

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE**



**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

**2006**

**Mgr. Petr Domanský**

**ANALÝZA PRESKRIPCE HYPNOTIK V ČESKÉ REPUBLICE**

**V OBDOBÍ LET 2000 - 2004**

**2006**

**Mgr. Petr Domanský**

Děkuji Prof. Peteru Višňovskému a MUDr Janě Suchánkové za odborné vedení při realizaci této práce.

Dále bych rád poděkoval firmě IMS HEALTH za poskytnutá data.

## OBSAH

1. ÚVOD .....	4
2. SPÁNEK .....	5
2.1. Poruchy spánku .....	5
3. HYPNOTIKA .....	6
3.1. flunitrazepam .....	8
3.2. zolpidem .....	12
3.3. zopiclon .....	17
3.4. midazolam .....	21
3.5. nitrazepam .....	25
4. NÁVYKOVOST .....	28
4.1. Závislost na zolpidemu a zopiclonu – studie .....	28
4.2. Zopiclon a benzodiazepiny - porovnání .....	29
5. METODIKA .....	31
6. VÝSLEDKY .....	35
6.1. Vývoj preskripce sledovaných molekul benzodiazepinů, zolpidemu a zopiclonu v letech 2000-2004 – počty pacientů .....	35
6.2. Vývoj preskripce sledovaných preparátů s obsahem benzodiazepinů, zolpidemu a zopiclonu v letech 2001-2003 – pohlaví pacientů .....	37
6.3. Spotřeba vybraných preparátů s obsahem benzodiazepinů, zolpidemu a zopiclonu v letech 2001-2003 – dle věku .....	40
6.4. Spotřeba vybraných preparátů s obsahem benzodiazepinů, zolpidemu a zopiclonu v letech 2001-2003 – dle vybraných diagnóz .....	42
6.5. Preskripce vybraných preparátů s obsahem benzodiazepinů, zolpidemu a zopiclonu v letech 2001-2003 – dle specializací lékařů .....	43
7. DISKUSE .....	44
8. ZÁVĚR .....	48
9. POUŽITÁ LITETARATURA .....	49
10. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	50

## 1. ÚVOD

Ve své práci jsem se zabýval analýzou používání / preskripce / hypnotik v České republice se zaměřením na přípravek Rohypnol a modernější přípravky obsahující zolpidem a zopiclon.

Pro analýzu jsem zvolil období let 2000 až 2003, resp 2004. Pokoušel jsem se zjistit zda je patrný trend používání modernějších molekul s nízkým návykovým potenciálem na úkor staršího preparátu s vyšším návykovým potenciálem. Dále jsem sledoval jaké specializace lékařů se podílí na preskripci těchto preparátů a v jakých diagnózách jsou tyto preparáty užívány. Analýza dále zohledňovala pohlaví a věk pacientů užívající tyto preparáty.

## 2. SPÁNEK

Spánek je velice důležitý pro fyzickou a psychickou regeneraci každého člověka. Člověk je schopen plné duševní a fyzické výkonnosti pouze tehdy, pokud spí dostatečně dlouhou dobu / 6 až 8 hodin / .Trvalý nedostatek spánku způsobí tělesné i duševní chátrání. / *Lullman a kol.2 /*

Normální spánek probíhá v několika fázích.Fáze I – lehký spánek, je charakterizovaná útlumem svalové aktivity s občasnými svalovými záškuby. Z celého cyklu trvá asi 4-5 %.Fáze II – je charakterizovaná útlumem dýchání a srdeční činnosti , klesá i tělesná teplota. Tato fáze trvá asi 45- 50 % času. Fáze III – začátek hlubokého spánku, mozek začíná produkovat pomalé delta vlny.Tato fáze trvá asi 4-6 % času.Fáze IV – velmi hluboký spánek charakterizovaný rytmickým dýcháním a omezenou svalovou aktivitou, mozek produkuje delta vlny.Tato fáze trvá asi 12-15 % času.Fáze V – REM / rapid eye movement / spánek charakterizovaný rychlými pohyby očí, mozkové vlny se zrychlují, svalová relaxace se prohlubuje, srdeční aktivita je větší, dýchání je rychlé a povrchní, zdají se sny. Tato fáze trvá asi 20 – 25 % času.

Obecně se spánek dá rozdělit na dvě hlavní fáze.Na fázi REM a fázi NREM / non rapid eye movement /. Z předchozího odstavce je patrné , že fáze NREM je tvořena fázemi I až IV.Fáze REM a NREM se po asi 90 minutách cyklicky střídají. / *Katzung /*

### 2.1.PORUCHY SPÁNKU

Stížnosti na nespavost představují širokou oblast různých poruch spánku, které se projevují ztíženým usínáním, častým probouzením, krátkým trváním spánku a pocitem nedostatečné svěžesti při probuzení. / *Katzung /*

Nespavost vyžaduje pečlivé vyšetření nemocného, aby se odhalily možné příčiny tohoto stavu.Mezi příčiny nespavosti řadíme emoční problémy – zármutek, strach, stres.Dalšími příčinami mohou být somatické obtíže – kašel, bolest, svědění.Mezi příčiny nespavosti můžeme zařadit i užívání stimulačních látek – nápoje obsahující kofein, sympatomimetika, theofylin nebo některá antidepresiva./ *Lullmann a kol. 1 /*

Nefarmakologická terapie by měla předcházet léčbě farmakologické a měla by být zaměřena na odstranění těchto příčin.Při nefarmakologické terapii se pacientům doporučuje patřičná dieta, tělesné cvičení, vyloučení stimulací před spaním,

zajištění pohodlného místa na spaní a pravidelnou dobu, kdy se nemocný ukládá ke spánku.

Pokud nefarmakologická terapie selhává přistupuje se k léčbě farmakologické. Zde se používají hypnotika. Výběr hypnotika by se měl dít především podle charakteru nespavosti a podle biologického poločasu hypnotika. V zásadě volíme hypnotikum, které dokáže zaručit spánek s dosti rychlým nástupem, dostatečným trváním a s minimálními projevy přetrvávání účinku, jako je ospalost, špatná nálada a psychomotorický útlum.

Obecně se dává přednost lékům s příznivým terapeutickým indexem jako jsou benzodiazepiny. Používají-li se hypnotika pravidelně každý večer, může se objevit tolerance, která vede k tomu, že si pacient sám zvyšuje dávky, aby se dostavil požadovaný účinek. Pokud dojde k fyzické závislosti, platí, že léčiva s kratším trváním účinku doprovázejí při vysazení terapie intenzivnější abstinenční příznaky. Je třeba mít ovšem na paměti, že dlouhodobé používání hypnotik je nebezpečný a neracionální lékařský postup. / *Katzung* /

### 3. HYPNOTIKA

Z hlediska indikací označujeme jako hypnotika látky ovlivňující bdělost. Z hlediska zavádění do praxe můžeme hypnotika dělit na několik generací.

Do I. generace řadíme barbituráty, alkoholy ( glutethimid, methyprylon ) a též anorganický bromidový iont. V II. generaci nalezneme především benzodiazepiny – nitrazepam, flunitrazepam, triazolam, flurazepam a midazolam. Do III. generace zařazujeme látky zopiclon, suriclon a zolpidem.

Od první do třetí generace roste selektivita účinku na specifická místa GABA-receptorového komplexu zároveň se selektivitou účinku klinického, klesá toxicita a riziko interakcí s ostatními léčivy. Snižuje se přetrvávající ospalost ráno po probuzení a přetrvávající tlumivý účinek na psychomotorické funkce. / *Katzung* /

### *Barbituráty*

Ovlivňují GABA(A) receptorový systém, zdá se, že spíše prodlužují působení GABA, než zesilují. Ve vysokých koncentracích mohou být barbituráty považovány za GABA –mimetika, protože přímo aktivují chloridové kanály. Působí jako induktory cytochromu P 450, což může ovlivňovat koncentrace současně podávaných léčiv. Pro svou malou terapeutickou šíři / ovlivnění KVS systému a respirační útlum / a riziko vzniku závislosti a zneužití k suicidálním pokusům se již barbituráty používají v jiných indikacích a omezeně , např fenobarbital a pentobarbital jako antiepileptika a thiopental jako anestetikum.

### *Benzodiazepiny*

Ovlivňují GABA (A) receptorový systém a působí zde jako alosteričtí agonisté GABA. Zvýšený vstup chloridových iontů do buňky / hyperpolarizace / je dán častějším otvíráním chloridového kanálu. Existují dva subtypy benzodiazepinových receptorů. Omega 1 receptor, přes který je zprostředkován sedativní, hypnotický a antikonvulzivní účinek a Omega 2 receptor, přes který je zprostředkován anxiolytický účinek. Po perorálním podání vykazují velmi vysokou biologickou dostupnost a vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny. Biotransformace probíhá na cytochromu P450 s následnou konjugací s kyselinou glukuronovou. Podle trvání účinku je můžeme rozdělit na krátkodobé / midazolam, triazolam, oxazepam /, střednědobé / flunitrazepam, bromazepam / a dlouhodobé / diazepam, flurazepam /. Při užívání benzodiazepinů můžeme pozorovat vznik tolerance a je zde riziko výskytu lékové závislosti. Eventuální předávkování se dá řešit podáním antagonisticky působícího flumazenilu. Obecně se dá říci, že benzodiazepiny jsou bezpečnější než barbituráty.

### *Selektivní agonisté Omega 1 receptoru – zolpidem, zopiclon, suriclone*

Jsou to látky, které již nemají základní strukturu benzodiazepinů, které však zřejmě působí na téže specifickém vazebném místě. Jsou to látky s rychlým nástupem účinku a krátkým biologickým poločasem. Prakticky neovlivňují architekturu spánku a je zde nižší riziko vzniku závislosti. Jejich účinek je čistě hypnotický bez účinku anxiolytického a myorelaxačního.



### *GABA (A) Receptorový systém*

Tlumivé působení GABA na neuron vyplývá z její interakce s membránovými GABA(A) receptory, které spouštějí otevírání kanálů pro chloridové ionty. Molekulární klonovací postupy dokazují, že GABA(A) receptor je heterooligomerní glykoprotein, sestávající ze dvou alfa a dvou beta podjednotek, z nichž každá sestává ze čtyř peptidů, prostupujících membránou a ohraničujících chloridový kanál. Karboxylová i aminová zakončení těchto peptidů jsou umístěna na zevním povrchu membrány.

GABA se váže na receptory beta podjednotek a tím otevírá kanál a umožní chloridovým iontům vstup kanálem. Receptorová místa pro benzodiazepiny jsou umístěna na alfa podjednotkách. Vazba benzodiazepinů usnadňuje otevírání kanálů, ale sama nevyvolá přímo chloridový proud jako GABA. / *Katzung* /

## **3.1 FLUNITRAZEPAM**

### **CHARAKTERISTIKA**

Flunitrazepam je benzodiazepinový derivát, chemicky 5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-1,4-benzodiazepin-2-on.

### **FARMAKOKINETIKA**

Při perorálním podávání se jako slabě zásaditá látka, nejvíce vstřebává při vysokém pH v duodenu. Flunitrazepam je po perorálním podání téměř úplně absorbován. First pass efektu v játrech podléhá 10-15 %, absolutní biologická dostupnost činí 70-90 %. Maximální plazmatická koncentrace flunitrazepamu je 6-11 ng / ml za 1,3 až 1,9 hodin po podání dávky 1 mg. Subchronické a chronické podávání per os má za následek mírnou kumulaci flunitrazepamu v plazmě. Distribuce flunitrazepamu je rychlá a rozsáhlá. Flunitrazepam je ze 78 % vázán na plazmatické proteiny, rychle přechází do mozkomíšního moku. Koncentrace flunitrazepamu v amniové tekutině činí 8 % mateřské plazmatické koncentrace. Plazmatická koncentrace v umbilikální žíle a artérii činí 22 % venózní plazmatické koncentrace.

Flunitrazepam je v organismu téměř úplně metabolizován. Hlavními metabolity jsou 7-aminoflunitrazepam a N-desmethylflunitrazepam. N-desmethylflunitrazepam je farmakologicky aktivní, ale méně než flunitrazepam a při ustáleném stavu jeho koncentrace zůstává nižší než minimální účinná koncentrace.

Eliminační poločas flunitrazepamu je mezi 16 až 35 hodinami. Poločas aktivního metabolitu N-desmethylflunitrazepamu je 23 až 33 hodin. Metabolity jsou z 80 % vylučovány močí, z 10 % stolicí. Méně než 2 % je vyloučeno močí v nezměněné podobě.

### MECHANISMUS ÚČINKU

Agonista benzodiazepinových receptorů, je krátce až střednědobé hypnotikum, s vysokou afinitou pro benzodiazepinové receptory v mozku a míše. Benzodiazepiny zvyšují aktivitu neuromediátoru GABA v centrálních neuronech. To má za následek anxiolytický, myorelaxační, antikonvulzivní, sedativní až hypnotický účinek, rovněž zpomalení psychomotorických funkcí a amnézii. / viz. Výše Benzodiazepiny /.

### NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

K nežádoucím účinkům flunitrazepamu patří malátnost, ospalost, otupění emocí, snížení bdělosti, zmatenost, únava, bolesti hlavy, závratě, svalová slabost, ataxie či dvojité vidění. Tyto příznaky se objevují převážně na začátku terapie a obvykle mizí při opakovaném podání. Dále se mohou vyskytnout reakce z přecitlivělosti, včetně raše a angioedému. Rovněž se mohou občas vyskytnout gastrointestinální obtíže, sucho v ústech, zřídka změny libida, kožní reakce. Anterográdní amnézie se může objevit již při běžné terapeutické dávce, její riziko však stoupá se zvýšením dávky. Amnézie může být spojena s nepřiměřeným chováním. Paradoxní reakce mohou být relativně závažné a vyskytují se spíše u starších osob. Tato reakce je charakterizována neklidem, agitovaností, zvýšenou dráždivostí, agresivitou, vzácně bludy, zuřivostí, živými nebo děsivými sny, halucinacemi a psychózou.

## INTERAKCE

Sedativní nežádoucí účinky mohou být vystupňovány při současném užití látek tlumících CNS, včetně alkoholu. Zvýšení centrálního tlumivého účinku se projeví při současném užívání neuroleptik, hypnotik, anxiolytik-sedativ, narkotických analgetik, antidepresiv, antiepileptik, narkotických anestetik a sedativních antihistaminik. V případě narkotických analgetik se může objevit zvýšená euforie, která zvyšuje riziko vzniku psychické závislosti. Léky, které inhibují cytochrom P-450 mohou zvýšit aktivitu benzodiazepinů. Cisaprid urychluje absorpci perorálně podávaných benzodiazepinů, což může vést k dočasnému zvýšení jejich sedativního efektu.

## ZÁVISLOST A TOLERANCE

Použití benzodiazepinů může vést ke vzniku fyzické a psychické závislosti. Riziko vzniku se zvyšuje s vyšší dávkou a trváním léčby, rovněž snáze vzniká u pacientů s abúzem alkoholu v anamnéze a u drogové závislosti. U pacientů, u nichž vznikla fyzická závislost, se po náhlém vysazení objevují abstinenční příznaky. K těm patří bolesti hlavy, svalová bolest, nadměrná anxiozita, pocit napětí, neklid, zmatenost, dráždivost. V závažnějších případech se objeví pocity derealizace, depersonalizace, hyperakusis, pocit necitlivosti a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk či fyzický kontakt, halucinace a epileptické záchvaty.

V závislosti na dávce a délce používání se na farmakologické účinky benzodiazepinů může vytvářet tolerance, čímž může docházet ke ztrátě hypnotické účinnosti.

Při náhlém vysazení užívání flunitrazepamu může docházet k rebound syndromu nespavosti, který může být provázen i jinými reakcemi, jako je změna nálady, pocity úzkosti a neklidu.

## GRAVIDITA A LAKTACE

Flunitrazepam prostupuje placentární bariérou, ale u fétu je sérová koncentrace značně nižší než u matky. Riziko vrozených defektů, které by vznikly jako důsledek podávání terapeutických dávek benzodiazepinů během časného těhotenství, je malé.

Přestože přestup flunitrazepamu placentární bariérou po jednotlivé dávce je malý, neměl by být podáván v posledním trimestru těhotenství dlouhodobě. Jestliže, ze závažných zdravotních důvodů je podáván v pozdním těhotenství nebo při porodu, je nutno počítat s případným farmakologickým působením na kojence, projevujícím se jako hypotermie, pokles krevního tlaku a mírná deprese dechu.

U novorozenců narozených matkám, které užívali flunitrazepam dlouhodobě v poslední fázi těhotenství, se mohou projevovat příznaky fyzické závislosti a může docházet k projevům abstinčního syndromu.

Protože flunitrazepam přestupuje do mateřského mléka, nesmí být podáván při kojení.

## KLINICKÉ POUŽITÍ A DÁVKOVÁNÍ

Flunitrazepam je indikován ke krátkodobé léčbě nespavosti.

Flunitrazepam se u dospělých a mladistvých používá v dávkách 0,5 až 1mg v jednotlivé dávce, výjimečně 2mg. Tato dávka by však neměla být překročena. U starších pacientů postačí dávka 0,5 mg, za výjimečných okolností ji lze zvýšit na 1 mg. Terapie má být zahájena co nejnižší dávkou. Potahovaná tableta se užívá krátce před spaním, polyká se celá a zapíjí se trochou tekutiny.

Terapie má být co nejkratší, délka trvání léčby se pohybuje od několika dnů až do 2 týdnů s maximem (které v sobě zahrnuje "tapering-off process", tj. postupné snižování dávky) 4 týdnů. Ve výjimečných situacích, kdy léčba vyžaduje dlouhodobou aplikaci, je možno, za pečlivého zhodnocení pacientova stavu, tento limit překročit.

## AKUTNÍ INTOXIKACE

Intoxikace flunitrazepamem většinou nepředstavuje ohrožení života, jestliže není v kombinaci s dalšími látkami tlumícími CNS. V mírnějších případech se projevuje ospalostí, malátností, zmateností, letargií. U závažnějších stavů je ataxie, hypotonie svalů, hypotenze, respirační deprese až kóma (zřídka) a smrt (velmi zřídka).

Při předávkování je nutno předem uvážit, zda se jedná o otravu samotným přípravkem nebo o kombinaci látek. Pokud je pacient při vědomí, je nutno co nejdříve vyvolat zvracení (do 1 hodiny po požití), u pacientů v bezvědomí až po

zajištění dýchacích cest. Pro snížení vstřebávání se podává aktivní uhlí. Dále je třeba zajistit podpůrnou terapii zaměřenou na udržení funkcí respiračních a kardiovaskulárních.

Specifickým antagonistou benzodiazepinů na GABA-ergních receptorech je flumazenil. Ten se v případě intoxikace benzodiazepiny používá ve formě nitrožilní injekce ( 0,2mg ). Pokud nedojde k obnovení vědomí, lze aplikovat za 60 sekund další dávku ( 0,1mg ) a takto pokračovat do celkové dávky 1mg. Účinek flumazenilu lze prodloužit aplikací nitrožilní infuze o rychlosti 0,1 – 0,4 mg za hodinu ( ve fyziologickém roztoku nebo v 5 % roztoku glukózy ).

### PREPARÁTY S OBSAHEM FLUNITRAZEPAMU NA TRHU

V současné době je na trhu pouze jediný preparát s touto obsahovou látkou :

1/Rohypnol - Zentiva a.s.

### 3.2. ZOLPIDEM / zolpidemii hydrogentartras /

#### CHARAKTERISTIKA

CN1C=NC2=C1C(=C(C)C)C(=O)N2 N,N,6-trimethyl-2-(4-methylfenyl)imidazo-[1,2-a]pyridin-3-acetamid

#### FARMAKOKINETIKA

Zolpidem se rychle vstřebává a má rychlý nástup hypnotického účinku. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo mezi 0,5 a 3 hodinami. Po perorálním podání je biologická dostupnost 70%, daná středním stupněm first-pass

metabolismu. Proteinová vazba je  $92,5 \pm 0,1\%$ . Distribuční objem u dospělých je  $0,54 \pm 0,02$  l/kg a u velmi starých nemocných se snižuje na  $0,34 \pm 0,05$  l/kg.

Plazmatické koncentrace u starých nemocných a osob s jaterním selháváním se zvyšují, u těchto osob může být nutná úprava dávkování. U pacientů s renální nedostatečností (i dialyzovaných) je mírné snížení clearance. Ostatní farmakokinetické parametry jsou nezměněny.

Eliminační poločas je krátký, průměrná hodnota je 2,4 hodiny ( $\pm 0,2$  h) a trvání účinku je až 6 hodin. Farmakokinetický profil zolpidemu je v terapeutickém rozmezí lineární a při opakovaném podání se nemění.

Všechny metabolity jsou farmakologicky neaktivní a vylučují se do moči (56%) a do stolice (37%). Neinterferují s proteinovou vazbou zolpidemu. Klinické studie prokázaly, že zolpidem nelze odstranit dialýzou.

## MECHANISMUS ÚČINKU

Zolpidem je imidazopyridinové hypnotikum, agonista GABA-A receptoru selektivní pro omega-1 podjednotku tohoto receptoru, také známé jako benzodiazepinová-1 podjednotka.

Zatímco benzodiazepiny se váží neselektivně na všechny tři podjednotky omega receptoru, zolpidem se přednostně váže na omega-1 podjednotku. Tento receptor zprostředkovává změnu kanálu pro chloridové anionty a vyvolává tak specifický sedativní účinek zolpidemu. Účinek lze zvrátit benzodiazepinovým antagonistou flumazenilem.

U zvířat: selektivní vazba zolpidemu na omega-1 podjednotku může vysvětlit úplnou absenci myorelaxačního a antikonvulzivního účinku zolpidemu v hypnotických dávkách, ke kterému normálně dochází po podání benzodiazepinů neselektivních pro omega-1 podjednotku.

U lidí: Zolpidem zkracuje spánkovou latenci a počet probuzení, prodlužuje délku spánku a zlepšuje jeho kvalitu. Tyto účinky jsou doprovázeny typickým EEG nálezem, odlišným od benzodiazepinů. Ve studiích, které sledovaly relativní trvání jednotlivých fází spánku, bylo potvrzeno, že zolpidem zachovává spánkovou architekturu. V doporučených dávkách nemá zolpidem vliv na trvání paradoxního spánku (REM). Zachování hlubokého spánku (fáze III a IV - spánek pomalých vln)

může být vysvětleno selektivní vazbou zolpidemu na omega-1 receptory. Všechny zjištěné účinky zolpidemu jsou reverzibilní při použití antagonisty benzodiazepinu flumazenilu.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nežádoucí účinky zolpidemu jsou závislé na dávce, zejména některé CNS projevy. Teoreticky by měly být menší, pokud je zolpidem podán těsně před spaním nebo po ulehnutí. K těmto nežádoucím účinkům dochází častěji u starších nemocných. K nežádoucím účinkům zolpidemu patří ospalost během dne, snížená bdělost, zmatenost, únava, bolesti hlavy, točení hlavy, svalová bolest, poruchy chůze nebo diplopie. Tyto příznaky se obvykle objevují na začátku léčby. Příležitostně se vyskytují další nežádoucí účinky, jako jsou gastrointestinální poruchy, změny libida nebo kožní reakce.

Již při podání běžné terapeutické dávky se může objevit anterográdní amnézie. Riziko se zvyšuje s vyšším dávkováním. Amnézie může být spojena s nepřiměřeným chováním, které je charakterizováno příznaky jako je neklid, zvýšená nespavost, nervozita, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, noční můry, halucinace, nevhodné chování, náměsíčnost a další nežádoucí poruchy chování. Tyto reakce jsou pravděpodobnější u starších nemocných.

## INTERAKCE

Sedativní nežádoucí účinky mohou být vystupňovány při současném použití látek tlumících centrální nervový systém, včetně alkoholu. Ke zvýšenému útlumu centrálního nervového systému může dojít v případech současného podávání zolpidemu s psychofarmaky (neuroleptiky), hypnotiky, anxiolytiky-sedativy, antidepressivy, narkotickými analgetiky, antiepileptiky, anestetiky a sedativními antihistaminiky. V případě užití s SSRI (fluoxetin a sertralin) však nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické a farmakodynamické interakce. V případě narkotických analgetik může dojít k větší euforii vedoucí k větší psychické závislosti

Sloučeniny, které inhibují určité jaterní enzymy (zejména cytochrom P450), mohou zesílit účinek některých hypnotik. Zolpidem je metabolizován několika jaterními enzymy cytochromu P450: hlavními jsou CYP3A4 a CYP1A2. Farmakodynamický efekt zolpidemu je snížen při současném podání s rifampicinem (induktor CYP3A47). Při podání zolpidemu s intraconazolem (inhibitor CYP3A4) nedošlo k významné změně farmakokinetických a farmakodynamických vlastností. Klinický význam těchto výsledků není znám. Při podání zolpidemu s warfarinem, digoxinem, ranitidinem nebo cimetidinem nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické interakce.

### ZÁVISLOST A TOLERANCE

Podávání zolpidemu může vést k rozvoji fyzické i psychické závislosti. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a trváním léčby a je vyšší u pacientů s anamnézou psychiatrických onemocnění nebo závislosti na alkoholu a drogách. Při vzniku fyzické závislosti je náhlé ukončení léčby doprovázeno abstinenčními příznaky, jako jsou bolesti hlavy, svalové bolesti, extrémní úzkost a napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V těžkých případech může dojít k projevům jako jsou derealizace, depersonalizace, hyperakuzie, necitlivost a palčivost končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Při podávání po dobu několika týdnů se může objevit tolerance, která vede ke ztrátě hypnotického účinku. Při náhlém vysazení může docházet k rebound syndromu nespavosti. Přítomny mohou být i další reakce, včetně změn nálad, úzkosti a neklidu.

### GRAVIDITA A LAKTACE

Ačkoliv studie na zvířatech neprokázaly teratogenní nebo embryotoxický účinek, nebyla dosud stanovena bezpečnost podávání v těhotenství. Stejně jako ostatní látky, zolpidem se nesmí podávat v těhotenství. Pokud je z naléhavých lékařských důvodů podáván zolpidem v pozdní fázi těhotenství nebo při porodu, lze vzhledem k farmakologickému účinku dané látky očekávat ovlivnění novorozence, jako je hypotermie, hypotonie a střední deprese dechu.



Malé množství zolpidemu proniká do mateřského mléka. Podávání zolpidemu kojícím matkám je kontraindikováno.

## KLINICKÉ POUŽITÍ A DÁVKOVÁNÍ

Zolpidem je indikován pro krátkodobou léčbu nespavosti a jeho podávání by nemělo překročit dobu čtyř týdnů. Zolpidem působí rychle, a proto se podává bezprostředně před ulehnutím nebo po ulehnutí. Doporučená denní dávka pro dospělé je 10 mg. Starší nebo oslabení nemocní mohou být k účinkům zolpidemu zvláště citliví, v těchto případech se doporučuje podání pouze 5 mg. Celková dávka zolpidemu nemá překročit 10 mg.

Clearance a metabolismus zolpidemu jsou sníženy při jaterním selhávání. U takových nemocných, stejně jako u starších pacientů, se má začít podávat 5 mg. Starším nemocným se má věnovat zvláštní pozornost. Není-li dosaženo dostatečné klinické odpovědi a lék je dobře snášen, lze u dospělých (mladších 65 let) dávku zvýšit na 10 mg.

## AKUTNÍ INTOXIKACE

Akutní intoxikace samotným zolpidemem většinou nepředstavuje riziko ohrožení života. Při popsaných předávkováních zolpidemem se poruchy vědomí pohybovaly od spavosti po lehké koma. Při předávkování až do 400mg došlo vždy k úplnému zotavení.

Předávkování zolpidemem spolu s dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém (včetně alkoholu) vedlo k výrazně těžším projevům, někdy i fatálním. V takových případech se používají symptomatologická a podpůrná opatření k zajištění životních funkcí. Není-li vhodný výplach žaludku, podává se pro snížení vstřebávání aktivní uhlí. Sedativa se podávat nemají dokonce ani při excitovaném stavu pacienta. Při vážných příznacích (sedace, respirační deprese) lze zvážit podání flumazenilu, který však může přispět k neurologickým projevům (křeče).

Zolpidem není dialyzovatelný.

## PREPARÁTY S OBSAHEM ZOLPIDEMU NA TRHU

V současné době jsou na trhu následující preparáty obsahující zolpidem :

- 1/ Stilnox - Sanofi – Synthelabo France
- 2/ Hypnogen - Zentiva a.s. ,ČR
- 3/ Eanox - Synthon Hispania S.L., Španělsko
- 4/ Zolpidem-Ratiopharm - Ratiopharm GmbH, SRN
- 5/ Zonadin - Pliva-Lachema a.s., Česká republika

### 3.3.ZOPICLON / zopiclonum /

#### CHARAKTERISTIKA

(RS) -6- (5-Chlor-2-pyridyl) -6,7-dihydro-7-oxo-5H-pyrrolo[3,4-b]  
pyrazin-5-yl 4-methyl-1-piperazincarboxylat

#### FARMAKOKINETIKA

Zopiclon se po perorálním podání rychle vstřebává. Maximální sérovou koncentraci dosahuje za 1 až 1,5 hodiny po podání. Sérové koncentrace a vstřebávání nejsou závislé na velikosti podané dávky. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 45% a pravděpodobnost rizika interakcí z důvodu vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny není klinicky významná. Biologická dostupnost zopiclonu je 75-94%.

Zopiclon se v organizmu metabolizuje na dva základní metabolity: N-desmethylzopiclon (biologicky inaktivní) a zopiclon-N-oxid (biologicky aktivní). Biologické poločasy těchto metabolitů jsou cca 7,4 hodiny u N-desmethyl zopiclonu a 4,5 hodiny u zopiclon-N-oxidu. Při dlouhodobém podávání nedochází ke kumulaci zopiclonu ani jeho metabolitů a nedochází k enzymatické indukci. Distribuční objem zopiclonu je cca 100 litrů.

V terapeutických dávkách je eliminační poločas zopiclonu přibližně 5 hodin (3,5-6 hodin). Porovnání nízké renální clearance nezměněné účinné látky (8,4 ml/min.) a plazmatické clearance (232 ml/min.) ukazuje, že clearance zopiclonu je převážně metabolická.

Ve formě dvou základních metabolitů se 80% podané dávky vyloučí močí a 16% stolicí. Asi 4-5% podané dávky zopiclonu se vylučuje močí v nezměněné formě. Do 24 až 48 hodin po podání poslední dávky se z organismu vyloučí 100% zopiclonu a jeho dvou hlavních metabolitů.

U starších pacientů dochází k mírnému snížení hepatálního metabolismu zopiclonu, což vede k prodloužení eliminačního poločasu přibližně na 7 hodin. U pacientů s renální insuficiencí nebyla dokázána kumulace zopiclonu ani jeho metabolitů. U pacientů s hepatální cirhózou se plazmatická clearance zopiclonu snižuje přibližně na 40%, v závislosti na snížení demethylační kapacity. U těchto pacientů by mělo být dávkování redukováno.

## MECHANISMUS ÚČINKU

Zopiclon patří do nové skupiny hypnotik (skupina cyklopyrolonu). Vyznačuje se rychlým účinkem, který je podmíněný vazbou zopiclonu na benzodiazepinové receptory, na něž však působí jiným mechanismem než benzodiazepiny.

Podobně jako u diazepamu je účinek zopiclonu zprostředkován zvýšením aktivity kyseliny gama-aminomáselné (GABA) v mozku. V terapeutických dávkách zopiclon zkracuje dobu usínání, snižuje počet nočních probouzení se, zlepšuje délku a kvalitu spánku.

Přípravek má kromě hypnotického účinku též účinek sedativní, antikonvulzivní a mírně myorelaxační.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejčastěji se mohou vyskytnout kovová nebo trpká pachuť v ústech, sucho v ústech, bolesti hlavy, ospalost, závratě a nauzea. Výjimečně se mohou vyskytnout psychické poruchy nebo změny chování (zvýšená dráždivost, zmatenost, halucinace,

agresivita), případně deprese po probuzení. Vzácně se vyskytují kožní alergické projevy. Při léčbě zopiclonem se může vyskytnout anterográdní amnesie, především je-li spánek přerušen, anebo když mezi užitím přípravku a uložení se k spánku uplyne delší doba.

## INTERAKCE

Při současném užívání neuroleptik, hypnotik, sedativ, anxiolytik, antidepresiv, narkotik, antiepileptik a antihistaminik se sedativním účinkem se může zvýraznit centrálně depresivní účinek zopiclonu. Plazmatická koncentrace zopiclonu se zvyšuje po intravenózním podání metoclopramidu a snižuje se po podání atropinu.

## ZÁVISLOST A TOLERANCE

Užívání zopiclonu je spojeno s rizikem vzniku lékové závislosti. Toto riziko se zvyšuje při prodloužení léčby nad 28 dní, při nadměrném požívání alkoholických nápojů (i v anamnéze) nebo v případě už existující lékové závislosti a při současném užívání jiných psychotropních látek.

Při opakované léčbě přípravkem se může objevit vznik tolerance. Tolerance se nevyskytuje při léčbě, jejíž délka nepřesáhla čtyři týdny. Při náhlém přerušení léčby se může vyskytnout tzv. "rebound insomnia" (po náhlém přerušení léčby se insomnie objeví znovu). Léčba by proto měla být ukončována postupným snižováním dávky při pečlivém sledování stavu pacienta (především po delším podávání přípravku nebo léčbě dlouhodobé hyposomnie).

## GRAVIDITA A LAKTACE

Podávání zopiclonu těhotným a kojícím ženám se nedoporučuje, poněvadž pro jeho použití v této skupině pacientek není dostatek informací a klinických zkušeností. Zopiclon přechází do mateřského mléka.

## KLINICKÉ POUŽITÍ A DÁVKOVÁNÍ

Zopiclon se používá k léčbě krátkodobých, přechodných nebo chronických poruch spánku, včetně poruch usínání, častého nočního probouzení a předčasného ranního probouzení u dospělých. Obvyklá doporučená dávka pro dospělé je 7,5 mg (1 tableta) zopiclonu denně. U starších pacientů, pacientů s poruchou funkce jater a chronickou respirační insuficiencí se doporučuje začít léčbu dávkou 3,75 mg (1/2 tablety) denně s možností později zvýšit dávku na 7,5 mg (1 tableta) denně podle individuální snášenlivosti.

U pacientů se závažnou poruchou renálních funkcí je doporučená dávka 3,75 mg (1/2 tablety) denně.

Celková doba léčby by měla být podle možnosti co nejkratší a neměla by přesahovat 28 dní.

Obvyklá doba léčby u přechodné insomnie je 2 až 5 dní a u krátkodobé insomnie 2 až 3 týdny.

## AKUTNÍ INTOXIKACE

Předávkování se projevuje různým stupněm deprese centrálního nervového systému od ospalosti až po koma, podle množství požitého přípravku. Předávkování obvykle nebývá život ohrožující, pokud není přípravek kombinován s jinými látkami s tlumivým účinkem na CNS (včetně alkoholu).

Léčba předávkování je symptomatická a podpůrná. Žaludeční laváž je účinná jen když se provede včas po požití přípravku. Jako antidotum lze použít Flumazenil (intravenózní podání). Zopiclon je dialyzovatelný.

## PREPARÁTY S OBSAHEM ZOPICLONU NA TRHU

1/ Zopiclon 7,5 - Zentiva a.s.

2/ Imovane - Rhone – Poulanc Rorer, Francie

### 3.4.MIDAZOLAM / midazolami /

#### CHARAKTERISTIKA

8-chlor-6-(o-fluorfenyl)-1-methyl-4H-imidazo-(1,5-a)(1,4)  
benzodiazepin

#### FARMAKOKINETIKA

Po perorálním podání je midazolam rychle a úplně absorbován. Vzhledem k efektu prvního průchodu játry (first pass effect) je biologická dostupnost přibližně 40%. Při dávce 15 mg je maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max} = 70-120$  ng/ml) dosaženo za 0,5-1,5 hod. po podání.

Plazmatická koncentrace klesá ve dvou fázích s poločasy 0,3-0,5 hodiny (distribuční fáze) a 1,5-3,5 hodiny (eliminační fáze). 96-98% midazolamu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem kolísá mezi 0,7-1,2 l/kg. U zvířat a lidí bylo prokázáno, že midazolam prostupuje placentou do fetálního oběhu. Midazolam je rovněž vylučován do mateřského mléka.

Midazolam je rychle a úplně metabolizován. 30-50% účinné látky je metabolizováno již při svém prvním průchodu játry. Hlavní farmakologicky aktivní metabolit je alfa-hydroxymidazolam, jehož eliminační poločas je kratší než eliminační poločas původní substance. Ani při delším podávání jednou denně nebo na noc nedochází ke kumulaci účinné látky. Farmakokinetický profil a metabolismus zůstává konstantní.

Výsledné metabolity podléhají rychlé konjugaci s kyselinou glukuronovou a jako glukuronidy jsou vylučovány ledvinami.

Kompenzované jaterní onemocnění a pokročilý věk mají na farmakokinetiku perorálně podaného midazolamu jen malý nebo žádný vliv.

## MECHANISMUS ÚČINKU

Midazolam je spánek navozující prostředek charakterizovaný rychlým nástupem a krátkým trváním účinku. Také má anxiolytické, antikonvulzivní a myorelaxační účinky / viz výše BENZODIAZEPINY /.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Poruchy centrálního a periferního nervového systému. Ospalost přes den, emoční útlum, postižení bdělosti, zmatenost, vyčerpanost, bolesti hlavy, závratě, svalová slabost, ataxie nebo dvojitě vidění - tyto poruchy se mohou vyskytnout zejména na začátku terapie a s opakovaným užíváním obvykle vymizí. Při užití při premedikaci může lék přispět k postoperační sedaci. Při podávání terapeutických dávek se může vyskytnout anterográdní amnézie. Při podávání vyšších dávek je její riziko větší. Amnestický účinek může být spojen s nepřiměřeným chováním. Při podávání benzodiazepinů může dojít k odkrytí preexistující deprese. Psychiatrické a paradoxní reakce: neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, záchvaty zuřivosti, noční můry, halucinace, psychózy, nepřiměřené chování a jiné poruchy chování. Jejich výskyt je pravděpodobnější u starších pacientů.

## INTERAKCE

Je třeba se vyvarovat současného požití alkoholu. Pokud je lék užit v kombinaci s alkoholem, může dojít k zesílení jeho sedativního účinku. Zesílení centrálně depresivního účinku se může objevit, pokud je midazolam užit současně s: antipsychotiky (neuroleptiky), hypnotiky, anxyolitiky, antidepresivy, narkotickými

analgetiky, antiepileptiky, anestetiky a sedativními antihistaminiky. Narkotická analgetika mohou vést k vystupňování euforie vedoucí k zesílení psychické závislosti.

Studie ukazují, že ranitidin může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací, a tím ke zvýšení klinického účinku midazolamu. Tato zjištění mohou souviset se změnami žaludečního pH (způsobenými podáváním ranitidinu) a jejich vlivem na vstřebávání léku.

Potenciálně významná je interakce mezi midazolamem a látkami, které inhibují některé jaterní enzymy (zejména cytochrom P 450 III A). Data jasně ukazují, že tyto látky ovlivňují farmakokinetiku midazolamu a mohou vést k ovlivnění stupně a trvání sedace. V současnosti je popsána enzymová indukce s rifampicinem, karbamazepinem a fenytoinem a enzymová inhibice s cimetidinem, erytromycinem, diltiazemem, verapamilem, ketokonazolem, flukonazolem a itrakonazolem. Proto by se mělo, pokud je to možné, vyvarovat preskribci midazolamu pacientům užívajícím výše uvedené látky nebo jiné, které inhibují P 450 III A. Jinak by měla být dávka midazolamu snížena. Při současném podávání midazolamu a ketoconazolu, itraconazolu, diltiazemu, verapamilu nebo erythromycinu by měla být dávka midazolamu snížena na 50-75%. V takových případech by měl být pacient pod pečlivým dohledem.

## ZÁVISLOST A TOLERANCE

Užívání midazolamu - i v terapeutických dávkách - může vést k rozvoji fyzické závislosti. Vysazení - zejména jeho náhlé vysazení - může vést k abstinčním příznakům nebo k rebound fenoménu. Může se objevit i psychická závislost. Zneužívání bylo zaznamenáno u jedinců zneužívajících více léků.

Při opakovaném užití krátkodobě působících benzodiazepinů se během několika týdnů může vyvinout jistý pokles jejich hypnotického účinku.



## GRAVIDITA A LAKTACE

Ke zhodnocení bezpečnosti midazolamu v těhotenství nejsou k dispozici dostatečná data. Midazolam může být v těhotenství podáván pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější metoda. Pacientky ve fertilním věku musí být informovány o nutnosti porady s lékařem o vhodném způsobu vysazení léčby v případě suspektního nebo plánuvaného těhotenství. Pokud lékař výjimečně považuje podání tohoto léku v posledních třech měsících těhotenství, před porodem nebo v průběhu porodu za opodstatněné, lze u novorozence očekávat, vzhledem k farmakologickému účinku léku, výskyt hypotermie, hypotonie, poruch sání a mírné deprese dechu. Navíc u dětí narozených matkám, které chronicky užívaly benzodiazepiny v posledním období těhotenství, se může vyvinout fyzická závislost a v postnatálním období je u nich jisté riziko rozvoje abstinčních příznaků.

Protože bylo zjištěno, že benzodiazepiny přestupují do mateřského mléka, midazolam by neměl být podáván kojícím matkám.

## KLINICKÉ POUŽITÍ A DÁVKOVÁNÍ

Krátkodobá léčba nespavosti. Benzodiazepiny jsou indikovány pouze v případě, že porucha je závažná, zneschopňující nebo způsobuje jedinci výraznou nepohodu. Sedace při premedikaci před chirurgickými nebo diagnostickými výkony.

Jednorázová dávka u dospělých je 7,5-15,0 mg. U starších a oslabených nemocných je doporučená dávka 7,5 mg. Léčba by měla být zahájena nejnižší doporučenou dávkou. Maximální dávka 15 mg by neměla být překračována, protože vzrůstá riziko nežádoucích účinků na CNS.

U pacientů se zhoršenou funkcí jater a u pacientů s mírnou poruchou spánku je doporučená dávka 7,5 mg. Midazolam lze podat kdykoliv během dne, tím je

následně pacientovi zaručeno aspoň 7-8 hodin nerušeného spánku. Vzhledem k rychlému nástupu účinku, by měl být midazolam požit těsně před ulehnutím. Při premedikaci by mělo být 30-60 minut před výkonem podáno 7,5-15 mg midazolamu, pokud není dána přednost parenterálnímu podání.

#### PREPARÁTY S OBSAHEM MIDAZOLAMU NA TRHU

1/ Dormicum –Roche s.r.o.

2/ Midazolam Synthron – Synthron B.V., Nizozemí

3/ Midazolam Torrex – Torrex Pharma GmbH, Rakousko

### 3.5. NITRAZEPAM / nitrazepamum /

#### CHARAKTERISTIKA

1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

#### FARMAKOKINETIKA

Nitrazepam se rychle resorbuje z GIT, biologická dostupnost kolísá v rozmezí 63-94% (v průměru 78%), maximální koncentraci v plazmě dosahuje za 0,5 až 4 hodiny (v průměru 1,4 hodiny), 85-88% se váže na plazmatické bílkoviny, distribuční objem je 2,4 l/kg, u geriatrických pacientů 4,8 l/kg, eliminační poločas kolísá mezi 24-29 hodinami, metabolizuje se v játrech, asi 5% se vylučuje močí v nezměněné formě. Prochází placentou i do mateřského mléka.

#### MECHANISMUS ÚČINKU

Nitrazepam se váže na specifické benzodiazepinové receptory v různých oblastech mozku a potencuje inhibiční účinky kyseliny gamaaminomáselné (GABA) na chloridový kanál, čímž zvyšuje inhibiční synaptické transmise, kterou zprostředkuje GABA. Neovlivňuje výrazně periferní vegetativní systém ani nevyvolává extrapyramidový syndrom. Jako ostatní benzodiazepiny zvyšuje práh pro vznik křečí. Na rozdíl od benzodiazepinů typu diazepamu a oxazepamu má silnější

hypnotický a slabší anxiolytický účinek, patří mezi hypnotika, která neruší REM fázi spánku. Spánek nastává za 15-60 minut po užití a trvá 4-8 hodin u většiny pacientů / viz výše BENZODIAZEPINY /.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Během užívání se může objevit spavost, svalová slabost, bolest hlavy po probuzení.

Mohou se vyskytnout i kožní reakce (raš, pruritus), dále anorexie, obstipace, ojediněle parestezie, respirační selhání, retence moči. Deprese, zmatenost, halucinace, porucha mentální koncentrace, únava, ataxie, svalová hypotonie, poruchy spánku, někdy "živé sny" a agitovanost se častěji vyskytují u starších pacientů. U predisponovaných pacientů riziko indukce grand mal. Při dlouhodobém podávání riziko lékové závislosti.

## INTERAKCE

Nitrazepam zvyšuje účinek hypnotik, neuroleptik, tricyklických antidepresiv, atropinu a syntetických spasmolytik, analgetik, myorelaxancií. Oslabuje účinek psychostimulancií a narušuje účinek antikoagulancií. Nežádoucí účinky přípravku zvyšují alkohol a kyselina acetylsalicylová.

## ZÁVISLOST A TOLERANCE

Při dlouhodobém podávání riziko lékové závislosti.

## GRAVIDITA A LAKTACE

Ačkoliv nitrazepam prochází placentární bariérou, nebyl dosud zaznamenán teratogenní efekt u zvířat ani u těhotných žen. Při podávání v třetím trimestru může zapříčinit u novorozenců depresi dýchání a poruchu kojení ve smyslu snížení jeho aktivity. Nitrazepam přechází do mateřského mléka a proto by se neměl podávat kojícím ženám.

## KLINICKÉ POUŽITÍ A DÁVKOVÁNÍ

Nespavost nejrůznější etiologie, jak psychogenní, tak i při organických onemocněních. V malých dávkách možno nitrazepam užívat jako anxiolytikum.

Při léčbě insomnie se podává 5-30 mg nitrazepamu, běžná dávka je 5-10 mg před spaním, u psychiatrických pacientů 20 mg. Jako anxiolytikum 2-3krát denně 2,5 mg. Dětem od 1 do 6 let 2,5-5 mg, starším dětem 5-10 mg před spaním. U geriatrických pacientů se nedoporučuje podávat vyšší dávky pro riziko nežádoucích účinků ze strany CNS, dávka 5 mg před spaním je bezpečná.

## PREPARÁTY S OBSAHEM NITRAZEPAMU NA TRHU

1/ NITRAZEPAM – Slovakofarma , Zentiva a.s.

## 4.NÁVYKOVOST

Požadované vlastnosti, jako je pocit úlevy při úzkostných stavech, euforie, desinhibice a vyvolání spánku vedly ke zneužívání prakticky všech látek ze skupiny sedativa – hypnotika.Následky zneužívání těchto látek lze definovat psychologickými a fyziologickými pojmy.

Psychologický návyk může zpočátku napodobovat chování zatvrzelých pijáků kávy nebo kuřáků cigaret.Když se požívání sedativ – hypnotik více zafixuje, dostaví se vážnější komplikace, včetně fyzické závislosti a tolerance.

Fyzická závislost se dá popsat jako změna fyziologického stavu,vyžadující trvalé podávání léčiva, aby se zabránilo výskytu abstinčního syndromu.V případě sedativ- hypnotik je tento syndrom charakterizován stavy zvýšené dráždivosti, které mohou vést až ke křečím.Závažnost abstinčních příznaků se pro jednotlivá léčiva liší a závisí též na velikosti dávky užívané bezprostředně před vysazením léčby.Podávají – li se vysoké dávky těchto léčiv, způsobí náhlé vysazení závažnější abstinční příznaky.Látky s dlouhým biologickým poločasem způsobují menší somatické příznaky./Katzung /

### 4.1. ZÁVISLOST NA ZOLPIDEMU A ZOPICLONU – STUDIE

Možné případy zneužití nebo vzniku závislosti na zolpidemu nebo zopiclonu se snažila popsat práce několika autorů . Jedná se o přehled reportovaných případů a epidemiologických dat za období let 1966 až 2002.

Zolpidem a zopiclon ,jako ne benzodiazepinová hypnotika , určená pro krátkodobou léčbu nespavosti , byla používána lékaři, aniž by se jim připisovala možnost zneužití nebo vzniku závislosti , i když některé publikace naznačovaly , že u obou látek existuje riziko zneužití.Aby autoři dokázali toto riziko kvantifikovat a zhodnotit, prozkoumali světovou literaturu, která popisovala případy závislosti na obou substancích.Tyto případy byly analyzovány, aby se prokázala příčinná souvislost s oběma substancemi, pokud se vyskytla.To bylo záměrem jejich snažení.

Autoři prozkoumali světovou literaturu z let 1966 až 2002 a zajímali se o popsané případy vykazující rysy zneužití a závislosti, podle předem definovaných kritérií.Data z klinických studií byla vyloučena .Při průzkumu nezáviselo ani na jazyce ani na roce,ve kterém byly případy zneužití a závislosti popsány.Pro

identifikaci relevantní publikace byly zvoleny termíny : zolpidem, zopiclon , abuse / zneužití /, dependence / závislost /, addiction / toxikomanie /, withdrawal / vysazení / a intoxication / intoxikace /.

Výsledkem průzkumu bylo identifikování 36 případů závislosti a zneužití molekuly zolpidemu a 22 případů pro molekulu zopiclonu. Látky byly zneužívány oběma pohlavími a to v podobné míře. Zastoupeny byly všechny věkové skupiny. Většina pacientů z popsanych případů, měla již v historii problémy se zneužíváním léků nebo alkoholu.

Podle autorů bylo od července roku 2001 do července roku 2002 předepsáno v Evropě, Japonsku a Spojených Státech 1 338 774 000 tablet zolpidemu a ve stejné době v Evropě a Japonsku 664 897 000 tablet zopiclonu. Podle toho usuzují, že výskyt zneužití nebo závislosti je pro obě látky relativně stejný a pozoruhodně nižší než u benzodiazepinů užívaných pro léčbu nespavosti.

Tato zjištění, dle autorů, nabízejí závěr, že zolpidem a zopiclon jsou relativně bezpečné látky. / *Hajak a kol. 5 /*

#### **4.2. ZOPICLON A BENZODIAZEPINY - POROVNÁNÍ**

Další práce, kterou bych zde rád zmínil se snažila porovnat rizika a výhody používání zopiclonu. Jedná se o průzkum patnáctiletých klinických zkušeností s touto látkou.

Tato práce porovnává účinnost zopiclonu s běžně používanými krátkodobě, střednědobě a dlouhodobě působícími benzodiazepiny.

Podle autora je zopiclon v dávce 7,5 mg denně srovnatelný ve svém účinku / v některých případech dokonce lepší / jako flurazepam 30 mg denně, nitrazepam 5mg denně, flunitrazepam 1 – 2 mg denně, temazepam 20 mg denně, triazolam 0,125 – 0,5 mg denně a midazolam 15 mg denně.

Pacienti užívající zopiclon si dle autora méně stěžují na sedaci v průběhu dne, než pacienti užívající středně a dlouhodobě působící hypnotika jako flurazepam, nitrazepam a flunitrazepam. Zopiclon a temazepam mají zhruba srovnatelný vliv na chování pacientů přes den. Pacienti užívající zopiclon popisují větší pohodu přes den než pacienti užívající krátkodobě působící midazolam a triazolam.

Data z klinických sledování více jak 30 000 pacientů ukazují , že tolerabilita zopiclonu je srovnatelná s placebem. S výjimkou necelých 10 % pacientů, kteří si stěžovali na hořkou chuť preparátu.Klinické studie nepopisují žádný signifikantní výskyt „ rebound „ nespavosti a i riziko vzniku reakcí z vysazení je u zopiclonu v terapeutických dávkách velmi malé.Kromě toho, je dle autora riziko vzniku závislosti velmi nízké a zneužití můžeme pozorovat u pacientů, kteří již v minulosti měli potíže s narkomanií nebo měli jiné psychiatrické onemocnění.

S přihlédnutím k 2,5 bilionu předepsaných dávek v tomto období ve více než 30 zemích světa, dochází autor k závěru, že zopiclon je účinná, dobře tolerovaná a výborná alternativa k benzodiazepinům , určená ke krátkodobé léčbě nespavosti.

*/ Hajak 6 /*

## 5.METODIKA

Ve své práci jsem sledoval používání - preskripce - vybraných preparátů v České republice v období let 2000 až 2004 / IMS data / , respektive 2001 až 2003 / Medical index / .

Pro svou práci jsem používal data poskytovaná firmou IMS Health a.s..Údaje jsem používal se svolením vedení této firmy.Tato data se dají rozdělit na dva základní zdroje :

1/ *IMS data* – vyjadřující podíly jednotlivých preparátů, respektive molekul na trhu za dané období.Tyto podíly mohou být vyjádřeny v počtu balení, objemu peněz nebo v DOT / days of treatment / . Z DOT se dá spočítat počet pacientů užívající konkrétní preparát, respektive molekulu.

2/ *Medical index data* – vyjadřující četnost preskripce jednotlivých preparátů s přihlédnutím k některému dalšímu sledovanému parametru.Tím parametrem může být např. věk pacientů, pohlaví pacientů, diagnóza, ve které byl preparát použit, specializace lékaře, který preparát použil, v jaké dávce byl preparát používán.

Protože mým záměrem bylo analyzovat preskripce benzodiazepinů / s přihlédnutím k flunitrazepamu / a novějších preparátů s obsahem zolpidemu a zopiclonu, přiřadil jsem pro větší výpovědní hodnotu do sledované skupiny následující preparáty :

1/ Rohypnol	/ flunitrazepam /
2/ Nitrazepam	/ nitrazepam /
3/ Dormicum	/ midazolam /
4/ Stilnox	/ zolpidem /
5/ Hypnogen	/ zolpidem /
6/ Zolpidem-Ratiopharm	/ zolpidem /
7/ Eanox	/ zolpidem /
8/ Zopiclon	/ zopiclon /
9/ Imovane	/ zopiclon /

Jsou to preparáty s největším zastoupením preskripce v ATC skupině hypnotika, tak jak je dodává firma IMS Health /ATC skupina NO5B hypnotics and sedatives/.V



této skupině dle IMS Health ještě figurují molekuly triazolam, clomethiazol, phenobarbital a asi třicet substancí rostlinného původu. Tyto molekuly vzhledem k minimální preskripci nebyly do analýzy zahrnuty.

Některé preparáty nebyly na našem trhu používány po celou délku sledovaného období / např. Zolpidem-Ratiopharm / , proto mohou být některé analýzy tímto ovlivněny. Toto ovlivnění ovšem není významné, protože drtivá většina preparátů s obsahem benzodiazepinů / např. Rohypnol, Nitrazepam / a obsahem zolpidemu a zopiclonu / Stilnox, Hypnogen, Zopiclon / se na trhu vyskytovala po celou dobu.

Preskripci vybraných preparátů a molekul s obsahem benzodiazepinů a preparátů a molekul obsahujících zolpidem a zopiclon jsem analyzoval podle zastoupení na trhu v daném období, podle pohlaví pacientů, podle věku pacientů, podle diagnózy, ve které byly používány a podle specializace lékaře, který je použil.

V analýze užití vybraných preparátů dle diagnóz, ve kterých byly použity, uvádím pouze prvních 5 „nejpotentnějších“, diagnóz. V datech z IMS Health je k dispozici daleko více diagnóz, kde byly tyto preparáty použity, ale jejich zastoupení v těchto diagnózách klesá a pro danou analýzu jsou nevýznamné.

#### *Terminologie, vysvětlení pojmů a použitých kalkulací:*

##### *MAT:*

Zdrojová data, která jsem měl k dispozici byla z června 2004. Pro deskripci vývoje jednotlivých parametrů jsem zvolil interval jednoho roku. Aby tedy bylo možno využít všech nejaktuálnějších dat- použil jsem MAT rok místo roku kalendářního. MAT (= z angl.: Moving Annual Total) je 12 plovoucích měsíců od zvoleného data. V mém případě tedy například MAT 06/2004 = období od 1.7. 2003- 30.6. 2004.

##### *DOT:*

DOT (= z angl.: Days of treatment) je ukazatel, který se v rámci IMS dat používá k co nejpřesnějšímu odhadu počtu léčených pacientů, ať už daným lékem nebo skupinou léků se stejnou účinnou látkou. Jedná se o počet dnů léčby daným léčivem. Počet pacientů lze tedy získat jednoduchým výpočtem:

$N = \text{DOT}/t$

Kde:

N..... Počet pacientů

DOT ..... Absolutní počet dní léčby za definované období

t.....časové období vyjádřeno v počtu dní (rok=365, měsíc=30-31 atd.)

Příklad:

Z IMS statisky vyplývá, že DOT MAT 6/04 zolpidem je 34 824 400. Počet pacientů tedy vypočítáme:

$N = 34\,824\,400/365$

$N = 33\,792$ .

Interpretace: za 12 kalendářních měsíců (1.7. 2003- 30.6. 2004) bylo preparáty s účinnou látkou zolpidem léčeno 33 792 pacientů.

Tato metoda odhadu počtu léčených pacientů je o něco přesnější než výpočet z DDD. U některých typů léčby je totiž nejpoužívanější dávkou (v mg) dávka lišící se od Denní definované dávky stanovené WHO. Z tohoto důvodu nemusí být výpočty vycházející z DDD vždy přesné.

### *Medical Index*

Medical Index je statistika zpracovávaná společností IMS Health. Slouží k popisu výsledku návštěvy pacienta u lékaře determinovaného 4 kategoriemi: produkt, lékař, pacient a terapie.

Výsledek je autentický záznam návštěv pacientů u vybraného panelu lékařů všech specializací. Panel je zvolen tak, aby bylo možno výsledky extrapolovat na celou republiku

Pro svou práci jsem použil jako hlavní proměnou *Projekci Rx*. Jedná se o počet předpisů vystavených odborníky v panelu, projekovaný na celonárodní populaci. Data jsem pak analyzoval s ohledem na výše zmíněné kategorie v období, které korelovalo s analýzou preskripce jednotlivých preparátů.

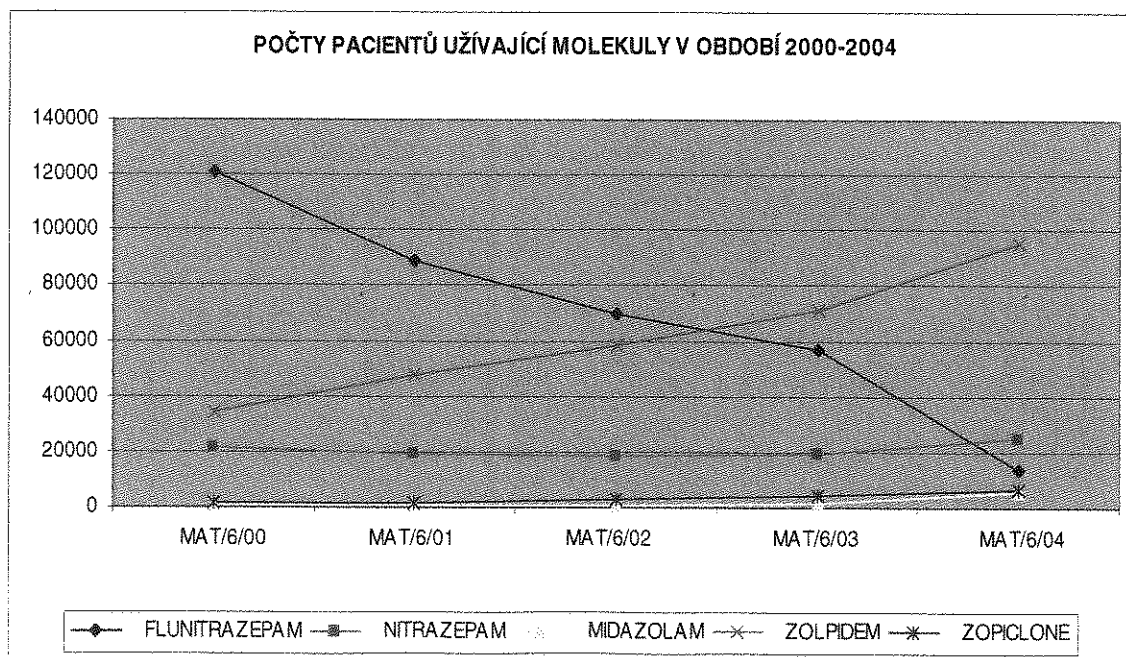
## 6.VÝSLEDKY

### 6.1.VÝVOJ PRESKRIPCE SLEDOVANÝCH MOLEKUL BENZODIAZEPINŮ, ZOLPIDEMU A ZOPICLONU V LETECH 2000 AŽ 2004 – POČTY PACIENTŮ

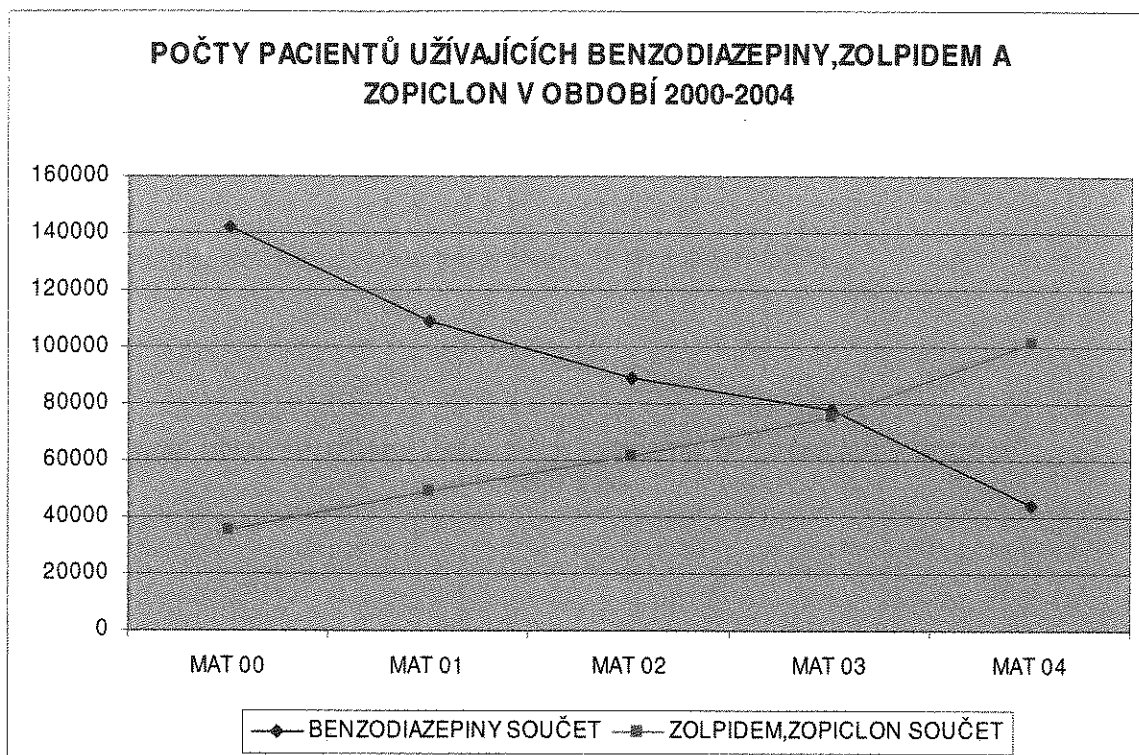
Snažil jsem se zjistit trendy v používání benzodiazepinů / s přihlédnutím k flunitrazepamu / a modernějších molekul zolpidemu a zopiclonu v České republice. Výsledky jsou zaznamenány v grafu č.1. Z tohoto grafu vyplývá, že spotřeba flunitrazepamu v daném období rapidně klesá a roste obliba molekuly zolpidem. V daném období došlo k mírnému nárůstu spotřeby molekuly zopiclonu. V období let 2003 až 2004 vidíme mírné nárůsty spotřeby molekul nitrazepamu a midazolamu.

Pokud ovšem srovnáme prostý součet molekul benzodiazepinů a zolpidemu a zopiclonu

a porovnáme počty pacientů užívající tyto molekuly v daném období, uvidíme jasný trend k užívání novějších molekul, který je daný zvláště používáním molekuly zolpidem – graf č.2.



Graf č.1 – počty pacientů užívajících molekuly flunitrazepamu, nitrazepamu, zolpidem a zopiclonu v období let 2000-2004

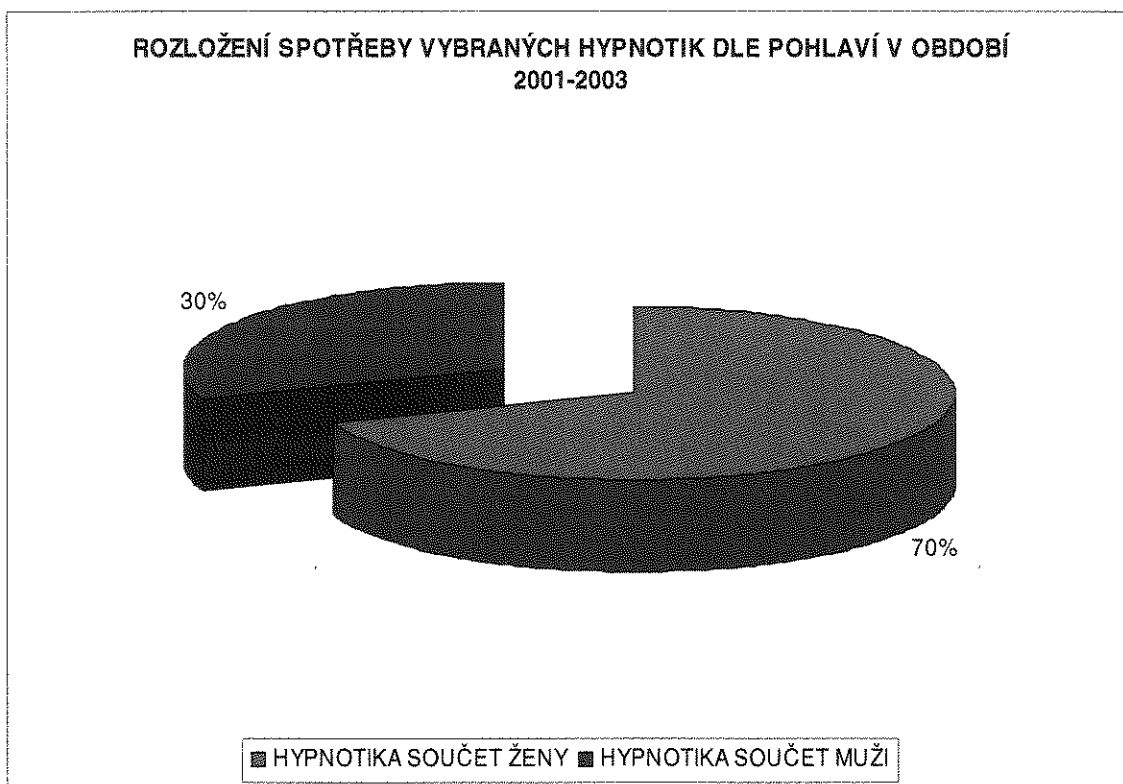


Graf č.2 – počet pacientů užívajících molekuly benzodiazepinů a molekuly zolpidemu a zopiclonu v součtu v období let 2000 – 2004

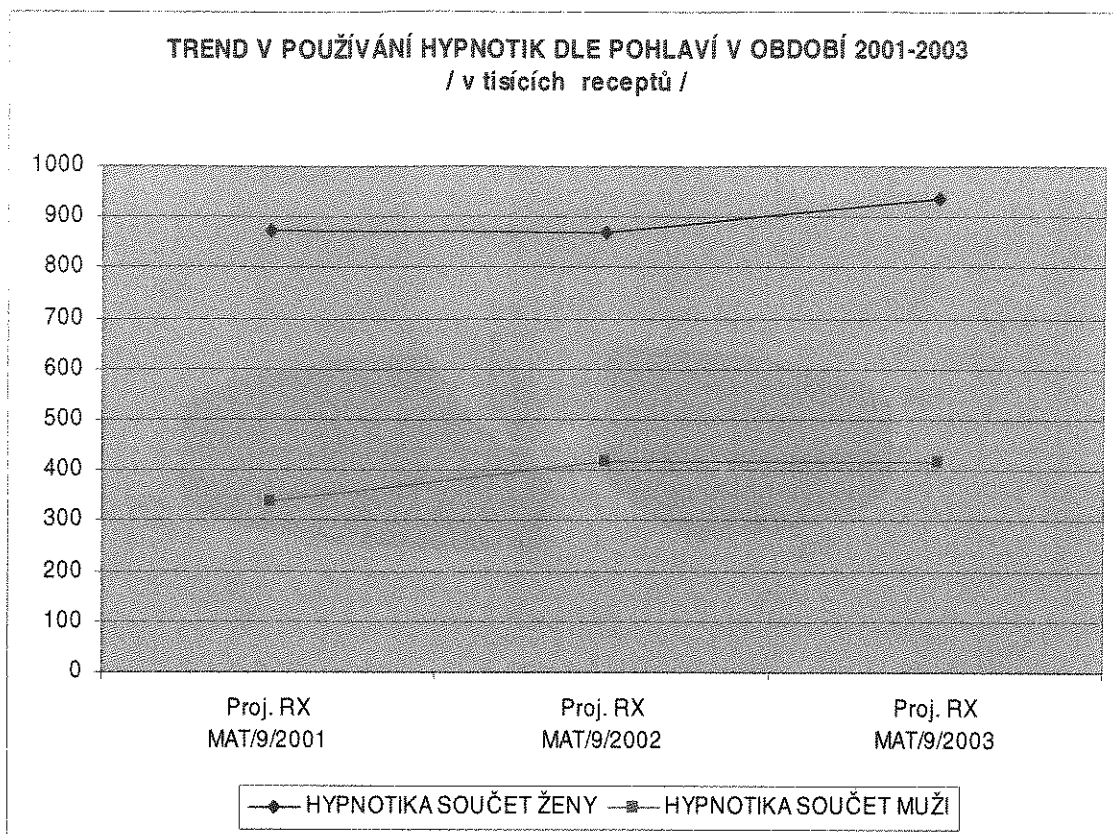
## 6.2. VÝVOJ PRESKRIPCE SLEDOVANÝCH PREPARÁTŮ S OBSAHEM BENZODIAZEPINŮ, ZOLPIDEMU A ZOPICLONU V OBDOBÍ 2001-2003 – PODLE POHLAVÍ PACIENTŮ

Z grafu č.3 vyplývá, že v daném období se na spotřebě hypnotik většinou podílí ženy (70%), zbylých 30% připadá na muže. Pokud se podíváme na trend v užívání hypnotik, uvidíme, že zatímco u mužů došlo v letech 2002-2003 k určité stabilizaci spotřeby, u žen naopak tato spotřeba vzrůstala – Graf č.4.

Pokud se podíváme na používání preparátů s obsahem benzodiazepinů a modernějších molekul s obsahem zolpidemu a zopiclonu v daném období, uvidíme, že u mužů / Graf č.5 / i u žen / Graf č.6 / převládá preskripce novějších molekul. U mužů je spotřeba nových molekul zastoupena 55% a u žen 58%.

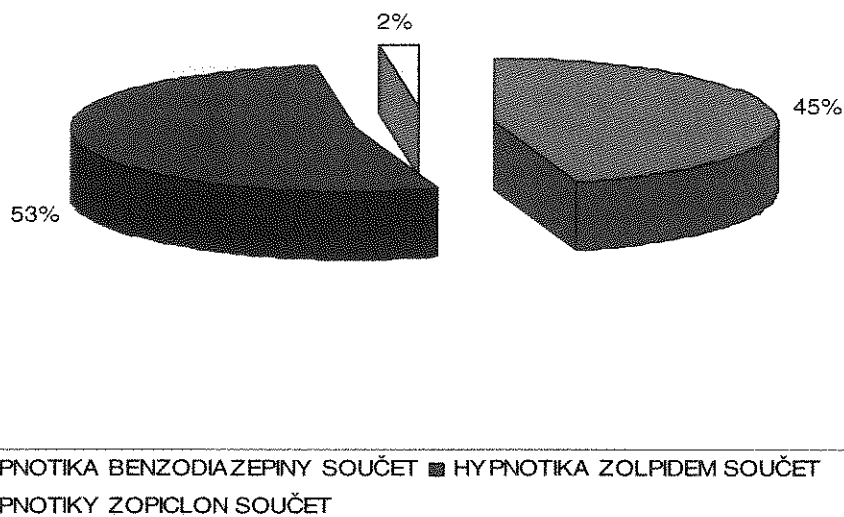


Graf č.3 – rozložení spotřeby vybraných hypnotik dle pohlaví v období 2001-2003



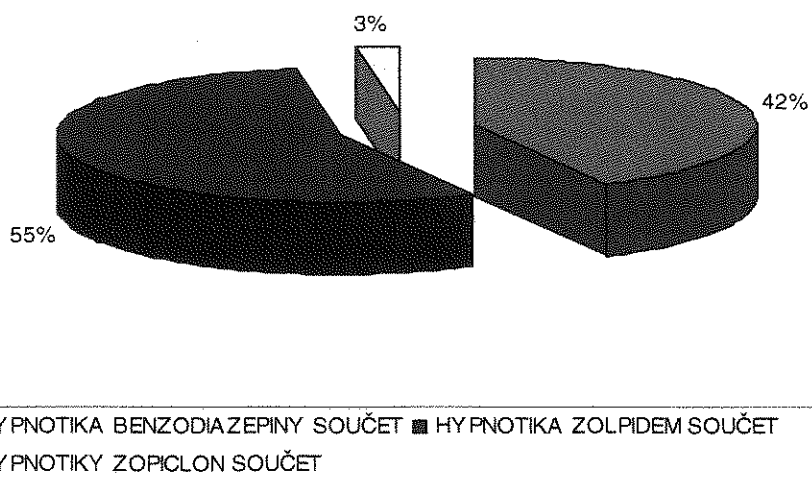
Graf č.4 – trend v používání hypnotik dle pohlaví v období 2001-2004

**ROZLOŽENÍ PRESKRIPCE HYPNOTIK S OBSAHEM  
BENZODIAZEPINŮ, ZOLPIDEMU A ZOPICLONU V OBDOBÍ  
2001-2003, MUŽI**



Graf č. 5 – rozložení proskripce hypnotik s obsahem benzodiazepinů zolpidemu a zopiclonu v období 2001-2003 u mužů

**ROZLOŽENÍ PRESKRIPCE PREPARÁTŮ S OBSAHEM  
BENZODIAZEPINŮ, ZOLPIDEMU A ZOPICLONU V OBDOBÍ  
2001-2003, ŽENY**



Graf č.6 – rozložení proskripce hypnotik s obsahem benzodiazepinů Zolpidemu a zopiclonu v období 2001 – 2003 u žen

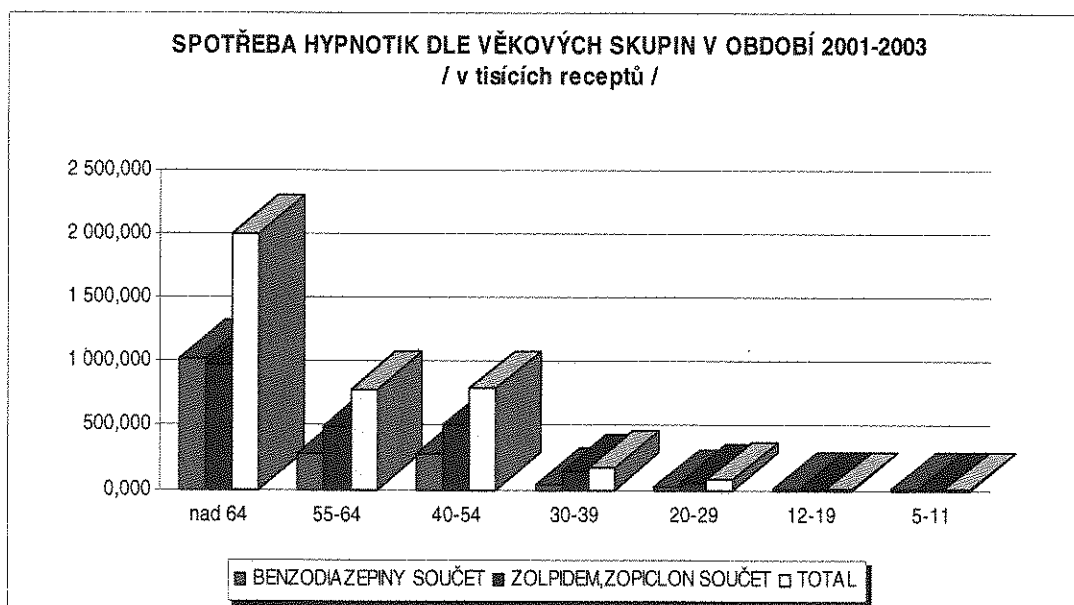


### 6.3.SPOTŘEBA VYBRANÝCH PREPARÁTŮ S OBSAHEM BENZODIAZEPINŮ, ZOLPIDEMU A ZOPICLONU V OBDOBÍ 2001-2003 – DLE VĚKU PACIENTA

Podíváme-li se na spotřebu hypnotik podle věku pacientů, zjistíme, že největší spotřeba je ve skupině pacientů ve věku nad 64 let.Následuje skupina pacientů ve věku 55-64 let.Za ní skupina pacientů ve věku 40-54 let a za ní skupina pacientů ve věku 30-39 let.Spotřeba v dalších věkových skupinách je pak již poměrně nevýznamná i když určitě není bez zajímavosti, že hypnotika byla používána již u pacientů ve věku 5-19 let – Graf č.7.

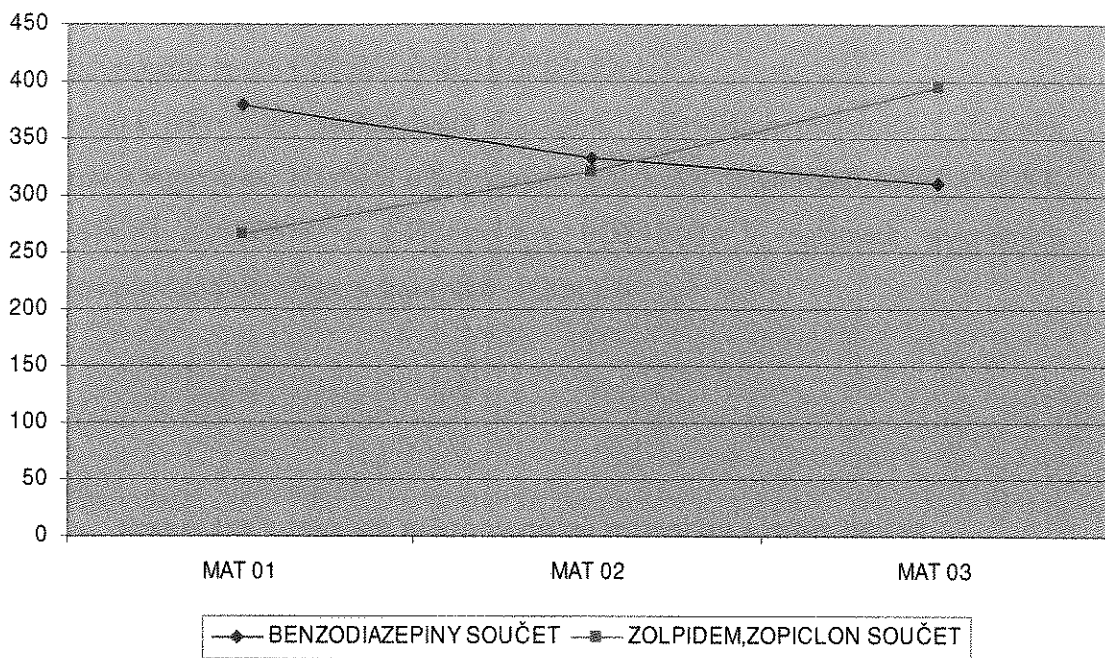
Z hlediska spotřeby preparátů obsahujících benzodiazepiny versus preparáty obsahující zolpidem a zopiclon , je patrná tendence k používání novějších preparátů prakticky ve všech věkových skupinách.S výjimkou věkové skupiny pacientů nad 64 let, kde je poměr velmi těsný ve prospěch benzodiazepinů, ale podíváme-li se na trend v této skupině, uvidíme i zde příklon k novým preparátům – Graf č.8.

Věkové skupiny 5-19 let se pro malá čísla z tohoto pohledu hodnotit nedají.



Graf č.7 – spotřeba hypnotik dle věkových skupin v období 2001 - 2003

**TREND V POUŽÍVÁNÍ HYPNOTIK VE VĚKOVÉ SKUPINĚ NAD 64 LET  
V OBDOBÍ 2001-2003 / v tisících receptů /**



Graf č.8–trend používání hypnotik ve věkové skupině nad 64 let v období 2001-2003

#### 6.4. SPOTŘEBA VYBRANÝCH PREPARÁTŮ S OBSAHEM BENZODIAZEPINŮ, ZOLPIDEMU A ZOPICLONU V OBDOBÍ 2001-2003 – VE VYBRANÝCH DIAGNÓZÁCH

Podíváme-li se na spotřebu vybraných preparátů v jednotlivých uvedených indikacích, zjistíme, že tyto preparáty jsou používány pochopitelně nejvíce v indikaci NESPAVOST, druhé nejčastější použití je u NEUROTICKÝCH PORUCH. Třetí nejčastější použití je u DEPRESIVNÍCH EPIZOD.

Z hlediska porovnání použití benzodiazepinů a novějších preparátů s obsahem zolpidemu a zopiclonu, převládá užití nových molekul v diagnózách NESPAVOST, DEPRESIVNÍ EPIZODA a ÚZKOSTNÁ PORUCHA. V ostatních uvedených indikacích převládá užití benzodiazepinů – Graf č.9.



Graf č.9 – použití preparátů s obsahem benzodiazepinů, zolpidemu a zopiclonu ve vybraných diagnózách

### 6.5. PRESKRIPCE VYBRANÝCH PREPARÁTŮ S OBSAHEM BENZODIAZEPINŮ, ZOLPIDEMU A ZOPICLONU V OBDOBÍ 2001-2003 – DLE SPECIALIZACÍ LÉKAŘŮ

Z grafu č.10 vyplývá, že na preskripci vybraných hypnotik se největší měrou podílí hlavně praktičtí lékaři. Následují psychiatři, internisté a neurologové. Preskripce u ostatních specializací je v porovnání s uvedenými specializacemi nevýznamná a řádově nižší.

Z hlediska porovnání použití benzodiazepinů nebo novějších molekul zolpidemu a zopiclonu převládá užití nových molekul prakticky ve všech uvedených specializacích s výjimkou alergologů, urologů a pediatriů.



Graf č.10 – preskripce vybraných preparátů s obsahem benzodiazepinů, zolpidemu a zopiclonu dle specializací v období 2001-2003

## 7.DISKUSE

### VÝVOJ PRESKRIPCE SLEDOVANÝCH MOLEKUL

V období let 2000 až 2004 byla sledována preskripce vybraných molekul benzodiazepinů a novějších molekul zolpidemu a zopiclonu a preparátů obsahujících tyto molekuly / viz Metodika /.

V tomto období byl pozorován trend k většímu používání novějších molekul a ústupu od benzodiazepinů. I když v období 2003 až 2004 byl pozorován menší nárůst počtu pacientů užívajících preparáty Dormicum a Nitrazepam / benzodiazepiny / obecný trend jasně šel k používání molekul zolpidemu a zopiclonu a byl velkou měrou dán používáním zolpidemu.

V tomto období byly na trhu dva hlavní hráči s preparáty obsahujícími zolpidem. Firma Sanofi-Synthelabo se svým originálním preparátem Stilnox a firma Léčiva / Zentiva / se svým generikem Hypnogen / v roce 2003 přišla firma Ratiopharm /. Zde můžeme pozorovat vliv farmaceutických firem na preskripci nebo obecně na používání nových molekul a léčebných postupů v lékařské praxi.

Originální firma zde působí jako zdroj nových, modernějších a „výhodnějších“ molekul. Originální firma investuje obrovské finanční prostředky na vývoj takových preparátů, které mohou být zcela nové nebo jsou určitou modifikací již známé struktury používaného léčiva. V každém případě se jedná o molekuly, které přinášejí určité benefity oproti stávajícím léčivům nebo terapeutickým postupům a určitě znamenají pokrok ve vývoji lékařské vědy a praxe. Protože finanční prostředky vložené do takového výzkumu jsou nemalé a patentová ochrana nových molekul se čím dál tím více zkracuje, je zcela logické, že farmaceutická originální firma, která působí jako ekonomický subjekt, uvádí na trh nové preparáty za poměrně vysoké ceny, aby se jí prostředky vložené do výzkumu vrátily a mohla i realizovat zisk. Díky vysokým cenám nových molekul, které pro každý zdravotní systém představují obrovskou zátěž, se jejich užití omezuje pouze na určitý počet pacientů a výhody nové terapie zůstávají mnohým odepřeny.

A zde se ukazuje význam generických farmaceutických firem. Po uplynutí patentové ochrany originálního přípravku, může takováto firma vyrábět „kopie“ nových molekul – generika. Protože generická firma nemá tak obrovské náklady na vývoj a výzkum nových molekul, jako originální firma, může si dovolit uvádět na

trh generické přípravky za daleko nižší ceny, které jsou pro každý zdravotní systém ekonomicky výhodnější a v konečném důsledku dopřát výhody nových molekul, terapie nebo terapeutických postupů široké mase pacientů.

V praxi to znamená, že farmaceutické firmy se prostřednictvím svých zástupců snaží o edukaci lékařů / např. v případě uvedení nových molekul na trh / a ovlivnění myšlení a terapeutických postupů u lékařů. Vše se děje k prospěchu pacienta a potažmo / posléze / i k prospěchu zdravotnického ekonomického systému. V tomto procesu se používají všechny možné marketingové nástroje – osobní návštěvy zástupců firem a prezentace benefitů přípravku, odborné semináře a kongresy odborných společností až po reklamní akce / pouze pro léčiva, která nejsou vázána na lékařský předpis / .

Výsledkem takové snahy je ovlivnění preskripčních zvyklostí / terapie / lékařů a uvedení nové molekuly do běžné praxe. Zde já vidím hlavní důvody pro odklon lékařů od preparátu Rohypnol / Zentiva / a preferenci přípravků obsahujících nové , modernější molekuly – Stilnox a Hypnogen. Zkráceně řečeno, na trh přišly „ prospěšnější „ molekuly a lékaři a jejich pacienti je díky vlivu farmaceutických firem akceptovali.

#### *PRESKRIPCE SLEDOVANÝCH MOLEKUL – POHLAVÍ PACIENTA*

V období let 2001 až 2003 bylo sledováno používání vybraných preparátů s obsahem benzodiazepinů a novějších molekul zolpidemu a zopiclonu ve vztahu k pohlaví pacienta.

V daném období užívaly vybraná hypnotika hlavně ženy a to z plných 70 %, zbylých 30 % spotřeby připadá na muže. Podíváme-li se na spotřebu benzodiazepinů a novějších molekul zolpidemu a zopiclonu i zde pozorujeme, že převládá použití nových molekul. U mužů byly v tomto období novější molekuly použity v 55 % případů, u žen to potom bylo v 58 % případů. V období let 2002 až 2003 byla pozorována jistá stagnace v používání hypnotik u mužů. U žen ve stejném období pozorujeme nárůst v užívání hypnotik.

Na první pohled by se dalo říci, že nespavostí trpí převážně ženy než muži. S největší pravděpodobností tomu tak není a podobné tvrzení by bylo špatnou interpretací dat, která jsou k dispozici.

Z hlediska stavby lidského mozku, neexistuje žádný rozdíl mezi mužským a ženským a nedá se tedy předpokládat určitá predispozice jednoho nebo druhého pohlaví k poruchám spánku. Dalo by se tedy předpokládat, že incidence nespavosti bude u obou pohlaví zhruba stejná. Podle dat, která tato práce analyzuje, si ovšem hypnotika vyzvedlo více než dvojnásobné množství žen než mužů.

Protože se jedná o preparáty vázané na lékařský předpis a všichni pacienti navštívili lékaře, dá se říci, že ženy své problémy s nespavostí řeší zřejmě častěji než muži a je možné, že muži řeší své problémy jinak, než návštěvou lékaře nebo je neřeší vůbec. Celá problematika bude zřejmě souviset s životním stylem, vnímavostí ke stresu, který přináší běžný život a obecně vůbec připuštěním si zdravotního problému a snahou ho řešit.

Z hlediska použití druhu hypnotika, samozřejmě pozorujeme trend používání novějších molekul zolpidemu a zopiclonu.

#### *PRESKIPCE SLEDOVANÝCH MOLEKUL – VĚK PACIENTA*

Z hlediska věku pacienta se dá říct, že spotřeba hypnotik roste s věkem. Významná začíná být už kolem třicátého roku života, největší je potom ve věku nad 64 let. Určitě není bez zajímavosti, že hypnotika byla použita již u pacientů nad 5 let věku. I zde pozorujeme trend k používání novějších molekul a ústup od benzodiazepinů.

Protože je zde patrný trend používat novější typy hypnotik / zolpidem, zopiclon /, která se vyznačují účinkem převážně hypnotickým a je u nich potlačen účinek anxiolytický a myorelaxační a tedy musela být použita v indikaci nespavosti, dá se usuzovat, že výskyt poruch spánku roste s věkem. Jakou měrou se na tomto podílí vliv okolního prostředí a životní styl, se dá pouze spekulovat.

V každém případě to vypadá, že „ bezstarostné mládí „ spí lépe, než lidé v produktivním věku. S rostoucím věkem se dá předpokládat větší expozice látkami, které dokáží narušit fyziologii spánku – kofein, alkohol. S rostoucím věkem se dá předpokládat zhoršující se zdravotní stav člověka, ať už fyzický nebo psychický, který může dávat příčinu ke vzniku nespavosti – např. bolest, kašel, deprese a úzkost.

## *PRESKRIPCE SLEDOVANÝCH MOLEKUL – DIAGNOZA*

Tato hypnotika byla používána hlavně u pacientů s poruchami spánku, neurotickými poruchami a depresivními epizodami. S výjimkou pacientů s neurotickou poruchou i zde pozorujeme převládající použití novějších molekul.

Je naprosto logické, aby z hlediska zkoumaných indikací, kdy byla hypnotika použita, převládala nespavost. Ostatní uvedené psychické anomálie se ve svých příznacích vyznačují poruchou fyziologie spánku a není se co divit, že i zde lékaři volili užití hypnotik. U neurotických pacientů se dá předpokládat, že lékaři využili účinek benzodiazepinů jak hypnotický, tak i anxiolytický a sedativní a proto zřejmě v této indikaci převládá užití benzodiazepinů.

## *PRESKRIPCE SLEDOVANÝCH MOLEKUL – SPECIALIZACE LÉKAŘE*

Na preskripci těchto hypnotik se největší měrou podíleli praktičtí lékaři, následováni psychiatry, internisty a neurology. I zde je patrný jasný trend k používání novějších molekul.

V současné době vedou první kroky člověka, který má jakékoliv zdravotní potíže k praktickému lékaři. Ten posoudí jeho zdravotní stav a rozhodne se, zda daný problém dokáže vyřešit sám se svými možnostmi a vybavením nebo odešle pacienta do péče specializovaného lékaře. Dá se předpokládat, že pokud se praktický lékař střetne s „ banální „ nespavostí, začne ji řešit sám, protože na to má vzdělání a znalosti a neomezené možnosti / možnost preskripce hypnotik bez omezení pojišťovnou / . Praktických lékařů je v České republice asi pět tisíc. Proto je dle mého názoru zcela logické, že praktičtí lékaři pracují s hypnotiky nejvíce.

Druhou největší skupinou lékařů, kteří pracují s hypnotiky jsou psychiatři. Pokud jsou některé duševní stavy nebo poruchy doprovázeny poruchami spánku, není se co divit, že jsou lékaři, kteří tuto problematiku řeší, v preskripci hypnotik na druhém místě.

Následováni jsou internisty a neurology. I zde je jistě patrný vztah mezi chorobami, které daná specializace lékaře řeší a možností vzniku nespavosti u jejich pacientů / např. chronická bolest u neurologického pacienta, angina pectoris nebo stavy po infarktu myokardu u internisty /. Pacient se stresuje a má obavy o svoje zdraví a život, může trpět depresí a tyto stavy zajisté vedou k poruchám spánku.



## 8.ZÁVĚR

Ve sledovaném období došlo v České republice ke změně preskripčních zvyklostí lékařů v používání hypnotik. Pozorujeme odklon od benzodiazepinů ve prospěch užívání novějších molekul zopiclonu a zvláště pak zolpidemu, tedy molekul s velmi nízkým návykovým potenciálem a rizikem zneužití.

Na preskripci těchto hypnotik se z drtivé většiny podílí praktičtí lékaři.

Tento trend je patrný u všech věkových skupin pacientů nezávisle na pohlaví.

## 9.POUŽITÁ LITERATURA

1/ Heinz Lullman, Klaus Mohr, Albrecht Ziegler, Detlef Bieger : Barevný atlas farmakologie, Grada Publishing s.r.o. , 2001

2/ Heinz Lullman, Klaus Mohr, Martin Wehling : Farmakologie a toxikologie , Grada Publishing s.r.o. , 2002

3/ Bertram G. Katzung : Základní a klinická farmakologie , H & H , 1994

4/ IMS Health a.s. ČR

5/ Hajak G., Muller W.E.,Witchen H.U.,Pittrow D. & Kirch W : Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclon : a review of case reports and epidemiological data

6/ Hajak G. : A comparative assessment of the risks and benefits of zopiclon : a review of 15 years clinical experience

7/ AISLP

## 10. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

GP .....	Praktický lékař
PSY .....	Psychiatr
INT .....	Internista
NEURO .....	Neurolog
CARDIO .....	Kardiolog
ORTO .....	Ortoped
RHEUM .....	Reumatolog
GYN .....	Gynekolog
ALERGO .....	Alergolog
ORL .....	Ušní , nosní, krční
DERMA .....	Dermatolog
URO .....	Urolog
PED .....	Pediatr
MAT .....	Moving Annual Total / plovoucí rok, viz Metodika /
GABA .....	Kyselina gama amino máselná
REM .....	Rapid eye movement
NREM .....	Non rapid eye movement
KVS .....	Kardiovaskulární systém