panel B the 2019 AGSBCUE. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67(4):674–94. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
109. De Boer, T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *International Clinical Psychopharmacology*, 10(Supplement 4). 1995; 4: 19–23. Dostupné z: doi:10.1097/00004850-199512004-00004
110. Shuman, M., Chukwu, A., Van Veldhuizen, N., & Miller, S. A. Relationship between mirtazapine dose and incidence of adrenergic side effects: An exploratory analysis. *The mental health clinician*. 2019; 9(1): 41–47. Dostupné z : <https://doi.org/10.9740/mhc.2019.01.041>
111. McCall, WV. Sleep in the Elderly: Burden, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(1):9-20. Dostupné z: doi: 10.4088/pcc.v06n0104. PMID: 15486596; PMCID: PMC427621.

112. Pourshams, M., Malakouti, SK. Zolpidem abuse and dependency in an elderly patient with major depressive disorder: a case report. *Daru*. 2014;22(1):54. Dostupné z: doi: 10.1186/2008-2231-22-54. PMID: 25012623; PMCID: PMC4230342.
113. Neutel, C. I., Skurtveit, S., & Berg, C. What is the point of guidelines? Benzodiazepine and z-hypnotic use by an elderly population. *Sleep Medicine*. 2012; 13(7): 893–897. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2011.12.014
114. Weymann, D., Gladstone, E. J., Smolina, K., & Morgan, S. G. Long-term sedative use among community-dwelling adults: a population-based analysis. *CMAJ Open*. 2017; 5(1): E52–E60. Dostupné z: doi:10.9778/cmajo.20160056
115. Wichniak, A., Wierzbicka, A., Wałęcka, M., & Jernajczyk, W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Current Psychiatry Reports*. 2017; 19(9). Dostupné z: doi:10.1007/s11920-017-0816-4
116. Le Bon, O. Contribution of sleep research to the development of new antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(4):305-313. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181744/?report=classic>
117. Xiang, Y.-T., Weng, Y.-Z., Leung, C.-M., Tang, W.-K., & Ungvari, G. Clinical and Social Determinants of Long-Term Use of Benzodiazepines and its Impact on Quality of Life of Chinese Schizophrenia Patients. *Pharmacopsychiatry*. 2007; 40(6): 269–274. Dostupné z: doi:10.1055/s-2007-992143
118. Lähteenmäki, R., Neuvonen, P. J., Puustinen, J., Vahlberg, T., Partinen, M., Rähkä, I., & Kivelä, S.-L. Withdrawal from long-term use of zopiclone,

- zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018; 124 (3): 330-340. Dostupné z: doi:10.1111/bcpt.13144
119. Davies, J., Rae, TC., Montagu, L. Long-term benzodiazepine and Z-drugs use in England: a survey of general practice [corrected]. *Br J Gen Pract*. 2017;67(662):e609-e613. Dostupné z: doi:10.3399/bjgp17X691865
120. Fialová, D., Topinková, E., Balloková, A., Matejovská-Kubesová, H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2013; [online] 2013; 27(1):18-28. Dostupné z: https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-201301-0005_Expertni_konsenzus_CR_2012_v_oblasti_leciv.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dexpertn%25ED%26sfrom%3D0%26spage%3D30 [citováno 18.4.2020]
121. Holmerová, I., Rusina, R., Jiráček, R. Rizika a nevýhody podávání antipsyhotik v dlouhodobé péči u pacientů s demencí. [online] *Psychiatr. praxi* 2014; 15(2): 58–61 Dostupné z: <https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2014/02/03.pdf> [cit. 13.5.2020]
122. De Fazio, P., Manfredi, V., Gareri, P., Bruni, A., Ciambone, P., Cerminara, G., Segura Garcia, C. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clinical Interventions in Aging*. 2014; 9: 1363-1373. Dostupné z: doi:10.2147/cia.s63942

9 Seznam tabulek

| | |
|--|----|
| Tabulka č. 1: Dělení poruch spánku podle International Clasification of Sleep Disorders z roku 2017 (ICSD – 3)..... | 28 |
| Tabulka č. 2: Dělení nespavosti podle International Clasification of Sleep Disorders z roku 2017 (ICSD – 3) | 30 |
| Tabulka č. 3: Charakteristiky sledovaného souboru dle věku, pohlaví, rodinného stavu a vzdělání | 47 |
| Tabulka č. 4: Charakteristiky souboru dle subjektivně hodnoceného zdravotního stavu..... | 48 |
| Tabulka č. 5: Charakteristiky sledovaného souboru týkající se hospitalizací pacientů a návštěv pohotovosti v posledním roce..... | 49 |
| Tabulka č. 6: Charakteristiky sledovaného souboru týkající se návštěv praktických lékařů a počtu ošetřujících lékařů..... | 49 |
| Tabulka č. 7: Prevalence nespavosti ve sledovaném souboru a její typy | 51 |
| Tabulka č. 8: Prevalence pacientů užívajících hypnosedativa na večer/noc | 51 |
| Tabulka č. 9: Prevalence některých hlavních psychiatrických diagnóz ve sledovaném souboru | 53 |
| Tabulka č. 10: Prevalence a kompenzace bolesti ve sledovaném souboru | 54 |
| Tabulka č. 11: Podávání KVS léčiv schopných navodit nebo zhoršit nespavost..... | 55 |
| Tabulka č. 12: Podávání CNS léčiv schopných navodit nebo zhoršit nespavost | 57 |
| Tabulka č. 13: Podávání léčiv k léčbě respiračních onemocnění schopných navodit nebo zhoršit nespavost..... | 59 |
| Tabulka č. 14: Podávání léčiv muskoskeletárního systému schopných navodit nebo zhoršit nespavost | 60 |
| Tabulka č. 15: Užívaná hypnosedativa ve sledovaném souboru | 62 |
| Tabulka č. 16: Potenciálně nevhodné lékové postupy ve stáří týkající se užití negeriatrických dávek při užití hypnosedativ | 65 |
| Tabulka č. 17: Potenciálně nevhodné užití hypnosedativ s ohledem na délku podání léčiv ve sledovaném souboru..... | 67 |

10 Seznam zkratek

| | |
|-------|--|
| AD | antidepresiva |
| AH | arteriální hypertenze |
| AP | antipsychotika |
| ATC | Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv |
| AV | atrioventrikulární |
| BB | beta-blokátory |
| BHP | benigní hyperplázie prostaty |
| BMI | body mass index |
| BZD | benzodiazepiny |
| CMP | cévní mozková příhoda |
| CNS | centrální nervová soustava |
| ČR | Česká republika |
| DM | diabetes mellitus |
| DSM | diagnostický a statistický manuál duševních poruch |
| EEG | elektroencefalografie |
| EOG | elektrookulografie |
| EMG | elektromyografie |
| EKG | elektrokardiografie |
| EU | Evropská unie |
| FIS | fibrilace síní |
| FN | fakultní nemocnice |
| GABA | gama-aminomáselná kyselina (z angl. Gamma aminobutyric acid) |
| GERD | gastroezofageální reflux (z angl. Gastroesophageal Reflux Disease) |
| HK | Hradec Králové |
| GIT | gastrointestinální |
| CHOPN | chronická obstrukční plicní nemoc |
| ICSD | mezinárodní klasifikace spánkových poruch |
| ICHS | ischemická choroba srdeční |
| KVS | kardiovaskulární systém |
| LDN | léčebna dlouhodobě nemocných |
| MAO | monoaminoxidáza |

| | |
|-------|--|
| MMSE | krátký test kognitivních funkcí |
| NaSSA | noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva |
| NDRI | inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu |
| PIM | potenciálně nevhodné léčivo |
| RIMA | reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy-A |
| RS | respirační systém |
| SARI | serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání |
| SF | srdeční frekvence |
| SNRI | inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu |
| SPC | souhrn údajů o přípravku |
| SSRI | selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu |