

Hypnotika v léčbě nespavosti

Martin Pretl

Neurologická ambulance a spánková poradna Inspamed, s. r. o., Institut spánkové medicíny, Praha

Nespavost je definována jako přetrvávající potíže s iniciací, trváním nebo kvalitou spánku při zachování podmínek ke kvalitnímu spánku, která ovlivňuje kvalitu života, denní fungování a působí i somatické příznaky. Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění rozděluje nespavost na chronickou (trvání minimálně 3 měsíce, minimálně 3× do týdne) a akutní. Chronická nespavost postihuje minimálně 5–10 % populace. V terapii insomnie je na prvním místě doporučována nefarmakologická léčba – psychotherapie. Nejlepší efekt dosahuje kognitivně behaviorální terapie. Teprve pokud tato terapie není účinná nebo se na ní pacient nehodí, je indikována medikace. Poslední doporučení Americké spánkové akademie (AASM) redukovalo seznam doporučených hypnotik – suvorexant (antagonista orexinových receptorů), eszopiklon, zaleplon, zolpidem (agonisté benzodiazepinových receptorů), triazolam, temazepam (benzodiazepiny), ramelteon (melatoninový agonista) a doxepin (antidepresivum). U ostatních preparátů (trazodon, tiagabin, melatonin, tryptofan, valeriana, difenhydramin) AASM nedoporučuje jejich užívání k léčbě nespavosti, event. pouze v off-label indikaci. Podle doporučení vydaného Evropskou společností pro výzkum spánku jsou k léčbě krátkodobé nespavosti (≤ 4 týdny) vhodné benzodiazepiny, agonisté benzodiazepinových receptorů a některá antidepresiva, k dlouhodobé terapii však tyto látky doporučovány nejsou. Ostatní hypnotika (antihistaminika, antipsychotika, melatonin) nejsou doporučována pro léčbu nespavosti.

Klíčová slova: nespavost, hypnotika, léčba nespavosti.

Hypnotic drugs in treating insomnia

Insomnia is defined as a persistent difficulty with sleep initiation, duration, or quality despite adequate circumstances for good-quality sleep, thus affecting the quality of life, daily functioning, and even causing somatic symptoms. The International Classification of Sleep Disorders divides insomnia into chronic (for a minimum period of three months, for at least three times a week) and acute. Chronic insomnia affects at least 5–10% of the population. Nonpharmacological treatment – psychotherapy is recommended as first-line treatment for insomnia. The best effect is achieved with cognitive behavioural therapy. Only if this treatment is not effective or a patient is unsuitable, medication therapy is indicated. The latest American Academy of Sleep Medicine (AASM) guidelines have reduced the list of recommended hypnotic drugs: suvorexant (orexin receptor antagonist), eszopiclone, zaleplon, zolpidem (benzodiazepine receptor agonists), triazolam, temazepam (benzodiazepines), ramelteon (melatonin agonist), and doxepin (antidepressant). The other agents (trazodone, tiagabine, melatonin, tryptophan, valerian, diphenhydramine) are not recommended by the AASM to be used in treating insomnia, possibly only in an off-label setting. According to a guideline issued by the European Sleep Research Society, benzodiazepines, benzodiazepine receptor agonists, and some antidepressants are suitable for treating short-term insomnia (≤ 4 weeks); however, these agents are not recommended for long-term treatment. Other hypnotic drugs (antihistamines, antipsychotics, melatonin) are not recommended for treating insomnia.

Key words: insomnia, hypnotic drugs, insomnia treatment.

Úvod

Nespavost je podle současné Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění z roku 2014 (International classification of sleep disorders, 3rd edition – ICSD 3) definována jako přetrvávající potíže

s iniciací, trváním (časté a/nebo časně probouzení) nebo kvalitou spánku při zachování podmínek ke kvalitnímu spánku, která ovlivňuje kvalitu života (sociální, ekonomické aktivity včetně zvýšené nevhodnosti), denní fungování (únava, zhoršená

nálada, podrážděnost, celková malátnost, kognitivní zhoršení) a působí i somatické příznaky (svalové napětí, palpitace, bolesti hlavy). Nespavost jako jednotka (chronická nespavost, angl. chronic insomnia disorder) je diagnostikována při trvání

minimálně tři měsíce a výskytu nejméně třikrát týdně, při kratším trvání se jedná o akutní nespavost (angl. short term insomnia disorder, acute insomnia). Chronická nespavost je rizikovým faktorem pro rozvoj psychiatrických onemocnění (hlavně poruch nálady), je s ní spojeno vyšší riziko relapsů deprese a alkoholismu. Pacienti s insomnií mají vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Insomnie s krátkou dobou spánku (short-term insomnia) je rizikovým faktorem pro rozvoj hypertenze. Nespavost doprovází ostatní komorbidní onemocnění, další poruchy spánku a psychiatrická onemocnění – viz tabulka 1 (1–3). Nespavost může působit či potencovat i užívaná medikace – viz tabulka 2.

Zkušenost s akutní nespavostí zažil každý člověk. Ta, jako občasné onemocnění, postihuje 30–50 % populace, prevalence chronické nespavosti je minimálně 5–10 % (4–6). Do chronicity přechází až 80 % pacientů s akutní nespavostí (7). Hlavní nárůst nespavosti je zaznamenáván od středního věku, s častějším výskytem mezi ženským pohlavím, u populace 65+ udává příznaky nespavosti až 65 % jedinců (4, 8–10). Příčiny vzniku nespavosti souvisí hlavně se zrychlujícím se životním tempem – nejčastější příčinou vzniku je stres, nedodržování spánkové hygieny, hlavně nepravidelný režim spánku a bdění. Nárůst nespavosti souvisí i se zvyšujícím se průměrným věkem populace (2).

Zdravý člověk by měl usínat s maximální latencí 30 minut. Přes stadia NREM spánku (N1 a N2) dochází k prohlubování do stadia N3 (hluboký, delta spánek), který hraje důležitou roli při regeneraci organismu. Spánkový cyklus je ukončen REM spánkem. Jeden cyklus trvá průměrně 90 minut, za noc se opakuje 4–5x podle délky trvání spánku. V první části spánku je zastoupen hlavně hluboký spánek (stadium N3), v druhé části naopak převládá stadium N2 a REM spánek. Nejvyšší procentuální zastoupení má stadium N2 (40–45 %), následuje N3 (20–25 %), REM spánek (20–25 %) a stadium N1 s bdělostí (méně než 5 %). Délka spánku se udává v širokém rozmezí 4–9 hodin. Průměrná délka spánku v zemích vyspělého světa je mezi 7 a 8 hodinami. Optimální doba spánku je individuální, měli bychom se při probuzení cítit vyspalí a odpočatí a tento pocit by v nás, při přiměřeném zatížení, měl přetrvávat do večerních hodin. U pacientů s nespavostí je popisován nárůst bdělosti, stadia N1 a úbytek stadia N3. Efektivita spánku je snížena

Tab. 1. Komorbidní onemocnění spojená s insomnií (podle (2))

kardiální onemocnění (srdeční selhání, noční ischemické bolesti, arytmie a další)
chronické onemocnění plic a dýchacích cest (noční astma, CHOPN, kašel)
neurologická onemocnění (extrapyramidová onemocnění, polyneuropatie, epilepsie atd.)
maligní onemocnění a chronické infekce
psychiatrická onemocnění (deprese, úzkostné stavy, posttraumatická stresová porucha, závislost na návykových látkách)
chronické onemocnění trávicí soustavy
endokrinní onemocnění
alergie

Tab. 2. Nejdůležitější chemické látky s negativním dopadem na kvalitu spánku (podle (2))

hypnotika (zejména rebound-insomnie u benzodiazepinů a barbiturátů)
antidepresiva (zejména aktivující, např. inhibitory MAO, blokátory zpětného vychytávání serotoninu)
antihypertenziva (např. β-blokátory)
antiastmatika (teofylin, β-sympatomimetika)
hormonální preparáty (např. tyroxin, steroidy, antikonceptiva)
antibiotika (např. blokátory gyrázy)
nootropika (např. piracetam)
diuretika
stimulancia (metylfenidát)
alkohol

(1). Základní metodou ke stanovení diagnózy nespavosti je podrobná spánková anamnéza. Polysomnografické vyšetření má roli hlavně v diferenciální diagnostice (syndrom neklidných nohou – RLS, periodické pohyby končetinami ve spánku, spánková apnoe atd.).

Do konce 19. století byly možnosti ovlivnění nespavosti omezené – byliny, opioidy, bromové soli, alkohol. Spánková medicína profitovala na rozvoji farmakologie v první polovině 20. století objevením hypnotických účinků barbiturátů a v 60. letech benzodiazepinů (BZD). Prvním BZD hypnotikem schváleným FDA (Food and Drug Administration) byl flurazepam. Dalším přelomovým momentem bylo uvedení zolpidemu na trh v roce 1992. V novém tisíciletí byl v roce 2005 představen první agonista melatoninu (ramelteon). Zúročením jednoho z největších objevů spánkové medicíny (role orexinu v řízení spánku a bdění) bylo schválení antagonisty orexinových receptorů suvorexantu pro léčbu nespavosti FDA.

Spotřeba hypnotik v důsledku měnícího se životního stylu prudce narůstá. Od 90. let se těší v USA velké oblibě trazodon, který vystřídal do té doby převažující BZD. Na konci první dekády tohoto století (období 2009–2010) užívalo chronicky hypnotika 3,5 % populace, na prvním místě byl zolpidem, následoval trazodon, BZD, quetiapin a doxepin, přičemž v těchto počtech nejsou zahrnuty všechny látky používané v USA

jako léky na spaní (antidepresiva, antipsychotika, analgetika) (3). Užití minimálně 1 pilulky nebo léku na spaní během posledního měsíce v rámci průzkumu NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey), prováděného v letech 2005–2008, udalo cca 19 % respondentů (11). Přímé náklady na léčbu nespavosti jsou v USA vyčíslovány na \$12–16 miliard a nepřímé na \$75–100 miliard (8).

Současný pohled na terapii nespavosti

V terapii insomnie je na prvním místě doporučována nefarmakologická léčba – psychoterapie. Nejlepší efekt dosahuje kognitivně behaviorální terapie (KBT). Teprve pokud tato terapie není účinná nebo se na ni pacient nehodí, je doporučována medikace (3). V podmínkách (nejen) evropského zdravotnictví lze však tento postup obtížně uplatňovat pro obtížnou dostupnost, ale i finanční náročnost psychoterapie. Proto převažuje hlavně terapie hypnotiky nebo dalšími preparáty navozujícími spánek, jejich nabídka je největší v USA. Poslední doporučení Americké spánkové akademie (American Academy of Sleep Medicine – AASM), z kterého nejvíce čerpají ostatní spánkové autority, redukovalo množství doporučených látek k léčbě insomnie. Metodicky vychází z analýzy provedených studií a kvality důkazů, zvažuje výhody i nevýhody medikace a též bere ohled na do-

porušení a preference pacientů (3) (tabulka 3). Doporučení Evropské společnosti pro výzkum spánku (ESRS) je méně podrobné. Jeho závěry jsou převážně v souladu s doporučením AASM. Věnuje se i terapii akutní nespavosti a zohledňuje stav, kdy některé látky, používané v USA, nejsou na evropském trhu dostupné (tabulka 4) (12).

V terapii hypnotiky se sleduje jejich účinnost především pomocí následujících ukazatelů – zkrácení latence usnutí, prodloužení trvání spánku (TST – total sleep time, celková doba spánku), zkrácení WASO (wake after sleep onset, doba, po kterou je pacient vzhůru po prvním usnutí), zkrácení počtu probuzení, tolerance (pokles efektu léčby při opakovaném podávání konstantní dávky nebo potřebou dávku zvyšovat k dosažení specifického efektu), vliv na denní činnosti (7). Preparáty lze rozdělit podle jednotlivých lékových skupin (tabulka 3), event. v jaké části noci působí – charakteru nespavosti (navozující spánek, udržující spánek) (tabulka 5).

Agonisté benzodiazepinových receptorů (GABA agonisté)

Agonisty benzodiazepinových receptorů rozdělujeme do dvou skupin – benzodiazepiny (BZD) a nebenzodiazepinová hypnotika (látky nebenzodiazepinové struktury). Působí přes GABA A receptory potenciací tlumivého účinku gama-amino máselné kyseliny (GABA).

BZD hypnotika

BZD signifikantně zkracují latenci usnutí, počet a délku probuzení a tak zlepšují kontinuitu spánku a TST. Stran architektury spánku dochází k prodloužení stadia N2, redukují delta spánek. Reziduální spavost, anterográdní amnézie a hlavně příznaky z vysazení nebo přerušení terapie zvyšují jejich potenciál ke vzniku abúzu. Neselektivita a relativně dlouhodobý poločas jsou předpokladem pro reziduální účinek. Náhlé vysazení je spojováno s rebound efektem. Jednotlivé BZD se liší od sebe v nástupu a trvání účinku. **Triazolam** (krátkodobě působící BZD) je AASM doporučován k léčbě nespavosti s poruchami usínání, **temazepam** (střednědobě působící BZD) k léčbě nespavosti s poruchami navození i udržení spánku (3, 7, 10, 13). Guidelines ESRS doporučuje BZD v krátkodobé léčbě (≤ 4 týdny), nikoliv v dlouhodobé (12).

Tab. 3. Látky pro léčbu chronické insomnie podle doporučení AASM (podle (3, 12))

Agonisté BZD receptorů	
■ Nebenzodiazepinová hypnotika	zolpidem, eszopiklon, zaleplon
■ Benzodiazepiny	triazolam, temazepam
Agonisté melatoninu	ramelteon
Antagonisté orexinových receptorů	suvorexant
Tricyklická antidepresiva	doxepin

AASM – Americká spánková akademie; BZD – benzodiazepin

Tab. 4. Rozdělení hypnotik podle typu působení – charakteru nespavosti (podle (3))

Potíže s navozením spánku	eszopiklon, ramelteon, temazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem
Potíže s udržením spánku	doxepin, eszopiklon, temazepam, suvorexant, zolpidem
Preparáty nedoporučované při potížích s navozením nebo udržením spánku	difenhydramin, melatonin, tiagabin, trazodon, L-tryptofan, valeriana

Tab. 5. Látky užívané v léčbě nespavosti v Evropě (podle (12))

Agonisté BZD receptorů	
■ Nebenzodiazepinová hypnotika	zolpidem, zopiklon, zaleplon
■ Benzodiazepiny	diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam
Antidepresiva	agomelatin, amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin, trazodon, trimipramin
Antipsychotika	chlorprotixen, levomepromazin, melperon, olanzapin, pipamperon, prothipendyl, quetiapin
Antihistaminika	diphenhydramin, doxylamin, hydroxyzin, promethazin
Fytoterapeutika	valeriana, meduňka, chmel, mučenka
Agonisté melatoninu	melatonin, ramelteon, melatonin cr

BZD – benzodiazepin

Nebenzodiazepinová hypnotika

Zolpidem

Signifikantně zkracuje latenci usnutí, redukuje počet probuzení a zlepšuje TST. V dávce 5–10 mg je indikován ke krátkodobému užití při potížích s navozením i udržením spánku. Podle doporučení FDA mají být iniciační dávky zolpidemu sníženy na 5 mg. Důvodem je možnost vyšších ranních hladin zolpidemu v krvi, které mohou ovlivňovat aktivity vyžadující bdělost. Variantou je zolpidem s modifikovaným vylučováním (zolpidem modified release – zolpidem MR), jehož plazmatická koncentrace dosahuje nejvyšších hodnot mezi 3.–6. hodinou po podání, avšak při stejném eliminačním poločasu jako zolpidem. Má obdobně pozitivní vliv na spánek jako zolpidem, navíc nebyl dosud prokázán v jednotlivých studiích u mladých jedinců i u seniorů negativní efekt na kognitivní a psychomotorické funkce. K dispozici jsou dále i sublinguální tablety i orální sprej. Uvedené varianty včetně MR formy nejsou v ČR dostupné (3, 7, 14).

Zaleplon

V dávkách 5–20 mg zkracuje latenci usnutí, ale nemá takový efekt na udržení spánku. Proto je indikován u pacientů, kteří nemohou usnout. Vzhledem k jeho krátkému účinku ho lze podávat i během noci, maximálně však 4 hodiny před plánovaným probuzením. V porovnávací studii se zolpidemem byl popsán jeho lepší psychomotorický profil a menší vliv na kognitivní funkce (7, 15, 16).

Zopiklon, es-zopiklon

V dávkách 3,75–7,5 mg na noc zkracuje latenci usnutí a počet probuzení a prodlužuje dobu spánku. Pro delší poločas rozpadu (4–5 hodin) jsou popisovány přetrvávající účinky přes den. S-izomer zopiklonu – es-zopiklon má prodloužený eliminační poločas na 6 hodin, studie při dlouhodobém podávání (3 a 6 měsíců) prokazují jeho pozitivní účinky na spánek v dávce 3 mg (zkrácení latence usnutí, prodloužení WASO, TST, snížení počtu probuzení, neovlivňuje denní aktivity) (7, 17, 18).

Nebenzodiazepinová hypnotika jsou dobře tolerována, nežádoucí účinky jsou popisovány jako mírné. Vyskytují se častěji při podání vyšších dávek – ospalost, bolesti hlavy, poruchy paměti, závratě, gastrointestinální potíže, halucinace, noční můry, protrahované stavy NREM parasomnie. Jsou metabolizovány enzymem CYP3A4, pozornost je třeba při podávání inhibitorů tohoto enzymu (imipramin, chlorpromazin, ketokonazol) či induktorů (rifampin). Stejně jako BZD jsou i nebenzodiazepinová hypnotika doporučována ESRS ke krátkodobé léčbě (≤ 4 týdny), v dlouhodobé terapii doporučovány nejsou (12).

Agonisté melatoninu

Ramelteon, agonista MT1 a MT2 receptorů, je určen pro pacienty s insomnií s prodlouženou dobou usínání, ve studiích bylo prokázáno zkrácení latence usnutí (polysomnograficky i subjektivně). Protože nepůsobí na GABA receptory, má málo nežádoucích účinků (závratě, nauzea, únava), není popisován vliv na kognici ani na psychomotoriku, nemá potenciál k abúzu. Pro krátký poločas rozpadu se nedoporučuje podávat u pacientů s potížemi udržet spánek. Ramelteon je metabolizován mnoha CYP enzymy, zvýšené pozornosti je třeba dbát při podávání fluvoxaminu (CYP1A2 inhibitor), ketokonazolu (CYP3A4 inhibitor), fluconazolu (CYP2C9 inhibitor), rifampinu (CYP3A4 induktor) (13, 19).

Melatonin s prodlouženým uvolňováním není podle doporučení AASM vhodný k léčbě nespavosti v dospělosti. Byly provedeny pouze 3 studie poskytující reprezentativní data (navíc pouze na populaci 55+) a ty neposkytly přesvědčivá data týkající se usínání, trvání ani kvality spánku. Melatonin je užíván v off-label léčbě sekundární insomnie, např. u jat-lagu či směnného provozu. Doporučení ESRS k léčbě melatoninem jsou stejná jako u AASM. V ČR má indikaci k léčbě krátkodobé nespavosti charakterizované zhoršenou kvalitou spánku u pacientů ve věku 55 let a více. (3, 12, 20).

Antidepresiva

V léčbě nespavosti je využíván sedativní efekt antidepresiv. FDA i AASM doporučují pouze **doxepin** pro insomni s dominujícími potížemi udržet

spánek. V nízkých dávkách se předpokládá efekt podobný antagonistům H1 receptorů. Doxepin v dávce 3 a 6 mg zvyšuje efektivitu spánku a TST. Na iniciaci spánku nemá doxepin vliv. U pacientů (i vyššího věku) je dobře tolerován (žádné anticholinergní nežádoucí účinky ani ovlivnění paměti), reziduální efekt není druhý den popisován. Doxepin je metabolizován CYP2C19 a CYP2D6 (21–23).

Antagonisté orexinových receptorů

Suvorexant v dávce 10 a 20 mg zkracuje latenci usnutí, zvyšuje TST. Je užíván jak pro navození, tak i pro udržení spánku. Je dobře tolerován, v porovnání s nebenzodiazepinovými hypnotiky má mírný potenciál k abúzu. Doporučená dávka je 10–20 mg (i u věkové kategorie 65+), nutné je podávat maximálně 7 hodin před plánovaným probuzením. Je metabolizován enzymem CYP3A (24, 25).

Off-label preparáty

Nejužívanější z off-label preparátů je **trazodon**. Jako hypnotikum (modulační efekt na 5HTA receptory a blokáda H1 a alfa adrenergických receptorů) je užíván v nízkých dávkách 50–100 mg (startovací dávka 25–50 mg). Dávky vyšší než 100 mg mohou vyvolat anticholinergní efekt a ortostatickou hypotenzi s pády.

Mirtazapin působí sedací histaminových H1 receptorů. Doporučená dávka je mezi 7,5–30 mg, vyšší dávky mohou vyrušit hypnotický efekt. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří anticholinergní efekt, nárůst hmotnosti, sekundární syndrom neklidných končetin. Obdobné nežádoucí účinky mají **amitriptylin** a **nortriptylin** – anticholinergní efekt, ortostická hypotenze, převodní poruchy, nejsou vhodné pro starší populaci. Podle doporučení ESRS jsou sedativní antidepresiva efektivní v léčbě krátkodobé nespavosti, dlouhodobá léčba není doporučována (12). Hypnotický efekt antipsychotik by měl být využíván jen u pacientů, kde je základní indikace k předpisu těchto látek. Antiepileptika **gabapentin** a **neurontin** mohou zlepšovat spánek, mechanismus účinku není jasný. Gabapentin v dávce 250 mg zlepšuje TST, popisován je i efekt u pacientů s depre-

sí a insomnií a u pacientů s RLS a insomnií. Podobný efekt má i pregabalin.

Volně prodejné preparáty (OTC – over the counter), přírodní léčiva, adjuvantní terapie

Užívání **antihistaminik** jako hypnotik není doporučováno pro jejich neprokázaný efekt a velké množství nežádoucích účinků – mají potenciál k rychlé toleranci, minimální efektivitu v navozování spánku, mohou redukovat jeho kvalitu a objevuje se i reziduální ospalost (10, 3, 13). Ani ESRS nedoporučuje antihistaminika pro léčbu nespavosti (12). Nezanedbatelnou úlohu v terapii insomnie hrají rostlinné preparáty, zejména na bázi **valeriány** (účinkuje na GABAergní přenos). Lehkou sedaci způsobuje na trhu vcelku snadno dostupný **L-tryptofan**, prekursor serotoninu. Je obsažen také v mléce nebo v pivu bohatším na chmel. **Alkohol** svým rychlým anxiolytickým efektem napomáhá usnutí, nežádoucím účinkem bývá ale snížení kvality spánku v dalším průběhu noci. Hlavním důvodem k zákazu užívání alkoholu jako hypnotika je sklon k abúzu (2). V rámci doporučení ESRS jsou terapie světlem a cvičení uváděny jako potenciální adjuvantní terapie v léčbě insomnií (12).

Závěr

Hypnotika mají své nezastupitelné místo v léčbě nespavosti. Před jejich předpisem je nutné zjistit důvody, které k nespavosti vedou a zvážit zda k jejich odstranění nepostačí důsledné uplatnění zásad spánkové hygieny či bazální psychoterapeutické dovednosti, které patří k základním dovednostem každého lékaře. Při preskripci je nutné si uvědomit, jaký typ nespavosti chceme ovlivnit a musíme rovněž zohlednit typ pacienta. Proti krátkodobému podávání není námitek. Přechází-li stav do chronicity, léčba by měla být řízena specialistou (neurolog, psychiatr, somnolog). Jedině tak lze dosáhnout uspokojivého efektu a vyvarovat se nežádoucím účinkům z neefektivní preskripce.

LITERATURA

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Pretl M, Smolík P, Konštatský S. Nespavost. Doporučené dia-

- gnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2017. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP – Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Praha. 2017: 13.
3. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017; 13: 307–349.
4. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know

and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 97–111.

5. Ohayon MM. Observation of the natural evolution of insomnia in the american general population cohort. *Sleep Med Clin* 2009; 4: 87–92.

6. Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 1278–1285.

7. Pretl M. Hypnotika v léčbě nespavosti. *Neurol. pro praxi* 2008; 9: 160–164.

8. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep* 2007; 30: 274–280.

9. Budhiraja R, Roth T, Hudegel DW, et al. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep* 2011; 34: 859–867.

10. Matheson E, Hainer BL. Insomnia: Pharmacologic Therapy. *Am Fam Physician* 2017; 96: 29–35.

11. Bertisch SM, Herzog SJ, Winkelman JW, Buettner C. National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999–2010. *Sleep* 2014; 37: 343–349.

12. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017; 26(6): 675–700.

13. Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Tre-

atment of Insomnia. *PT* 2015; 40: 759–768.

14. Food and Drug Administration FDA drug safety communication: risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist) 2013. Dostupné na <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm334033.htm>

15. Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS) *Sleep* 2011; 34: 997–1011.

16. Zammit GK, Corser B, Doghramji K, et al. Sleep and residual sedation after administration of zaleplon, zolpidem, and placebo during experimental middle-of-the-night awakening. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 417–423.

17. Lunesta (eszopiclone tablets) prescribing information. Marlborough, Massachusetts: Sunovion Pharmaceuticals Inc.; 2014. Dostupné na: <http://www.lunesta.com/PostedApprovedLabeling-Text.pdf>

18. Krystal AD, Huang H, Zummo J, et al. A WASO sub-group analysis of a 6-month study of eszopiclone 3 mg. *Sleep Med* 2012; 13: 691–696.

19. Rozerem (ramelteon tablets) prescribing information. Deerfield, Illinois: Takeda Pharmaceuticals America Inc.; 2010. Dostupné na: <http://general.takedapharm.com/content/file.aspx?filetypecode=rozerempi&cacheRandomizer=15ac1d-c2-362c-4f72-b98a-5a334d7a2545>

20. Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortés Sotres J, et al. Treatment of primary insomnia with melatonin: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 191–196.

21. Roth T, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep*. 2007; 30: 1555–1561.

22. Silenor (doxepin tablets) prescribing information. Morristown, New Jersey: Pernix Therapeutics; 2010. Dostupné na: <https://www.silenor.com/Content/pdf/prescribing-information.pdf>

23. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng TH. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015; 19: 75–83.

24. Food and Drug Administration FDA approves new type of sleep drug, Belsomra. Dostupné na: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm409950.htm>

25. Belsomra (suvorexant tablets) prescribing information. White-house Station, New Jersey: Merck & Co., Inc. Dostupné na: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/belsomra/belsomra_pi.pdf