

Nespavost u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí: patofyziologie, diagnostika a léčba

Milan Sova, Jaroslav Vejrych, Vladimír Herout, Ondřej Venclíček

Klinika nemocí plicních a TBC, Fakultní nemocnice Brno

Insomnie je samostatná porucha spánku a bdění, která se u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) vyskytuje často a může významně zhoršovat denní fungování, kvalitu života i zvládání základního respiračního onemocnění. Její vznik obvykle nelze vysvětlit jedinou příčinou. Uplatňují se noční dušnost, kašel a produkce sputa, změny ventilace během spánku, hypoxemie nebo hyperkapnie, overlap syndrom CHOPN a obstrukční spánkové apnoe, bolest, refluxní choroba, nykturie, srdeční selhání, úzkost a deprese, užívané léky i behaviorální faktory. Diagnostika je především klinická a musí odlišit subjektivní kvalitu spánku od spánkové efektivity, která je vypočítaným parametrem. Součástí vyšetření má být spánková anamnéza, spánkový deník, zhodnocení závažnosti insomnie a cílený screening dalších poruch spánku. Léčbou první volby je kognitivně-behaviorální terapie nespavosti (KBT-I) spolu s optimalizací léčby CHOPN a souvisejících onemocnění. Účinek samotné spánkové hygieny a plicní rehabilitace na insomnii je omezený nebo nejednotný. Farmakoterapie má být individuální, časově ohraničená a pravidelně přehodnocovaná. Zvláštní opatrnost vyžadují benzodiazepiny a Z-hypnotika, zejména při hyperkapnii, neléčené spánkové apnoei, současném užívání opioidů a u křehkých seniorů. Antagonisté orexinových receptorů mají u vybraných pacientů příznivá krátkodobá respirační data, avšak zkušenosti u těžké CHOPN zůstávají omezené.

Klíčová slova: insomnie, chronická obstrukční plicní nemoc, kognitivně-behaviorální terapie nespavosti, hypnotika, spánková efektivita, obstrukční spánková apnoe.

Insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiology, diagnosis and treatment

Insomnia is an independent sleep-wake disorder that is common in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and may substantially impair daytime functioning, quality of life, and coping with the underlying respiratory disease. Its origin is usually multifactorial. Contributing factors include nocturnal dyspnoea, cough and sputum, sleep-related changes in ventilation, hypoxaemia or hypercapnia, COPD-obstructive sleep apnoea overlap, pain, gastro-oesophageal reflux, nocturia, heart failure, anxiety and depression, medication effects, and perpetuating behavioural patterns. Diagnosis is primarily clinical and should distinguish subjective sleep quality from sleep efficiency, which is a calculated parameter. Assessment should include a structured sleep history, sleep diary, an insomnia severity measure, and targeted screening for other sleep disorders. Cognitive behavioural therapy for insomnia (CBT-I), together with optimisation of COPD and comorbid conditions, is the first-line treatment. Sleep hygiene alone and pulmonary rehabilitation have limited or inconsistent effects on insomnia. Pharmacotherapy should be individualised, time-limited, and regularly reassessed. Benzodiazepines and Z-drugs require particular caution in hypercapnia, untreated sleep apnoea, concomitant opioid use, and frail older adults. Orexin receptor antagonists have reassuring short-term respiratory data in selected COPD populations, but evidence in severe disease remains limited.

Key words: insomnia, chronic obstructive pulmonary disease, cognitive behavioural therapy for insomnia, hypnotics, sleep efficiency, obstructive sleep apnoea.

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc je heterogenní onemocnění charakterizované přetrvávajícími respiračními příznaky a omezením průtoku vzduchu v důsledku abnormalit dýchacích cest a/nebo alveolů. Klinický obraz zahrnuje zejména dušnost, kašel, expektoraci, sníženou toleranci zátěže a epizody akutního zhoršení. Tíže obtíží přitom nemusí přesně odpovídat samotné hodnotě plicních funkcí a významnou roli hrají komorbidita, celková kondice a psychosociální situace pacienta (1).

Insomnie není v současných klasifikacích chápána jen jako příznak nebo „komorbidita“ jiného onemocnění, ale jako samostatná diagnostická jednotka, která může s CHOPN koexistovat. Je charakterizována obtížemi s usínáním, udržením spánku nebo předčasným ranním probouzením, přestože má pacient pro spánek přiměřené podmínky a čas, a současně vede k dennímu funkčnímu postižení. U chronické insomnie jsou obtíže přítomny zpravidla alespoň třikrát týdně po dobu nejméně tří měsíců (2). Tento koncept je klinicky důležitý: léčba CHOPN může zmírnit některé spouštěče nespavosti, avšak již rozvinutá insomnie často přetrvává a vyžaduje vlastní cílenou léčbu.

Spánek a dýchání se vzájemně ovlivňují. Během spánku klesá ventilace, mění se odpověď na hypoxemii a hyperkapnii a zejména v REM spánku se snižuje aktivita pomocných dýchacích svalů. U pacienta s omezenou ventilační rezervou proto mohou i fyziologické změny vést k významnější desaturaci, hypoventilaci, probouzecím reakcím a fragmentaci spánku (3). Při hodnocení obtíží je nutné rozlišovat insomnii, subjektivní kvalitu spánku, spánkovou efektivitu a poruchy dýchání ve spánku; tyto pojmy se překrývají, ale nejsou zaměnitelné.

Epidemiologie a klinický význam

Výskyt poruch spánku u CHOPN je vysoký, avšak publikované odhady se výrazně liší podle definice insomnie, použitého dotazníku, tíže CHOPN a charakteristik souboru. V systematickém přehledu a metaanalýze se prevalence insomnie v jednotlivých studiích pohybovala přibližně od 2 do 70 %, přičemž řada prací uváděla klinicky významné obtíže zhruba u třetiny pacientů (4). Takto široké rozpětí zároveň ukazuje, že prostý pozitivní dotazník nelze zaměňovat za klinickou diagnózu.

Spánek ovlivňuje více rozměrů nemoci než jen noční komfort. Pacienti se špatným spánkem častěji udávají únavu, horší koncentraci, nižší fyzickou aktivitu, horší kvalitu života a větší subjektivní zátěž respiračními příznaky. CHOPN je současně typickým multimorbidním onemocněním; spánek mohou zhoršovat kardiovaskulární, metabolické,

muskuloskeletální i psychické obtíže, a proto je vhodné hodnotit jej v širším klinickém kontextu (5).

Observační studie a metaanalýzy nacházejí souvislost insomnie nebo obstrukční spánkové apnoe s vyšším rizikem akutních exacerbací CHOPN (6). V kohortě CanCOLD byla zhoršená subjektivní kvalita spánku spojena s vyšším výskytem exacerbací (7). Tyto výsledky podporují aktivní vyhledávání a léčbu poruch spánku, nelze z nich však automaticky vyvozovat přímou kauzalitu. Insomnie může být jak rizikovým faktorem, tak ukazatelem závažnější CHOPN, větší symptomové zátěže nebo dalších neléčených onemocnění.

Patofyziologie a faktory podílející se na vzniku insomnie

Insomnii u CHOPN je vhodné chápat v rámci modelu predisponujících, spouštějících a udržujících faktorů. Predispozici mohou vytvářet vyšší věk, dlouhodobý nepravidelný spánek, zvýšená úzkostnost nebo předchozí epizody nespavosti. Spouštěčem může být exacerbace CHOPN, hospitalizace, zahájení systémových glukokortikoidů, nově vzniklá dušnost nebo stresující životní událost. Po odeznění původní příčiny však obtíže mohou udržovat obavy ze spánku, prodloužování času na lůžku, nepravidelné vstávání, denní dospávání a snížená aktivita.

Respirační a fyziologické mechanismy

U pacientů s CHOPN se během spánku kombinuje fyziologický pokles minutové ventilace s expiračním omezením průtoku, hyperinflací, zvýšenou dechovou prací a poruchou poměru ventilace a perfuze. V REM spánku se snižuje aktivita interkostálních a dalších pomocných dýchacích svalů, což je významné zejména u pacientů závislých na jejich zapojení v bdělosti. Výsledkem může být noční hypoxemie, retence oxidu uhličitého, častější mikroprobuzení a méně stabilní architektura spánku (3, 10).

Usínání a kontinuitu spánku dále narušují noční dušnost, kašel, pískoty, obtížná expektorace, poloha vleže a pocit nedostatku vzduchu. Při akutní exacerbaci se mohou přidat horečka, bolest, častá měření a podávání léčby, nemocniční hluk a světlo. Noční desaturace sama o sobě nemusí vyvolávat subjektivní nespavost, ale při opakovaných probouzecích reakcích může významně přispívat k fragmentaci spánku.

Zvláštní pozornost zasluhuje overlap syndrom CHOPN a obstrukční spánkové apnoe. OSA může být přítomna i bez výrazné denní spavosti. Kombinace obou onemocnění zvyšuje riziko výraznější noční hypo-

Tab. 1. Vybrané pojmy používané při hodnocení spánku

Pojem	Praktický význam
Insomnie	Porucha spánku a bdění s obtížným usínáním, udržením spánku nebo předčasným probouzením a s denními následky navzdory přiměřené příležitosti ke spánku.
Subjektivní kvalita spánku	Celkové pacientovo hodnocení spánku, kontinuity a spokojenosti. Lze ji hodnotit rozhovorem nebo dotazníky, například Pittsburghským indexem kvality spánku (PSQI).
Spánková efektivita	Podíl celkové doby spánku a doby strávené na lůžku, vyjádřený v procentech: celková doba spánku / doba na lůžku × 100. Jde o vypočítaný parametr, nikoli synonymum kvality spánku.
Latence usnutí	Doba od zhasnutí a úmyslu spát do usnutí.
WASO	Doba bdění po prvním usnutí (wake after sleep onset); ukazuje míru noční fragmentace spánku.
PSQI	Dotazník hodnotící subjektivní kvalitu spánku za předchozí měsíc. Celkové skóre > 5 obvykle upozorňuje na významné obtíže, není však samo o sobě diagnózou insomnie (12).
ISI	Sedmipoložková škála Insomnia Severity Index pro hodnocení závažnosti insomnie a změny v čase; vyšší skóre znamená závažnější obtíže (13).

xemie a kardiopulmonálních komplikací. Pokud jsou přítomny hlasité chrápání, pozorované apnoické pauzy, ranní bolesti hlavy, nevysvětlitelná plicní hypertenze, obezita nebo výrazná denní spavost, je nutné cílené vyšetření poruch dýchání ve spánku (10, 11).

Psychické, somatické, lékové a behaviorální faktory

Úzkost a deprese jsou u CHOPN časté a jejich vztah k insomnii je obousměrný. Dušnost může vyvolávat strach z udušení, pacient může v noci nadměrně sledovat dech a tělesné pocity a každé krátké probuzení interpretovat jako známku ohrožení. Nedostatek spánku současně zhoršuje emoční regulaci, toleranci dušnosti a schopnost dodržovat léčebný režim (8). Kvalitativní práce popisují obavy pacientů ze smrti během spánku, nejistotu ohledně budoucího vývoje CHOPN a rozdílné preference léčby nespavosti (9).

K dalším významným příčinám patří chronická bolest, gastroezofageální reflux, nykturie, obezita, srdeční selhání, otoky, syndrom neklidných nohou, periodické pohyby končetin, kouření a abstinční příznaky po nikotinu. Spánek mohou ovlivnit také systémové glukokortikoidy, theofylin, nevhodně načasovaná stimulující léčiva, opioidy a další látky tlumící centrální nervový systém. Kofein, nikotin a alkohol mohou zkrátit latenci usnutí nebo navodit ospalost, ale následně zhoršují kontinuitu a kvalitu spánku. U každého pacienta je proto nezbytná revize celé medikace včetně volně prodejných přípravků.

Udržující behaviorální faktory bývají snadno přehlédnuty. Pacient s únavou omezuje denní aktivitu, tráví více času na lůžku, nepravidelně dřímá a večer se pokouší „dohnat“ spánek časným ulehnutím. Tím se snižuje spánkový tlak a roste množství bdění na lůžku. Ložnice se postupně spojuje s dušností, obavami a frustrací místo se spánkem. Právě tyto mechanismy vysvětlují, proč může insomnie přetrvávat i po stabilizaci respiračního stavu.

Diagnostický postup

Diagnóza insomnie je primárně klinická. Základem je strukturovaná spánková anamnéza, která má popsat typ obtíží, jejich frekvenci, trvání, denní následky a časovou souvislost se změnami CHOPN, medikace nebo životní situace. Je třeba ověřit, zda má pacient pro spánek dostatečnou příležitost, zda nejde především o posun cirkadiálního rytmu a zda obtíže nejsou lépe vysvětleny jinou poruchou spánku (2).

Praktický rozhovor by měl zahrnout obvyklý čas ulehnutí a vstávání ve všední i volné dny, latenci usnutí, počet a délku probuzení, časné ranní probouzení, dřímání, příjem kofeinu, nikotinu a alkoholu, večerní dávky léků, noční respirační příznaky a denní únavu nebo spavost. Důležitý je rozdíl mezi únavou a pravou spavostí: výrazná tendence usínat v klidových situacích zvyšuje podezření na nedostatek spánku, OSA, hypoventilaci nebo účinek sedativ.

Spánkový deník vedený alespoň jeden až dva týdny pomůže odhadnout latenci usnutí, dobu bdění po usnutí, celkovou dobu spánku a spánkovou efektivitu. ISI je vhodný pro posouzení závažnosti insomnie a pro sledování odpovědi na léčbu (13). PSQI zachycuje širší subjektivní kvalitu spánku za poslední měsíc; globální skóre > 5 obvykle upozorňuje na významné obtíže, ale není specifické pro insomnii (12). Při interpretaci je nutné používat správný termín: hod-

nota vypočtená jako podíl doby spánku a doby na lůžku je spánková efektivita, nikoli „kvalita spánku“.

Polysomnografie není rutinním vyšetřením nekomplikované chronické insomnie. Je indikována zejména při podezření na OSA, spánkovou hypoventilaci, periodické pohyby končetin, neobvyklé noční projevy nebo při léčebně rezistentní insomnii (2). U pacientů s pokročilou CHOPN, hyperkapnií, plicní hypertenzí nebo nevysvětlitelnými ranními bolestmi hlavy může být vhodné doplnit noční oxymetrii či vyšetření s měřením oxidu uhličitého podle lokálních možností a klinické otázky.

Součástí vyšetření je posouzení aktivity CHOPN, četnosti exacerbací, inhalační techniky a adherence, saturace kyslíkem, případně krevních plynů, a cílené vyhledání bolesti, refluxu, srdečního selhání, nykturie, úzkosti, deprese, poruch užívání návykových látek a syndromu neklidných nohou. Diagnostický závěr by měl pojmenovat nejen insomnii, ale také pravděpodobné spouštěcí a udržující faktory, protože právě z nich vychází léčebný plán.

Léčba insomnie u pacientů s CHOPN

Cílem léčby není pouze prodloužit dobu spánku. Důležitější je snížit čas bdění na lůžku, obnovit pravidelný a předvídatelný spánkový rytmus, zlepšit denní fungování a omezit obavy spojené se spánkem. Léčebný plán má současně minimalizovat riziko respirační deprese, pádů, kognitivních nežádoucích účinků a lékové závislosti.

Optimalizace CHOPN a souvisejících onemocnění

Prvním krokem je stabilizace respiračního stavu a odstranění reverzibilních nočních obtíží. Patří sem kontrola inhalační techniky a adherence, správné načasování bronchodilatační léčby, léčba exacerbace, odvykání kouření a léčba kašle, expektorace, refluxu, bolesti, nykturie, srdečního selhání, úzkosti a deprese. Systémové glukokortikoidy mají být podávány pouze při jasné indikaci a pokud je to klinicky možné, spíše v dřívější části dne. Dlouhodobá domácí oxygenoterapie a neinvazivní ventilace se indikují podle respiračních kritérií; nelze je chápat jako léčbu insomnie samotné (1, 11).

Při potvrzené OSA je nutné nabídnout odpovídající léčbu, nejčastěji pozitivní přetlak v dýchacích cestách. U syndromu neklidných nohou je vhodné zhodnotit zásoby železa a medikaci, která obtíže zhoršuje. Pokud je přítomna klinicky významná úzkost nebo deprese, měla by být léčena souběžně; čekání, že se insomnie upraví až po úplném odeznění psychických obtíží, obvykle není vhodné.

Kognitivně-behaviorální terapie nespavosti a další nefarmakologické postupy

KBT-I je léčbou první volby u chronické insomnie bez ohledu na věk a přítomnost somatických či psychických onemocnění (2, 14). Nejde pouze o poučení o spánkové hygieně. Standardní program kombinuje několik aktivních složek:

- kontrolu podnětů – upevnění spojení mezi lůžkem a spánkem, omezení dlouhého bdění na lůžku a pravidelný čas vstávání;
- restriktci nebo kompresi času na lůžku – přizpůsobení času stráveného na lůžku reálné době spánku s postupným rozšiřováním při zlepšení spánkové efektivit;

- kognitivní práci – úpravu katastrofických představ o následcích nespavosti a obav z usnutí či udušení;
- relaxační metody – snížení tělesného a psychického napětí, například progresivní svalovou relaxaci, řízenou pozornost nebo klidné dýchání přizpůsobené toleranci pacienta;
- edukaci o regulaci spánku a podpůrná pravidla spánkové hygieny.

U CHOPN je nutné program individualizovat. Příliš agresivní omezení času na lůžku může dočasně zvýšit spavost a riziko pádu, a proto je u křehkých pacientů vhodnější pozvolná komprese pod vedením zkušeného terapeuta. Relaxační techniky nesmějí vyvolávat pocit dechového selhání; pacientům může vyhovovat poloha s elevací horní poloviny těla, nácvik výdechu přes sešpulené rty nebo postupy známé z plicní rehabilitace. KBT-I lze poskytovat individuálně, skupinově nebo prostřednictvím validovaného digitálního programu (2).

Randomizované studie u pacientů s CHOPN prokázaly, že behaviorální léčba může zlepšit závažnost insomnie, spánkovou efektivitu a některé denní příznaky. Studie Kapella et al. hodnotila jednotlivé složky léčby u pacientů s CHOPN a chronickou insomnií a podpořila proveditelnost cílené behaviorální intervence (15). Následná práce Jun et al. ukázala změny ve shluku příznaků zahrnujícím insomnií, únavu a dušnost (16). Soubory byly relativně malé, přesto dostupná data spolu s obecnými doporučeními jednoznačně podporují KBT-I jako preferovaný postup.

Spánková hygiena je důležitá podpůrná součást, ale sama o sobě obvykle chronickou insomnií neléčí. Prakticky lze doporučit stálý čas

vstávání, pravidelný pobyt na denním světle, přiměřenou denní aktivitu, omezení dlouhého odpoledního dřímání, kofeinu a nikotinu ve večerních hodinách, nepoužívání alkoholu jako hypnotika a klidné, tmavé a přiměřeně chladné prostředí. Světelná terapie, pravidelný pohyb a techniky všímavosti mohou být doplňkem, nikoli náhradou KBT-I (2).

Plicní rehabilitace

Plicní rehabilitace zlepšuje toleranci zátěže, dušnost a kvalitu života, ale její účinek na insomnií a objektivní parametry spánku není jednotný. V jedné studii osm týdnů rehabilitace nezlepšilo objektivně měřené parametry spánku (17). Naopak menší prospektivní studie u pacientů se špatným spánkem zjistila zlepšení spánkové efektivitu měřené aktigrafí (18). Rozdíly mohou souviset s výběrem pacientů, délkou programu, časem cvičení a použitými metodami hodnocení. Plicní rehabilitace proto zůstává zásadní součástí léčby CHOPN, neměla by však nahrazovat cílenou KBT-I u diagnostikované insomnie.

Farmakologická léčba

Specifických randomizovaných studií hypnotik u CHOPN je málo. Farmakoterapii proto nelze postavit na jednoduchém předpokladu, že výsledky u obecné seniorské populace lze bez dalšího přenést na všechny pacienty s CHOPN. Věk, křehkost, polypragmazie a změněná farmakokinetika jsou důležité, ale navíc je nutné zohlednit tíži obstrukce, noční hypoxemii, hyperkapnii, OSA, užívání opioidů a předchozí pády. Doporučení pro obecnou populaci a geriatrická kritéria mohou pomoci při volbě, nenahrazují však individuální respirační posouzení (2, 19, 20).

Tab. 2. Farmakoterapie insomnie u CHOPN – možné místo a hlavní omezení

Skupina / příklady	Možný přínos	Rizika a omezení u CHOPN	Praktické postavení
Benzodiazepiny	Krátkodobé zkrácení latence usnutí a zlepšení kontinuity spánku; současný anxiolytický účinek.	Respirační deprese u vnímavých pacientů, porucha probouzení odpovědi, pády, delirium, kognitivní porucha, tolerance a závislost. Zvýšená opatrnost při hyperkapnii, OSA, opioidech a alkoholu.	Obvykle se jim vyhýbat; výjimečně krátkodobě po pečlivém zhodnocení.
Z-hypnotika (např. zolpidem, zopiklon)	Účinek na usínání, podle preparátu i na udržení spánku.	Nejsou „respiračně neutrální“. Ranní porucha výkonnosti, pády, amnézie, komplexní chování ve spánku, tolerance. Observační data u CHOPN nejsou jednoznačná.	Pouze u vybraných pacientů, krátkodobě a s plánem vysazení.
Duální antagonisté orexinových receptorů	Účinek na usínání i udržení spánku; nižší potenciál svalové relaxace než GABAergní hypnotika.	Krátkodobé studie u vybraných pacientů s lehkou až středně těžkou CHOPN neprokázaly významné průměrné zhoršení respirace. Data pro těžkou hyperkapnickou CHOPN a overlap syndrom jsou omezená.	Možná alternativa tam, kde jsou dostupné; stále nutné individuální posouzení.
Melatonin s prodlouženým uvolňováním / melatoninergní léčba	Mírný chronobiotický a hypnotický účinek; příznivější profil pádů a kognitivních účinků.	Účinnost je obvykle menší než u klasických hypnotik; výsledky závisí na preparátu, dávce a správné indikaci.	Lze zvážit zejména u starších pacientů nebo při cirkadiánní složce; nepřeceňovat efekt.
Nízkodávkovaný doxepin	Především léčba poruch udržení spánku.	Ve vyšších dávkách roste anticholinergní zátěž, riziko ortostatické hypotenze a interakcí. Specifická data u CHOPN chybějí.	Možná varianta u vybraných pacientů bez kontraindikací.
Sedativní antidepresiva (např. trazodon, mirtazapin)	Mohou být užitečná při současné indikaci, například depresi nebo nechutenství.	Omezené důkazy pro primární insomnií; ortostatická hypotenze, ranní sedace, pády, lékové interakce. Trazodon není doporučen jako rutinní hypnotikum.	Nepoužívat rutinně pouze „na spaní“ bez další indikace.
Sedativní antihistaminika, antipsychotika a fytofarmaka	Snadná dostupnost nebo sedativní účinek.	Anticholinergní účinky, zmatenost, retence moči, pády, metabolické a kardiovaskulární nežádoucí účinky; u bylin nejednotná kvalita a slabé důkazy.	Pro chronickou insomnií se obecně nedoporučují.

Lék lze zvážit při závažné insomnii, pokud KBT-I není dostupná, není dostatečně účinná nebo je potřeba krátkodobě překlenout akutní období. Před nasazením má být stanoven konkrétní cíl, plán délky léčby a způsob ukončení. Volí se nejnižší účinná dávka, vyhýbáme se kombinaci více sedativ, alkoholu a opioidů a pravidelně hodnotíme účinek, ranní ospalost, pády, zmatenost, komplexní chování ve spánku a zhoršení dýchání.

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny potencují GABAergní inhibici a mají hypnotický, anxiolytický, myorelaxační a antikonvulzivní účinek. Právě myorelaxace, útlum ventilace a snížení probouzení odpovědi mohou být problematické u pacienta s omezenou respirační rezervou. Populační studie spojily užívání agonistů benzodiazepinových receptorů s vyšším rizikem respiračního selhání (21) a u starších pacientů s CHOPN také s nepříznivými respiračními výsledky (22). Přidávají se pády, delirium, porucha paměti, tolerance a závislost. U hyperkapnického respiračního selhání, neléčené OSA, současného užívání opioidů nebo alkoholu a u křehkých seniorů je vhodné se jim pokud možno vyhnout.

Z-hypnotika

Z-hypnotika působí rovněž na benzodiazepinové vazebné místo receptoru GABA-A. Kratší biologický poločas některých preparátů neznamená absenci respiračních ani geriatrických rizik. Zolpidem může vyvolat amnézii, pády, ranní psychomotorické zhoršení a komplexní chování ve spánku. V aktivně kontrolované kohortě veteránů s CHOPN nebylo po novém nasazení zolpidemu zjištěno vyšší roční riziko úmrtí nebo hospitalizované exacerpace než po melatoninu, trazodonu či doxepinu; ve srovnání s pacienty bez hypnotika však bylo riziko vyšší. Autoři upozorňují, že výsledek může odrážet jak reziduální zkreslení indikací, tak skutečný třídní účinek hypnotik (23). Zolpidem proto nelze označit za obecně bezpečný nebo za lék, který „netlumí dechové centrum“; lze jej zvažovat jen u pečlivě vybraných pacientů a na omezenou dobu.

Antagonisté orexinových receptorů

Duální antagonisté orexinových receptorů tlumí systém udržující bdělost, aniž by primárně potencovaly GABAergní svalovou relaxaci. Ve zkřížené studii u lehké až středně těžké CHOPN neměl suvorexant v průměru klinicky významný nepříznivý vliv na dýchání během spánku (24). Podobně daridorexant nezhoršil noční respirační funkci u pacientů se středně těžkou CHOPN a zlepšil spánkové parametry (25). Tyto výsledky jsou povzbudivé, ale vycházejí z malých, selektovaných souborů a krátkého sledování. Nelze je bez dalšího přenést na pacienty s těžkou hyperkapnií, nestabilní CHOPN, neléčenou OSA nebo kombinací více centrálně tlumivých léků.

Melatonin, doxepin a sedativní antidepresiva

Melatonin má chronobiotický účinek a u části pacientů může mírně zkrátit usínání. Evropské doporučení připouští použití melatoninu s prodlouženým uvolňováním zejména u osob ve věku 55 let a více, zatímco rychle uvolňovaný melatonin nelze považovat za univerzálně účinné hypnotikum (2). Výhodou je relativně příznivý respirační a kognitivní

profil, nevýhodou menší a variabilní účinnost a rozdílná kvalita volně prodejných přípravků.

Nízkodávkovaný doxepin lze v obecné populaci použít zejména při poruše udržení spánku (19). U CHOPN chybí specifická data; při vyšších dávkách je nutné myslet na anticholinergní účinky a ortostatickou hypotenzi. Trazodon je často předepisován mimo schválenou indikaci, avšak odborné doporučení AASM jej pro rutinní léčbu chronické insomnie nedoporučuje (19). Sedativní antidepresivum může být rozumnou volbou, má-li pacient současně jasnou psychiatrickou indikaci, nikoli jako automatická náhrada hypnotika.

Léky a přípravky, kterým je vhodné se vyhnout

Sedativní antihistaminika mají u starších pacientů výraznou anticholinergní zátěž a mohou vyvolat zmatenost, retenci moči, zácpu a pády (20). Antipsychotika nemají být používána k léčbě primární insomnie bez jiné jasné indikace. U kozlíku a dalších bylinných směsí je účinnost nejednotná, složení přípravků kolísá a možné jsou interakce s dalšími medikacemi. Volně prodejný status proto nelze zaměňovat za prokázanou účinnost a bezpečnost.

Praktický klinický postup

1. Potvrdit diagnózu insomnie: typ nočních obtíží, frekvence, trvání, denní následky a dostatečná příležitost ke spánku.
2. Vyhledat jiné poruchy spánku a respirační rizika: OSA, spánkovou hypoventilaci, syndrom neklidných nohou, významnou denní spavost, noční hypoxemii nebo hyperkapnii.
3. Zhodnotit spouštěče a udržující faktory: aktivitu CHOPN, inhalace a jejich načasování, systémové glukokortikoidy, bolest, reflux, nykturii, srdeční selhání, úzkost, depresi, kofein, nikotin, alkohol a denní dřímání.
4. Optimalizovat léčbu CHOPN a komorbidit a nabídnout KBT-I; spánkovou hygienu používat jako podpůrnou, nikoli jedinou intervenci.
5. Po několika týdnech objektivizovat odpověď pomocí spánkového deníku, ISI a pacientem definovaných denních cílů. Při neúspěchu ověřit adherenci, diagnostiku a dostupnost specialisty na spánkovou medicínu.
6. Farmakoterapii zvažovat pouze po individuálním posouzení přínosů a rizik. Stanovit cílový příznak, nejnižší účinnou dávku, dobu léčby, plán vysazení a sledování ranní sedace, pádů, kognitivních změn a zhoršení dýchání.

Závěr

Insomnie je u pacientů s CHOPN častá a klinicky významná samostatná porucha spánku a bdění. Její příčiny jsou zpravidla multifaktoriální a zahrnují respirační fyziologii, noční příznaky CHOPN, poruchy dýchání ve spánku, somatická a psychická onemocnění, léky i udržující behaviorální mechanismy. Diagnostika má vycházet ze strukturované anamnézy, spánkového deníku a validovaných škál a musí správně rozlišovat subjektivní kvalitu spánku od vypočítané spánkové efektivity.

Léčbou první volby je KBT-I doplněná optimalizací CHOPN a komorbidit. Plicní rehabilitace je pro léčbu CHOPN zásadní, ale její účinek na insomnii není dostatečně konzistentní, aby nahradila cílenou terapii.

Farmakologická léčba má být rezervována pro vybrané situace, individualizována a pravidelně přehodnocována. Benzodiazepiny a Z-hypnotika vyžadují zvýšenou opatrnost a zolpidem nelze obecně označit za

respiračně neutrální. Antagonisté orexinových receptorů mají příznivá krátkodobá data u selektovaných pacientů, avšak jejich bezpečnost u těžké CHOPN a overlap syndromu musí být dále ověřena.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2023;207(7):819-837. Available from: <<https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0106PP>>.
- Riemann D, Espie CA, Altena E, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res* [Internet]. 2023;32(6):e14035. Available from: <<https://doi.org/10.1111/jsr.14035>>.
- McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2013;22(129):365-375. Available from: <<https://doi.org/10.1183/09059180.00003213>>.
- Du D, Zhang G, Xu D, et al. Prevalence and clinical characteristics of sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* [Internet]. 2023;112:282-290. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.10.034>>.
- Vanfleteren LE, Beghe B, Andersson A, et al. Multimorbidity in COPD, does sleep matter? *Eur J Intern Med* [Internet]. 2020;73:7-15. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.032>>.
- Li SQ, Sun XW, Zhang L, et al. Impact of insomnia and obstructive sleep apnea on the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2021;58:101444. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101444>>.
- Shorofsky M, Bourbeau J, Kimoff J, et al. Impaired Sleep Quality in COPD Is Associated With Exacerbations: The CanCOLD Cohort Study. *Chest* [Internet]. 2019;156(5):852-863. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.132>>.
- Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2014;23(133):345-349. Available from: <<https://doi.org/10.1183/09059180.00007813>>.
- Kauffman KS, Doede M, Diaz-Abad M, et al. Experience of insomnia, symptom attribution and treatment preferences in individuals with moderate to severe COPD: A qualitative study. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2014;8:1699-1704. Available from: <<https://doi.org/10.2147/PPA.S69452>>.
- Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2015;11(3):259-270. Available from: <<https://doi.org/10.5664/jcsm.4540>>.
- Malhotra A, Schwartz AR, Schneider H, et al. Research Priorities in Pathophysiology for Sleep-disordered Breathing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018;197(3):289-299. Available from: <<https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2510ST>>.
- Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* [Internet]. 1989;28(2):193-213. Available from: <[https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)>.
- Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* [Internet]. 2001;2(4):297-307. Available from: <[https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00065-4)>.
- Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2021;17(2):255-262. Available from: <<https://doi.org/10.5664/jcsm.8986>>.
- Kapella MC, Steffen AD, Prasad B, et al. Therapy for insomnia with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial of components. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2022;18(12):2763-2774. Available from: <<https://doi.org/10.5664/jcsm.10210>>.
- Jun J, Park C, Fritschi C, et al. Behavioral interventions and symptom cluster change in adults with chronic obstructive pulmonary disease and insomnia. *Heart Lung* [Internet]. 2024;64:6-13. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.11.001>>.
- Cox NS, Pepin V, Burge AT, et al. Pulmonary rehabilitation does not improve objective measures of sleep quality in people with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* [Internet]. 2019;16(1):25-29. Available from: <<https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1567701>>.
- Gabrovská M, Herpeux A, Bruyneel AV, et al. Pulmonary rehabilitation improves sleep efficiency measured by actigraphy in poorly sleeping COPD patients. *Sci Rep* [Internet]. 2023;13:11333. Available from: <<https://doi.org/10.1038/s41598-023-38546-3>>.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. 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* [Internet]. 2017;13(2):307-349. Available from: <<https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>>.
- American Geriatrics Society 2023 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2023;71(7):2052-2081. Available from: <<https://doi.org/10.1111/jgs.18372>>.
- Chen SJ, Yeh CM, Chao TF, et al. The use of benzodiazepine receptor agonists and risk of respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based case-control study. *Sleep* [Internet]. 2015;38(7):1045-1050. Available from: <<https://doi.org/10.5665/sleep.4808>>.
- Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2014;44(2):332-340. Available from: <<https://doi.org/10.1183/09031936.00008014>>.
- Castaneda JM, Hee Wai T, Spece LJ, et al. Risks of Zolpidem among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2024;21(1):68-75. Available from: <<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202307-654OC>>.
- Sun H, Palcza J, Rosenberg R, et al. Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* [Internet]. 2015;109(3):416-426. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.12.010>>.
- Boof ML, Dingemans J, Brunke M, et al. Effect of the novel dual orexin receptor antagonist daridorexant on night-time respiratory function and sleep in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *J Sleep Res* [Internet]. 2021;30(4):e13248. Available from: <<https://doi.org/10.1111/jsr.13248>>.

INZERCE