

ODVYKACÍ STAV S DELIRIEM PO ODNĚTÍ ZOLPIDEMU

MUDr. Roman Pilch

Psychiatrická léčebna Kroměříž

V kazuistice jsem sledoval průběh hospitalizace pacienta závislého na zolpidemu. Zpočátku se u něj projevil odvykací stav s tremorem, úzkostí, obavami, následně se objevily přechodné orofaciální dyskinezy a poté následoval několikadenní delirantní stav ze snížení hladiny preparátu. Po odeznění deliria a krátkém zlepšení stavu došlo k rozvoji paranoidní symptomatiky dobře reagující na risperidon a carbamazepin. Na uvedeném případě je možné vysledovat přítomnost všech známek závislosti, včetně přítomnosti následného odvykacího stavu s deliriem ze snížení hladiny. Lze tedy hovořit o riziku vzniku závislosti na zolpidemu, přestože je v širokém povědomí odborné i laické veřejnosti dosud vnímán jako bezpečné nenávykové hypnotikum.

Úvod

Zolpidem je imidazopyridinový derivát s krátkým biologickým poločasem (2,4–4,5 h) (4, 13) uvedený do klinické praxe v roce 1988. Patří mezi hypnotika III. generace a je určen k léčbě neorganické nespavosti (4, 10, 13). Zpočátku byl označen farmaceutickou firmou za nenávykové hypnotikum, také první studie popisovaly nulové riziko vzniku závislosti (13), ale postupně se ukazuje, že má i návykový potenciál (13). Přestože jsou opakovaně hlášeny případy závislosti na zolpidemu (2, 5, 8, 9, 11), je stále vnímán jako bezpečný (4, 14, 16, 17). Že dlouhodobé užívání léku může být rizikové (2) ukazuje i následující kazuistika. U sledovaného pacienta došlo vlivem dlouhodobého užívání zolpidemu k rozvoji závislosti, splňující všechna diagnostická kritéria, a při vysazování se objevil odvykací stav s deliriem (12).

Anamnéza

Čtyřiapadesátiletý muž, rozvedený od roku 1978, ale nadále žije s bývalou manželkou ve společné domácnosti, včetně manželského života. Má 26letou dceru, která bydlí samostatně. Vyučen nástrojářem, posledních 22 let pracuje jako řidič taxi, předtím řidič sanity.

Psychiatrická anamnéza

Před třemi lety byl hospitalizován na psychiatrii pro závislost na flunitrazepamu (Rohypnol) a projevy obsedantně-kompulzivní poruchy. Sám za prvotní potíží udával vtíravé myšlenky o délce života psů, zda malí žijí déle než velcí a zda to také platí u lidí. Pro tyto myšlenky nemohl spávat, následně sám medikoval flunitrazepam, který si i sám sháněl. (Anamnesticky před výskytem vtíravých myšlenek již měl období abúzu flunitrazepamu při zaměstnání jako řidič sanity.) Při hospitalizaci nejprve řešena závislost, poté přeložen na psychoterapeutické oddělení k terapii obsedantně-kompulzivní poruchy. Po hospitalizaci se cítil dobře, problémy neměl, léky neužíval.

Nynější onemocnění

K hospitalizaci se dostavil v doprovodu dcery na doporučení ambulantního psychiatra s diagnózami závislost na zolpidemu (Stilnox), obsedantně-kompulzivní porucha anamnesticky. Dle parere byl od propuštění z léčebny bez medikace, asi po roce začal postupně zneužívat zolpidem, nejprve 1–2 tablety, tj. 10–20 mg za den na uklidnění, postupně dávky navýšoval. Jako důvod žádosti o léčbu uvedl, že se finančně ruine, denně užívá i 20 tablet zolpidemu, doma má neshody s exmanželkou. Zneužívání zdůvodňoval pocity strachu z lidí, zákazníků, obavami vyjít ven z domu. V ambulanci nebyl pozorován tremor ani psychotické příznaky, žádné známky odvykacího stavu. Při přijetí do léčebny tentýž den pacient spolupracující, vystupování společenské, bez známek psychotických, pozorován lehčí tremor prstů rukou. Bez poruch nálady, racionalizace abúzu, udával 15–25 tbl zolpidemu za 24 hodin, bez větší kritičnosti, do léčebny přišel spíše kvůli neshodám s exmanželkou.

Průběh hospitalizace

Na oddělení byl přijat v odpoledních hodinách, do medikace zaveden zolpidem 30 mg večer, další dny plánováno 2x20 mg za den, dále tiaprid 3x100 mg za den. K večeru se zvýraznily projevy odvykacího stavu, byl neklidný, popocházel po oddělení, byl roztřesený. Po podání večerní dávky zolpidemu došlo k úlevě, veselý, vtipkuje, žádá další léky. Během noci se opět postupně objevil třes, nespavost, nervozita. Subjektivně popisoval pocity stahování obličeje, objektivně pozorováno grimasování, orofaciální dyskinezy. Další den přidán diazepam 3x5 mg tbl, zolpidem i tiaprid ponechány ve stejné dávce. Vyšetřen internistou, který upozornil na možnost dyskinezy z hypomagnezémie, také na riziko potenciace útlumu dechového centra při kombinaci zolpidemu s diazepamem. Přidány infuse s MgSO₄. Neurolog doporučil ještě vitamin

B12 300 µg 1x denně. Při této terapii orofaciální dyskinezy přes den vymizely, k večeru se ale opět zvýraznily. Proto bylo konzultováno toxikologické centrum v Praze, které doporučilo velmi pomalé snižování zolpidemu. Zmínili také, že přibývá závislost na tomto preparátu. Večer tedy zolpidem zvýšen na 50 mg, diazepam pro riziko potenciace útlumu dechového centra vysazen. Po této úpravě pacient opět pocítil úlevu, dyskinezy vymizely. Přiléhavý, plně kontaktní, orientován, bez psychotických příznaků. Třetí den pobytu se objevily paranoidní bludné produkce, měl obavy, že jej další delirující pacienti chtějí otrávit, halucinoval neexistující osoby, měl až bizarní představy, že se nachází v peci krematoria či že se stal dýmem z pece. K medikaci přidán risperidon postupně na dávku 1,5 mg večer, tiaprid vysazen. Stav se v průběhu následujících 4 dnů rychle měnil zhruba každých 20–50 minut, kdy epizody halucinací, paranoidních bludů a úzkostných obav, dezorientace a poruch pozornosti střídaly stavy plné orientovanosti a dobrého soustředění. V dalším průběhu došlo k ústupu potíží. Kolem 12. dne rozvoj paranoidity, objevily se únikové tendence, pacient ke svému stavu nekritický, situaci nepostihuje. Risperidon zvýšen na 2x2 mg, přidán citalopram 1x20 mg. Po zlepšení byl přeložen na otevřené oddělení, kompenzován, spánek dobrý, dovolenka s dobrým průběhem, risperidon postupně snížen na 1 mg večer. Po dvou měsících pobytu se krátce objevily vtíravé myšlenky až paralogie se stejným obsahem jako při minulém pobytu. Pomohlo opět zvýšení risperidonu na 2 mg večer, přidání carbamazepinu 2x1 tbl a psychologické podpůrné vedení. Další podobné potíže se již neobjevily, pacient spokojený, bez poruch nálady, bez známek psychotických, další dovolenky s dobrým průběhem, předán do ambulantní péče. Celkově došlo k úpravě stavu, zlepšila se kritičnost k abúzu hypnotik, osobnost pacienta je však již opakovaným abúzem narušena.

Diskuze

V popisovaném případě byla úvodní dávka zolpidemu nízká (nejprve 30 mg, potom 50 mg) oproti dávce, na kterou byl pacient zvyklý (200 mg). Rozvoji deliria nezabránila ani kombinace diazepam (15 mg) s tiapridem (300 mg). Orofaciální dyskinézy lze připsat kombinaci odvykacího stavu z nízkých dávek zolpidemu a zřejmě i vlivu tiapridu a hypomagnezémie.

Závěr

Dle pozorování toxikologického centra v Praze i dle dalších referencí (1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 15) přibývá počet závislých na zolpidemu a dalších nebenzodiazepinových hypnoticích. Jako antidotum při intoxikaci je doporučován flumazenil (Anexate) (4), který zkříženě reaguje přes GABA receptory. Při terapii závislosti a odvykacího stavu je třeba zolpidem vysazovat postupně pro riziko vzniku křečí (2) či delirantního stavu. K detoxifikaci je možné použít i standardní benzodiazepiny (7). Pro léčbu nespavosti jsou v první řadě doporučovány nefarmakologické postupy (1, 6, 10). Při

předepisování zolpidemu je nutné pamatovat na riziko závislosti, které je zvláště vysoké u lidí s anamnézou jakékoliv závislosti (3, 11,

15). Délka léčby nespavosti preparátem má být vždy krátkodobá a nemá přesáhnout 4 týdny (4, 6, 10, 13, 14, 18).

Literatura

1. Anonymous. Hypnotic dependence, zolpidem and zopiclon too; *Prescrire-Int.* 2001; Feb, 10 (51): 15.
2. Aragona. Abuse, dependence and epileptic seizures after zolpidem withdrawal, review and case report. *Clinical-Neuropharmacology* 2000; Sep-Oct, 23 (5): 281–283.
3. Hajak, Muller, Wittchen, Pittrow, Kirch. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclon: a review of case reports and epidemiological data; *Addiction*, 2003; Oct, 98 (10): 1371–1378.
4. Höschl, Libinger, Švestka. *Psychiatrie, Tígis spol. s r.o.*, 2002: 735.
5. Liappas, Malitas, Dimopoulos, Gitsa, Nikolaou, Christodoulou. Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management; *Journal of psychopharmacology* 2003; Mar, 17 (1): 131–135.
6. Nevšimalová, Šonka, a kol.. Poruchy spánku a bdění. Maxdorf, 1997.
7. Rappa, Larose-Pierre, Payne, Eraikhuemen, Lanes, Kearson. Detoxification from high-dose zolpidem using diazepam, *Ann-Pharmacother.* 2004; Apr, 38 (4): 590–594.
8. Ravishankar, Carnwath: Zolpidem tolerance and dependence – two case reports. *J-Psychopharmacol Oxford*, 1998; 12 (1), 103–104.
9. Sakkas, Psarros, Masdrakis, Liappas, Chrostodoulou. Dependence on zolpidem, a case report. *Eur-Psychiatry* 1999; Oct, 14 (6): 358–359.
10. Smolík. Poruchy spánku. *Trendy v medicíně – Psychiatrie*, 3, 2001; 1: 19–27.
11. Soyka, Bottlender, Moller: Epidemiological evidence for a low abuse potential of zolpidem. *Pharmacopsychiatry*, 2000; Jul, 33 (4): 138–141.
12. Světová zdravotnická organizace: Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize, Duševní poruchy a poruchy chování - Diagnostická kritéria pro výzkum, Psychiatrické centrum Praha, 1996.
13. Šonka. Hypnotika. *Remedia*, 6/2003, 440.
14. Švestka J, a kol. *Psychofarmaka v klinické praxi*. Grada 1995: 60.
15. Vartzopoulos, Bozikas, Phocas, Karavatos, Kaprinis. Dependence on zolpidem in high dose. *International-clinical-psychopharmacology*, 2000; May, 15 (3): 181–182.
16. praktici.zdravcentra.cz
17. www.nespavost.cz
18. www.stilnox.cz/spc.html

RECENZNÍ POZNÁMKA k Acta psychiatrica postgraduália Bohemica

Doc. MUDr. Jiří Beran, CSc. přichází se zajímavou myšlenkou nesporně inspirovanou jeho předchozím působením v IPVZ. Je to záměr vydávat in extenso některé seminární práce zpracované pro druhou atestaci.

Svazek má úpravu, a ostatně i název časopiseckého charakteru, avšak záměr vytvoření dalšího psychiatrického časopisu editor popírá. Jde tedy o plán jakési ediční řady tvořené uvedenými pracemi.

Ve svazku 2, 2004 jsou zahrnuty tři práce:

Furst A.: Psychofarmakoterapie, psychotherapie a jejich kombinace. Autor probírá možnost různých postupů - samostatná psychofarmakoterapie, samostatná psychotherapie, jejich kombinace buď paralelní, nebo kombinovaná a probírá doklady, proč dává přednost metodě kombinované. Zmiňuje 52 citací.

Hejzlar P.: Komunitní péče v psychiatrii a psychosociální rehabilitace. Autor přináší definice komunitní péče, stručně popisuje její historii a stav u nás ve srovnání se západními zeměmi, popisuje typy a charakteristiky komunitní péče, zdůrazňuje potřebu case managementu, popisuje základní směry psychosociální rehabilitace, metodiku komprehensivního přístupu v sociální rehabilitaci a dnešní stav komunitní péče o duševně nemocné v Pardubicích i další vize systému. Je uvedeno 34 citací.

Večeřová-Procházková A.: Psychoneuroimunologie. Autorka stručně popisuje historii poznávání pravděpodobných psychoneuroimunologických mechanismů, stresovou hypotézu, funkce imunitního systému za těchto situací, shrnuje práce zabývající se touto te-

matikou a a jejími faktory (i po neurofyziologické stránce) účast u psychických poruch, jakož i účinků psychofarmak na tyto mechanismy. Všimá si i kritik studovaného přístupu. Je citováno 76 prací.

Všechny práce stojí za přečtení právě proto, že shrnují současné znalosti každé z popisovaných problematik.

Závěrem je tedy možné konstatovat, že jde o užitečný počín doc. J. Berana. Je škoda, když práce, kterým mladí kolegové věnovali spoustu času, zůstanou mrtvě ležet v archivu IPVZ, ač mohou přinést mnohým stručnou a shrnující informaci k danému problému včetně literatury.

prof. MUDr. Boris Mrňa, DrSc.
Psychiatrická klinika FN Olomouc