

Wiktor Dróżdź¹, Magdalena Skibicka², Danuta Piątkiewicz², Maciej Piątkowski²

¹II Klinika Psychiatrii, Katedra Psychiatrii Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Oddział Psychiatryczny II Regionalnego Szpitala Specjalistycznego im. dr. Biegańskiego w Grudziądzu

Uzależnienie od ekstremalnie dużych dawek zolpidemu — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Dependence on extremely high dose of zolpidem — case report and data review

Abstract

The case of a physician addicted to extremely high dose of zolpidem is reported. She was admitted to psychiatric ward also due to codeine and caffeine abuse. As a result of complicated abstinence syndrome she was hospitalised for long time. Specific clinical and treatment problems associated with abandonment of high-dose zolpidem were discussed. Additionally, current data on many potentially serious consequences of zolpidem abuse were presented of which physicians who prescribe this medication should be aware.

Psychiatry 2018; 15, 1: 13–25

Key words: zolpidem, addiction, abstinence syndrome, complications

Wstęp

Zolpidem to dodatni allosteryczny modulator receptorów GABA (*gamma aminobutyric acid*) z preferencyjną zdolnością wiązania z podjednostką $\alpha 1$ tych receptorów. Modulacja tej podjednostki przez zolpidem wywołuje efekt hipotermiczny, ataksję, zaburza lokomotorykę i funkcje pamięciowe zwierząt. Wynik przeglądu badań wykonanych na modelach zwierzęcych wykazuje, że rola podjednostki $\alpha 1$ receptorów GABA jest u naczelnych większa niż u gryzoni [1]. Efekty modulacji kompleksu GABA-A przez zolpidem są mniejsze podczas krótkiego (kilkugodzinnego lub kilkudniowego) działania leku, a znacznie większe podczas stosowania chronicznego oraz po odstawieniu leku [2].

Opis przypadku

Pacjentka, lat 36, lekarka, źle funkcjonująca zawodowo, obciążona napadami padaczkowymi, była długotrwanie hospitalizowana z powodu następstw uzależnienia od

dużych dawek zolpidemu. Nadużywała również kodeiny i kofeiny.

Dane z wywiadu

Według relacji matki przebieg ciąży był prawidłowy, pacjentka urodziła się owinięta pępowiną i niedotleniona, ale uzyskała 10 punktów w skali Apgar (brak danych z dokumentacji medycznej). W okresie niemowlęcym rozpoznano u niej padaczkę, zapis EEG był nieprawidłowy. Do 7. roku życia była pod kontrolą poradni epileptologicznej w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. Matka nie podawała jej zaleconego leku — fenobarbitalu.

Matka pacjentki była w 1995 roku skutecznie leczona z powodu chłoniaka, otrzymywała wówczas między innymi leki z kodeiną, od tamtej pory cały czas zażywa zolpidem w dawce 40–50 mg na noc. Rodzice byli często skonfliktowani, a pacjentka bardzo się tym przejmowała. Relację ze swoją o 7 lat młodszą siostrą ocenia jako powierzchowną. Wywiad rodzinny jest nieobciążony chorobami psychicznymi.

Pacjentka zawsze była ambitna i dużo się uczyła. Podkreśla, że „potrafi się spać i wytrwale dążyć do celu”. W okresie dorastania była towarzyską. W trzeciej i czwartej klasie liceum pacjentka miała często bóle

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Wiktor Dróżdź
II Klinika Psychiatrii, Katedra Psychiatrii,
CM w Bydgoszczy, UMK
ul. Skłodowskiej-Curie 27/29, 87–100 Toruń
tel./faks: 48 56 679 57 59
e-mail: wikdr@cm.umk.pl

głowy, brała więc leki z kodeiną przepisywane wówczas matce z powodu bólów nowotworowych. Nie zażywała narkotyków ani nie paliła tytoniu, po spożyciu alkoholu źle się czuła, robiła to więc sporadycznie. Negowała urazy głowy.

Była jedną z najlepszych studentek na roku na kierunku lekarskim. Od 2003 roku, po śmierci babci, zaczęła zażywać zolpidem, żeby ułatwić zasypianie. Podczas rezydentury w zakresie chorób wewnętrznych brała sporo dyżurów, pracowała ponad 300 godzin miesięcznie. Zażywała coraz więcej zolpidemu.

W 2008 roku po dyżurze została poza szpitalem pobita przez pacjentów, nie doszło do urazu głowy. Nie zgłosiła tego na policję, ponieważ sprawcy jej grozili, a mieszkali na tym samym osiedlu. Po tym zdarzeniu brała jeszcze więcej leków. W 2009 roku miała napad padaczkowy z utratą przytomności („w stresie i po deprivacji snu”). Pod koniec rezydentury, w 2010 roku, podjęła ambulatoryjne leczenie psychiatryczne. Gdy lekarz specjalista zaczął redukować dawki leków, przestała się zgłaszać na wizyty. Wypisywała recepty „na rodziców i siebie” i sama prowadziła leczenie. Podawała, że w sytuacjach trudnych w pracy „ratowała się zażywaniem leków”.

Ukończyła rezydenturę z dwuletnim opóźnieniem, ponieważ, jak wyjaśnia, często korzystała ze zwolnień lekarskich, gdy „nie mogła wstać z łóżka”. W latach 2011–2012 nie zgłaszała się na egzamin specjalizacyjny lub nie udawało jej się go zdać. Opłaciła egzamin specjalizacyjny również jesienią 2014 roku, ale postanowiła, że nie będzie do niego podchodzić. Nie pracuje zawodowo od 2010 roku, robiła to jedynie okresowo i „doraźnie w poradniach”, bo — jak podawała — „uczyła się”. W ostatnim roku przed hospitalizacją zupełnie nie pracowała, ponieważ „nie była w stanie”.

W lutym 2014 roku po raz pierwszy zażądała od rodziców zwrotu pożyczonych im wcześniej pieniędzy, „bo inaczej coś sobie zrobi”. Okazało się, że potrzebowała środków na zakup leków, ponieważ „zostawiała w aptekach około 8000 złotych miesięcznie”. Do tej pory nie podejmowała prób samobójczych ani nie szantażowała otoczenia w ten sposób.

Mieszkała sama, zaniedbała mieszkanie, izolowała się, mało jadła. Coraz częściej dochodziło do omdleń. Próbowwała sama odstawić leki. W sierpniu 2014 roku wystąpił kolejny napad padaczkowy ze skurczami toniczno-klonicznymi. Przestraszyła się i za namową ojca od połowy września 2014 roku przestała jeździć samochodem, choć „lubi szybką jazdę”. W ostatnim czasie przed hospitalizacją miała wrażenie, że ktoś spod sufitu na nią patrzy, że zasypia w łóżku, a nagle znajduje się w innej części mieszkania. Ostatnio sypia z nożem.

Przebieg pierwszej hospitalizacji

Przyjęto ją na oddział psychiatryczny II Regionalnego Szpitala Specjalistycznego w Grudziądzu we wrześniu 2014 roku z powodu pogorszenia stanu psychicznego i somatycznego w przebiegu uzależnienia od leków. Leki przyjmowane przez pacjentkę wyszczególniono w tabeli 1.

Stan psychiczny przy przyjęciu: „Świadomość zachowana, orientacja pełna. Nastroj obniżony, znacznie spowolniona psychoruchowo. Tempo myślenia znacznie zwolnione. Labilna emocjonalnie. Afekt słabo modulowany. Mowa cicha, niewyraźna. Odpowiedzi po czasie, mało precyzyjne. Ma trudności z utrzymaniem się w płaszczyźnie poruszanych wątków, a także znaczny kłopot z koncentracją uwagi. Lepkość afektywna. Chód chwiejny. Zgłasza znaczne ogólne osłabienie. W chwili

Tabela 1. Zestawienie leków przyjmowanych przez pacjentkę w toku hospitalizacji

Table 1. List of medications the patient used at the beginning of first hospitalisation

Początek pierwszej hospitalizacji	Początek drugiej hospitalizacji	Zakończenie drugiej hospitalizacji
Zolpidem 1800 mg/d.	Zolpidem 1100 mg/d.	Mirtazapina 15 mg/d.
Chlordiazepoksyd 175 mg/d.	Chlordiazepoksyd 112,5 mg/d.	Walproinian 600 mg/d.
Hydroksyzyna 100 mg/d.	Hydroksyzyna 150 mg/d.	Omeprazol 20 mg/d.
Melatonina 20 mg/d.	Karbamazepina 600 mg/d.	
Paracetamol z kodeiną: 8 tabletek co 3 dni	Fosforan kodeiny: 5 tabletek	
Propranolol 60 mg/d.	Propranolol 60 mg/d.	
Karbamazepina 600 mg/d.	Omeprazol 40 mg/d.	
	Klorazepat 20 mg/d.	
	Pankreatyna	
	Potas w tabletkach	

przyjęcia negowała ostre objawy psychotyczne i myśli samobójcze. Podawała zaburzenia snu. Łaknienie znacznie obniżone. Zgłasza wymioty. Zaznacza się brak krytycyzmu wobec wielu własnych wypowiedzi. Wyraziła zgodę na hospitalizację i leczenie”.

Na podstawie danych z wywiadu oraz obrazu klinicznego postawiono rozpoznanie wstępne: zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem kilku substancji lub używaniem innych substancji psychoaktywnych — zespół uzależnienia (F19.2 wg *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* [ICD-10]).

Wspólnie z pacjentką ustalono wstępny plan leczenia polegający na stopniowym odstawianiu nadużywanych leków, w tym zolpidemu, pod osłoną leku przeciwpadaczkowego oraz benzodwuzepin o długim okresie półtrwania. Tempo początkowej redukcji dawki zolpidemu określono na 5 mg dziennie, chlordiazepoksydu o 12,5 mg co 3 dni, kodeiny o 15 mg co 2 dni. Zapewnienie pacjentce tak dużej dawki zolpidemu w pierwszej fazie hospitalizacji wiązało się z dużymi trudnościami organizacyjnymi.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono cechy niedokrwistości z niskim poziomem żelaza oraz podwyższenie parametrów wskazujących na ostre zapalenie trzustki (OZT). Dzień po przyjęciu, po konsultacji internistycznej, przekazano pacjentkę w stanie średnio ciężkim na oddział gastroenterologii. Tam nadal stopniowo zredukowano dawki leków psychotropowych, a także odstawiono melatoninę, a paracetamol zastąpiono kodeiną z fosforanem kodeiny.

Przebieg drugiej hospitalizacji

Po 10 dniach pacjentka została ponownie przyjęta na oddział psychiatryczny. Stan psychiczny w chwili przyjęcia: „Świadomość zachowana, orientacja pełna. Chętnie podejmuje rozmowę, wielomówna. Pogodna, chwilami euforyczna. Spowolniała psychoruchowo. Mowa wyraźniejsza. Nadal rozkojarzona, lepka, dygresyjna. Trudności z koncentracją uwagi. Sen po lekach dobry, apetyt uległ poprawie. Bez ostrych objawów psychotycznych i myśli samobójczych. Nadal mało krytyczna wobec wielu swoich wypowiedzi”. W badaniu przedmiotowym nie było istotnych odchyleń. Ponownie wyraziła zgodę na hospitalizację i leczenie. Utrzymano wcześniejsze rozpoznanie: F19.2. Leki zażywane wówczas przez chorą wyszczególniono w tabeli 1.

W porozumieniu z pacjentką przyjęto następujący plan diagnostyki i leczenia:

1. Dalsze stopniowe odstawianie zolpidemu pod osłoną leku przeciwpadaczkowego oraz długodziałających benzodwuzepin (BDA), głównie klorazepatu. Tempo

redukcji dawki zolpidemu określono nadal na 5 mg dziennie, chlordiazepoksydu o 12,5 mg co 4 dni, kodeiny o 7,5 mg co 3 dni. Stopień i tempo redukcji dawek leków miały być dostosowane do bieżącego samopoczucia pacjentki.

2. Wykonanie diagnostyki ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym badań neuroobrazowych i neuropsychologicznych w celu określenia ewentualnych zmian organicznych w mózgu.
3. Przeprowadzenie diagnostyki osobowości pacjentki.
4. Objęcie terapią psychologiczną ukierunkowaną na zwiększenie świadomości problemu uzależnienia oraz wzmocnienie motywacji do zachowania abstynencji.
5. W związku z przebyłym ostrym zapaleniem trzustki wdrożenie diety trzustkowej.

W dniu 24 października 2014 roku, przy dawce 120 mg/dobę zolpidemu, wystąpiły jeden po drugim dwa napady padaczkowe o charakterze uogólnionym, z utratą świadomości, ślinotokiem, zwróceniem gałek ocznych w prawą stronę, bez oddania moczu. Po napadach przez kilka godzin utrzymywał się stan pomroczny. Po konsultacji neurologicznej dołączono walproinian. W toku dalszej hospitalizacji stopniowo wycofano karbamazepinę. Napady padaczkowe nie powróciły, obserwowano natomiast omdlenia bez drgawek i hipotonię. Występowała też tendencja do tachykardii (do 120/min), a także zaburzenia elektrolitowe w postaci hiponatremii i hipokaliemii.

Pomimo powolnego wycofywania zolpidemu długo utrzymywały się objawy abstynencyjne, drażliwość, zaburzenia snu oraz nasilony głód leków uspokajających. U chorej obserwowano znaczne wahania nastroju, labilność emocjonalną, ześlizgi myślowe, znaczne problemy z koncentracją uwagi, rozwlekłość i lepkość myślenia, bezkrytycyzm, trudność w utrzymywaniu się w płaszczyźnie omawianych problemów. Widoczna była słaba organizacja działań. Podczas rozmów nie była w stanie przeanalizować podawanych przykładów, myliła wątki, nie uczyła się nowego materiału, często jej wypowiedzi nie miały logicznego związku. Formułowanie wniosków, wynikających z określonych przesłanek, sprawiało pacjentce dużą trudność.

W trakcie pobytu w szpitalu chciała zdawać egzamin specjalizacyjny, nie dostrzegała swojego rozkojarzenia, trudności z koncentracją uwagi i problemów z pamięcią. Mówiła, że chce „jak najszybciej zdać egzamin z interny”, „z medycyny i anatomii wszystko pamięta”, po czym wymieniała kilka fachowych terminów bez żadnego związku. Twierdziła, że „Szczeklika ma w jednym pałuszku”. Natomiast podczas wielomiesięcznej hospitali-

zacji zasadniczo nie podjęła systematycznego czytania literatury medycznej. Zapewniała, że chce pracować na oddziale ratunkowym i podjąć kolejną specjalizację, innym razem mówiła o ratownictwie medycznym, kolejnym — o psychiatrii, „którą już na oddziale poznała”, albo o kardiologii. Chora miała problem z podaniem nazw zażywanych od wielu miesięcy leków. Myliła depakinę z dopaminą. Pobierane leki wielokrotnie określała kolorami, na przykład „ta czerwona tabletką”.

Pacjentka wyrażała lęk przed redukcją dawek leków. Często sygnalizowała poczucie „braku leków”. Utrzymywała się przekonanie, że „problemy rozwiąże tabletką uspokajającą”. W marcu 2015 roku znaleziono u pacjentki w szafce tabletki przeciwbólowe z kodeiną, które na jej prośbę przywiózł ojciec. Przyznała wtedy, że przed hospitalizacją „zażywała tabletki z miseczki, zapijając coca-colą, do 6 litrów dziennie”. Można zatem przyjąć, że spożywała około 600 mg kofeiny, co spełnia kryterium nadużywania tej substancji.

Dawkę zolpidemu zredukowano bardzo powoli, aby uniknąć powikłań, ostatecznie lek udało się wycofać w marcu 2015 roku, natomiast klorazepat pacjentka przyjmowała do lipca 2015 roku. Hospitalizacja trwała długo ze względu na utrzymujące się objawy abstynencyjne, zaburzenia elektrolitowe, a także na prośbę pacjentki, która podkreślała, że odczuwa pozytywny wpływ oddziaływań psychoterapeutycznych, co motywuje ją do wprowadzania gruntownych zmian we własnym funkcjonowaniu.

Ze względu na długoletni przebieg uzależnienia oraz przyjmowanie przez pacjentkę bardzo dużych dawek zolpidemu, a także utrzymujący się niepełny krytycyzm wobec mechanizmów uzależnienia i oceny poziomu własnych kompetencji zawodowych, w związku z poważnymi wątpliwościami co do utrzymania przez nią abstynencji i wykonywania zawodu lekarza cały zespół leczący otwarcie komunikował niepokój, że pacjentka może zagrozić życiu i zdrowiu leczonych przez nią pacjentów ze względu na dysfunkcje poznawcze. Wskazywano także, że, mając łatwy dostęp do recept, może w sposób niekontrolowany wypisywać dowolną ilość leków, od których jest uzależniona. Niepełny krytycyzm uniemożliwiał jednak pacjentce adekwatną ocenę zdolności funkcjonowania w sferze zawodowej. Wielokrotnie omawiano w tym kontekście z chorą konieczność podjęcia leczenia w ośrodku stacjonarnym. Mimo to pacjentka deklarowała, że po wyjściu ze szpitala chce podjąć pracę zawodową jako lekarz w przychodni, a po zrobieniu specjalizacji — pracować w szpitalu. Leczenie odwykowe planowała podjąć w trybie ambulatoryjnym i, jeśli okazałoby się nieskuteczne — miała zamiar zgłosić się do ośrodka stacjonarnego.

Diagnostyka i terapia psychologiczna

U pacjentki wykonano badania diagnostyczne osobowości — za pomocą kwestionariusza *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI), w październiku 2014 roku, oraz ocenę sprawności funkcji poznawczych po odstawieniu leków BDA. Pacjentka współpracowała przy wykonywaniu zadań testowych. Wyniki przedstawione w tabeli 2 nie wskazują na występowanie dysfunkcji poznawczych, a profil osobowości świadczy o problemach z konstruktywnym radzeniem sobie ze stresem oraz o cechach bierno-zależnych.

Terapia psychologiczna odbywała się w konwencji wspierającej i poznawczo-behawioralnej. Pacjentka zasadniczo chętnie w niej uczestniczyła. Szczególnie w pierwszym okresie terapii chora była wielomówna, wielowątkowa, dygresyjna. Miała duże trudności utrzymania się w płaszczyźnie omawianych problemów, w myśleniu występowały: rozkojarzenie, ześlizgi, niespójność, rozwlekłość. Wyraźnie zaznaczało się obniżenie krytycyzmu w stosunku do objawów, do problemu uzależnienia od leków, do własnych deklaracji, oceny swoich możliwości, aktualnego stanu zdrowia. Widoczna była męczliwość: bardziej intensywny lub nieco dłuższy wysiłek umysłowy stosunkowo szybko wywoływał dekoncentrację. Zaznaczała się labilność i zmienność nastrojów. Obniżona była zdolność kontrolowania własnych emocji. Stwierdzono obniżony próg tolerancji na sytuacje frustracyjne i deprywacyjne, a także skłonność do uruchamiania psychologicznych mechanizmów obronnych w postaci racjonalizacji, wypierania, zaprzeczenia. Za przyczynę swojego uzależnienia uznawała tryb pracy, dyżury, własne ambicje, chęć pokazania, że sama do wszystkiego dochodzi.

W ramach terapii psychologicznej przepracowano z nią między innymi takie problemy, jak: wgląd w występujące zaburzenia i ich objawy, psychologiczne mechanizmy uzależnienia, objawy abstynencyjne, postawę wobec leczenia, osobistą odpowiedzialność za własne decyzje i wybory, problem wglądu we własne emocje i motywacje zachowań, problem krytycyzmu wobec nadużywania leków, psychologiczne mechanizmy obronne, identyfikowanie i wyrażanie własnych emocji, zaburzone schematy poznawcze, automatyzmy myślowe. Ponadto pracowano nad racjonalną samoanalizą, poczuciem bezradności, radzeniem sobie z sytuacjami trudnymi, radzeniem sobie z porażkami, relacjami społecznymi, problemem kontroli, granicami odpowiedzialności, lękiem przed przyszłością, problemem samodzielnego funkcjonowania poza szpitalem po wypisaniu z oddziału, odpowiedzialnością za własne życie, motywacją do zmian, planowaniem zadań i przyszłości, alternatywnymi formami aktywności i pracy. W ramach prowadzonej terapii psychologicznej chora

Tabela 2. Badania psychologiczne wykonane u pacjentki
 Table 2. Results of psychological testing of the patient

Metoda	Wyniki	Interpretacja
MMPI	<p>Wskaźnik Gougha F-K= -5;</p> <p>Skale kontrolne: L-48, F-43, K-60</p> <p>Skale kliniczne: Hd-58, D-40, Hy-49, Pd-42, Mf-60, Pa-49, Pt-44, Sc-45, Ma-79, Si-29</p>	<p>Profil charakterystyczny dla osób doznających silnego stresu i niepokoju. Nasilenie skarg somatycznych. Pacjentka może sprawiać wrażenie osoby rozmownej, zaradnej i ekstrawersyjnej. Zaznacza się pewna skłonność do zaprzeczania nieakceptowanym aspektom własnej osobowości. Ponadto wybujałe ambicje, stawianie sobie wysokich standardów życiowych i oczekiwanie od siebie wielkich osiągnięć, a jednocześnie duża trudność w precyzowaniu osiągalnych celów życiowych. Niemożność uzyskania poziomu zgodnego z aspiracjami prowadzi u pacjentki do dużego poczucia frustracji, nasila napięcie i niepokój. Znacznie zaniżona umiejętność radzenia sobie w sytuacjach stresowych i deprywacyjnych. Nieadekwatność funkcjonowania w relacjach interpersonalnych. Obniżona zdolność do brania odpowiedzialności za własne decyzje, wybory. Słaby wgląd we własne emocje i motywy zachowań. Nasilona tendencja do wchodzenia w zależności lekowe. Profil psychologiczny charakterystyczny dla osób z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, przeżywających trudności z radzeniem sobie z brakami i ograniczeniami. Nasilenie cech bierno-zależnych osobowości</p>
WAIS-R (wyniki przeliczone)	<p>Testy słowne: wiadomości — 10 powtarzanie cyfr: WS — 13, WP — 11 Słownik — 12 Arytmetyka — 8 Rozumienie — 10 Podobieństwa — 13 Testy bezsłowne: Braki w obrazkach — 11 Porządkowanie obrazków — 10 Klocki — 13 Układanki — 11 Symbole cyfr — 9 II w skali słownej wynosi 106, w skali bezsłownej — 106, w skali pełnej — 107</p>	<p>Poziom inteligencji w granicach normy</p>
Testy neuro-psycho-logiczne	<p>Test Koncentracji Bourdona: prawidłowe skreślenia — 136 opuszczenia — 1 Test Fluencji Słownej: P-23, persewercje — 2 K-19, persewercje — 2 S-22 Zwierzęta — 21 Przedmioty ostre — 10</p>	<p>Wyniki badań neuropsychologicznych w granicach normy</p>

Metoda	Wyniki	Interpretacja
Testy neuro-psycho-logiczne	Test Pamięci 10 słów: powtórzenia: I-7; II-9; III-10; IV-9; V-9; VI-9; VII-9; VIII-9; IX-9. Po jednej godzinie 10 Test Łączenia Punktów (część A): czas 55", wykonanie prawidłowe Test Łączenia Punktów (część B): czas 65", wykonanie prawidłowe	Wyniki badań neuropsychologicznych w granicach normy

MMPI — Minnesota Multiphasic Personality Inventory

uzyskała lepszy wgląd w problem zaburzeń bezpośrednio związanych z uzależnieniem od leków i mechanizmów psychologicznych leżących u ich podłoża. Poznała charakterystyczne w uzależnieniu zniekształcenia poznawcze, automatyczne myśli oraz nauczyła się je identyfikować i przewartościowywać. Głębiej uświadomiła sobie stosowany mechanizm regulowania własnych emocji poprzez zażywanie leków, a także znaczenie samokontroli w uzależnieniu. Częściowo uzyskała krytycyzm wobec kwestii nadużywania leków.

Pacjentka przeanalizowała swoją drogę życiową. Przeorientowała patrzenie na pewne doświadczenia ze swego życia. Poznała przyczyny i motywy swoich zachowań, nieudane próby zmiany swojej sytuacji życiowej i destrukcyjnego przystosowania się do sytuacji, szczególnie na płaszczyźnie zawodowej. Podjęła próbę modyfikowania błędnych przekonań w kierunku przekonań racjonalnych. Przyznała sobie prawo do przeżywania emocji, a także nabyła umiejętności rozpoznawania i nazywania własnych stanów emocjonalnych oraz wyrażania emocji w sposób dopuszczalny, konstruktywny, zgodny z uznawanym przez pacjentkę systemem wartości.

Chora lepiej poznała swoje potrzeby psychologiczne i możliwości ich realizowania.

Przeformułowała przekonania dotyczące sukcesów i niepowodzeń w życiu. Przyzwoliła na możliwość porażek i podjęła próbę uczenia się funkcjonowania z nimi bez dezorganizowania życia. Przeanalizowała i zaakceptowała alternatywne możliwości podjęcia pracy zawodowej (np. w promocji zdrowia).

Pod koniec pobytu pacjentka lepiej radziła sobie z sytuacjami stresowymi. Poprawa zaznaczała się również w zakresie relacji społecznych: zaczęła inicjować kontakty i poszerzać krąg swoich znajomych. Częściowo uzyskała autonomię i niezależność od oceny innych osób. W czasie terapii chora wzmocniła poczucie własnej wartości i zaczęła uczyć się nowych zachowań opartych na własnych potencjałach. Jednocześnie stała się bardziej otwarta na zmiany.

Wyniki dodatkowych badań

Wykonano dwa badania głowy metodą rezonansu magnetycznego w skanerze o rozdzielczości 1,5T — w październiku 2014 roku i przed wypisem ze szpitala. W obu obraz mózgowia okazał się prawidłowy, jedynie układ komorowy mózgu był nieco asymetryczny, nieposzerzony, ustawiony pośrodkowo.

Wynik USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej (po przebyciu OZT) nie wykazał istotnych odchyłań. W badaniach laboratoryjnych przy wypisie, poza nieco zwiększonym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) nie było istotnych odchyłań.

Zakończenie hospitalizacji i zalecenia

Pacjentka została wypisana z rozpoznaniem ostatecznym: „Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem kilku substancji lub używaniem innych substancji psychoaktywnych — inne zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania oraz zespół uzależnienia w okresie abstynencji (F19.8, F19.2)”. Choroby współistniejące: przebyte ostre zapalenie trzustki, hipokaliemia, hiponatremia, padaczka nieokreślona. Stan psychiczny przy wypisie: orientacja pełna, nastrój nieco obniżony sytuacyjnie, obawy dotyczące dalszej przyszłości i życia poza oddziałem, napęd wyrównany, tok myślenia zborny, afekt modulowany prawidłowo, sen i łaknienie w normie, bez ostrych objawów psychotycznych i myśli suicydalnych, bez dolegliwości somatycznych.

Sformułowano następujące zalecenia:

1. Dalsze leczenie w poradni zdrowia psychicznego. Wskazane wsparcie psychologiczne.
2. Podjęcie leczenia odwykowego w warunkach stacjonarnych.
3. Bezwzględny zakaz stosowania leków z grupy benzodiazepin, leków z oraz substancji zawierających kodeinę.
4. Kontrola jonogramu w warunkach ambulatoryjnych.

5. Dieta zwykła.
6. Leczenie farmakologiczne: jak w tabeli 1.

Wizyta kontrolna pacjentki w lipcu 2016 roku

Dzień po zakończeniu hospitalizacji chora zaprzestała przyjmować walproinian, ponieważ „chciała schudnąć i było to silniejsze niż ewentualny napad padaczkowy”. Zgłasza się do psychiatry „jedynie w przełomowych momentach życia”: do tej pory cztery razy, w tym jeden „w sprawie mamy” i jeden, „aby powiedzieć o podjętej pracy zawodowej”. Jeden raz spotkała się z psychologiem, otrzymała propozycję pobytu na oddziale dziennym, ale stwierdziła, że „większość tematów przerobiła już w szpitalu”.

Od czasu hospitalizacji podczas menstruacji jeden raz zażyła chlorowodorek drotaweryny — „bo był upał i naprawdę źle się czuła”, dwa razy paracetamol bez kodeiny: „na napięciowe bóle głowy przed egzaminem i przed podjęciem pracy, ale byłam zła na siebie”. Nie chciałaby znów wrócić do szpitala: „znam konsekwencje, jestem teraz rozsądna”.

Do egzaminu specjalizacyjnego podeszła wiosną 2016 roku, nie uczyła się, przerobiła tylko testy: „zabrakło jedynie 5 punktów”. Podjęła pracę w poradni w czerwcu 2016 roku. Początkowo przez około dwa tygodnie miała napięciowe bóle głowy, „ale wie, jak sobie z nimi radzić — telefony do znajomych, wyjście na spacer, zakupy, szybka jazda samochodem”. Pracuje na pełen etat, pięć dni w tygodniu. Obecnie przyjmuje 50–70 pacjentów dziennie, ma kilka wizyt domowych tygodniowo. Jest zadowolona z pracy, obsługuje komputer. Po pracy odpoczywa: czyta książki, słucha muzyki, ogląda telewizję, odwiedza rodziców, spotyka się z przyjaciółką, dużo czasu spędza na rozmowach telefonicznych z osobami poznanymi podczas hospitalizacji. Podkreśla, że chce teraz działać „stabilnie, nieimpulsywnie”. Obecnie mieszka sama, nie ma partnera.

W 2015 roku u matki pacjentki rozpoznano chorobę afektywną dwubiegunową (ChAD) i, jak twierdzi, zajął to przed pacjentką. W 2016 roku matka miała (ponownie) epizod maniackalny oraz napady padaczkowe, nadal zażywa zolpidem. Rodzice mieszkają osobno od około 2 lat, zamierzają się rozwieść. Siostra pacjentki „prawdopodobnie ma depresję”, pacjentka chce jej pomóc.

Stan psychiczny: orientacja pełna, kontakt dobry, wypowiedzi spontaniczne, obszerne, w płaszczyźnie pytań; tok myślenia zborny, afekt modulowany prawidłowo; nastroj deklarowany dobry, zaobserwowano skłonność do płacliwości — wyjaśniła, że łzy pojawiają się „kiedy pomyśli, że już mogłaby nie żyć...”. Nie stwierdzono ostrych objawów psychotycznych, pacjentka negocowała myśli samobójcze. Spała dobrze, okresowo w situa-

cjach stresowych gorzej, dlatego uzgodniła z psychiatrą, że ma wtedy zażywać 45 mg a nie 30 mg mirtazapiny na noc. Nie zgłasza skarg somatycznych. Łaknienie pomimo stosowanej diety w normie. Zaprzecza pojawianiu się objawów abstynencyjnych, a także lęku. Zapewnia, że utrzymuje abstynencję.

Omówienie przypadku i przegląd piśmiennictwa

Nadużywanie dużych dawek zolpidemu stanowi istotny problem kliniczny, choć dotyczy relatywnie niewielkiego odsetka pacjentów stosujących ten lek. Analiza preskrypcji zolpidemu lub zopiklonu, wykonana w 2004 roku wśród ubezpieczonych w jednej z niemieckich kas chorych, wykazała, że co najmniej 180 dziennych dawek zolpidemu przyjmowało 501 osób, to znaczy 7,2% badanej grupy pacjentów (n = 6959) [3]. Wynik badania farmakoepidemiologicznego wykonanego we Francji przy zastosowaniu metody analizy klas ukrytych wśród pacjentów korzystających w 2008 roku z refundacji na zolpidem (n = 36 264) i paroksetynę (n = 31 235) wykazał, że tylko wśród tych pierwszych można zidentyfikować stosunkowo liczną grupę osób nadużywających leku [4]. W Polsce nie ma systemu monitorowania preskrypcji leków BDA, ponieważ Narodowy Fundusz Zdrowia kontroluje jedynie recepty na leki refundowane. Możliwe jest zatem realizowanie wielu recept wypisywanych jednemu pacjentowi lub na kilku osobom w różnych aptekach [5].

W pilotażowym badaniu, przeprowadzonym w Krakowie, wykazano, że zolpidem jest drugą najczęściej stosowaną przez pacjentów benzodwiazepiną (po alprazolamie), ponieważ 16% recept na BDA, realizowanych w latach 2007–2010 w aptekach, wypisano na ten właśnie lek. Najczęściej leki z grupy BDA stosowały kobiety w średnim wieku i powyżej 65. rż. — można je uznać za populację podwyższonego ryzyka powstania uzależnienia [5].

W analizie opublikowanych 53 przypadków osób uzależnionych od zolpidemu, wykonanej przez francuskich autorów, wykazano, że w tej grupie było 29 kobiet [6]. Spośród 8 opisanych przez greckich autorów przypadków uzależnienia od dużych i ekstremalnie dużych dawek zolpidemu, 7 dotyczyło kobiet, z których tylko 2 pracowały zawodowo [7]. Wśród 9 osób uzależnionych od dużych i ekstremalnie dużych dawek zolpidemu, opisanych przez polskich autorów, 4 były kobietami, a żadna nie pracowała zawodowo [8]. Opisywana przez autorów niniejszej pracy pacjentka prezentuje cechy socjodemograficzne najczęściej występujące wśród kobiet uzależnionych od tego leku. Autorzy z Grecji przyznają, że uzyskanie i utrzymanie abstynencji od zolpidemu okazało się niemożliwe u 7 z 8 osób [7]. W grupie polskich pacjentów wszystkie 4 kobiety ukończyły planowo proces detoksykacji, nato-

miast wśród 5 mężczyzn stało się tak w 2 przypadkach [8]. Należy odnotować, że żadna z opisanych osób nie była długotrwale hospitalizowana ani nie objęto jej długofalową psychoterapią, co, jak się wydaje, miało kluczowe znaczenie w przypadku opisywanej przez nas pacjentki. Czynnikiem predysponującym kobiety do częstszego stosowania zolpidemu może być również to, że zaburzenia snu występują u nich częściej niż u mężczyzn, w stosunku 1,5:1 [9]. Ponadto, farmakokinetyka zolpidemu u kobiet może się przyczyniać do nadużywania przez nie tego leku, ponieważ niejednokrotnie uzyskują one poziomy zolpidemu w surowicy nawet o 50% wyższe niż mężczyźni, przy takiej samej zażywanej dawce [10]. Kolejnym aspektem związanym ze specyfiką farmakokinetyki zolpidemu u kobiet, może być fakt, że usuwanie leku jest szybsze, a co za tym idzie, czas półtrwania krótszy, u pacjentek stosujących doustne leki antykoncepcyjne. Może to sprzyjać tendencji do zwiększania dawek leku w celu osiągnięcia oczekiwanych efektów [11].

Na podstawie przeglądu opisanych w piśmiennictwie przypadków uzależnienia od zolpidemu stwierdzono, że częściej dotyczy ono kobiet, zazwyczaj pacjentów w wieku średnim, ponadto czynnikami ryzyka są uzależnienie od substancji psychoaktywnych (zwłaszcza alkoholu) lub BDA, a także zaburzenia psychiczne, takie jak depresje czy osobowość borderline [12, 13]. Wśród 53 opisanych przypadków uzależnienia od zolpidemu, 24 osoby obecnie lub w wywiadzie były uzależnione od innej substancji psychoaktywnej [6]. Można zatem powiedzieć, że u większości pacjentów uzależnienie od zolpidemu rozwija się bez obciążenia innymi uzależnieniami, co potwierdzają polscy autorzy [8]. Opisywana tu pacjentka oprócz zolpidemu nadużywała również kodeiny i kofeiny. Jej matka nadużywała podobnych leków przez wiele lat, co mogło sprzyjać wzorowaniu się na niej przez córkę.

Czynnikiem ryzyka nadużywania zolpidemu, oraz występowania abstynencyjnych napadów drgawkowych po odstawieniu leku, mogą być uszkodzenia OUN [10]. Mimo braku wyraźnych zmian morfologicznych w mózgu tej pacjentki, co ustalono na podstawie badań rezonansu magnetycznego głowy, można przypuszczać, że napady padaczkowe, obecne u niej w dzieciństwie, wskazują na istnienie niewielkich zmian strukturalnych OUN.

Warto zauważyć, że używanie zolpidemu przez lekarzy w Stanach Zjednoczonych podczas szkolenia specjalizacyjnego z medycyny ratunkowej w okresie roku poprzedzającego ankietę, zadeklarowało w kwestionariuszu niemal 22% z 2397 respondentów [14]. Opisywana w niniejszej pracy lekarka zaczęła przyjmować zolpidem na studiach, a w trakcie rezydentury zwiększała dawkę leku znacznie ponad maksymalną określoną w charakte-

ryście produktu leczniczego. Było to możliwe wskutek tak zwanego „samoleczenia”. Wydaje się, że w Polsce powinien zostać wprowadzony system kontroli recept na leki posiadające potencjał wywoływania uzależnienia, wystawiane zwłaszcza przez lekarzy niebędących psychiatrami [5].

Istnieje zgodność co do tego, że zolpidem w dawkach większych niż maksymalna traci selektywność wiązania z podjednostką $\alpha 1$ receptora GABA-A, a efekty kliniczne — takie jak euforię, ustąpienie napięcia emocjonalnego czy objawy psychotyczne, agitację, dezorientację — należy przypisać nie tylko działaniu na inne typy receptorów α w kompleksie GABA-A, ale także modulowaniu czynności innych rodzajów receptorów w OUN, zwłaszcza szlaków dopaminergicznych. Możliwe, że mutacje receptora GABA-A (dotychczas jeszcze niesprecyzowane) mogą stanowić czynnik predysponujący do rozwoju tolerancji, a następnie uzależnienia od dużych dawek zolpidemu [7, 15–17].

Rozwój tolerancji następuje w ciągu jednego do kilkunastu miesięcy — co zrozumiałe — u tych osób, które przyjmują ów lek stale, czyli niezgodnie ze zdefiniowaną charakterystyką leku. Czynnikiem „przełomowym” w wykształcaniu uzależnienia może być odczucie uspokojenia i euforii, pojawiające się u części osób po zażyciu większych niż dopuszczalne dawek zolpidemu lub osiągnięciu wyższego niż zwykle stężenia leku w surowicy. Zasadniczym powodem długotrwałego stosowania przez około połowę pacjentów dużych dawek zolpidemu na ogół nie jest zatem potrzeba uzyskania efektu sedatywnego, ale efektu anksjolitycznego i stymulującego [6–8, 18, 19]. Analiza danych z piśmiennictwa wskazuje, że w przypadku zolpidemu przyjmowana przez uzależnionych pacjentów dawka dobową wynosi od 80 mg/dobę do 1200 mg/dobę, przeciętnie 300–400 mg/dobę [6, 12]. W kontekście tych danych można uznać omawianą pacjentkę za osobę nadużywającą ekstremalnie dużych dawek zolpidemu.

Zolpidem jest metabolizowany głównie przez podjednostkę CYP3A4 układu cytochromów P450 [20]. Inhibitorami CYP3A4, które wywierają wpływ klinicznie istotny, są: antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna i erytromycyna), leki przeciwgrzybicze (itakonazol, ketokonazol), analogi nukleotydów (np. ritonawir i delavirdine), SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*), takie jak fluwoksamina i fluoksetyna, antagoniści wapnia (np. werapamil i diltiazem), steroidy i ich modulatory (np. gestoden i mifepriston) [21]. Leki te mogą wywoływać podwyższenie stężenia zolpidemu we krwi, co — jak wskazano — potencjalnie zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się działań anksjolitycznego i euforyzującego zolpidemu.

W niedawno opublikowanym, ogólnokrajowym badaniu populacyjnym, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, stwierdzono, że zażywanie zolpidemu stanowi czynnik ryzyka samobójstwa (OR [odds ratio] 2,08; 95% CI [confidence interval]: 1,83–2,36), zarówno wśród osób z zaburzeniami psychicznymi, jak i bez nich. Ponadto, im większa zażywana dobową dawką zolpidemu, tym znacznie większe ryzyko względne samobójstwa — dla dawki co najmniej 180 mg/dobę to 2,81 (95% CI: 2,33–3,38), a trend jest istotny statystycznie na poziomie $p < 0,01$ [22].

Jak wskazują wyniki wykonanego na Tajwanie ogólnokrajowego badania populacyjnego, przyjmowanie zolpidemu wiąże się ze znaczącym zwiększeniem prawdopodobieństwa udaru mózgu: ryzyko względne (RR, *relative risk*) wynosi 1,37 (95% CI: 1,3–1,44). Im większa ilość leku przyjęta w ciągu roku, tym wyższy wskaźnik ryzyka — w przypadku rocznej dawki 470 mg wynosi 1,5, a trend jest istotny statystycznie na poziomie $p < 0,0001$ [23]. Większa przyjmowana dawka zolpidemu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia choroby Parkinsona, dla osób zażywających co najmniej 1600 mg zolpidemu rocznie OR wynosi 2,94 [24]. Może to wskazywać na modulowanie układu dopaminergicznego przez zolpidem stosowany w większych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego dawkach dobowych. Inne choroby OUN, których ryzyko wystąpienia wiąże się z przyjmowaniem zolpidemu, to: padaczka (RR 1,86; 95% CI: 1,7–2,03), łagodne nowotwory mózgu (OR 1,85; 95% CI: 1,21–2,82) i ośpienie u osób w wieku starszym (RR 1,33; 95% CI 1,24–1,41) [25].

Również na Tajwanie przeprowadzono ogólnokrajowe kohortowe badanie populacyjne, weryfikujące związek między przyjmowaniem zolpidemu a wystąpieniem choroby nowotworowej. Okazało się, że standaryzowany wskaźnik ryzyka zachorowania na jakikolwiek nowotwór wynosi 1,68 (95% CI: 1,55–1,82), a dla osób przyjmujących rocznie co najmniej 300 mg zolpidemu — 2,38. Najwyższe jest ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej (2,36; 95% CI: 1,57–3,56), następnie nowotworów nerki, przełyku, jelita grubego, piersi, wątroby, płuc i pęcherzyka żółciowego. Ryzyko wystąpienia nowotworu u mężczyzn zażywających zolpidem jest większe niż u kobiet [26]. Długoterminowe przyjmowanie zolpidemu wiąże się również ze znacząco większym ryzykiem urazu głowy lub złamania kości, wymagających hospitalizacji, w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi leków nasennych $p < 0,001$, i jest szczególnie wyraźne u młodszych pacjentów (w wieku 18–54 lata) [27]. Nadużywanie zolpidemu może wiązać się ze zwiększeniem względnego ryzyka zachorowania na jaskrę (RR 1,31; 95% CI: 1,03–1,68) [28]. Ryzyko spowodowania wypadku dro-

gowego przez kierowców, którym przepisywano więcej niż 10 mg/dobę zolpidemu, jest znacznie zwiększone i wynosi 2,46 (95% CI: 1,7–3,56) [29].

Powikłania przebiegu ciąży spowodowane przyjmowaniem zolpidemu obejmują niską masę urodzeniową (RR 1,39; 95% CI 1,17–1,64), przedwczesny poród (RR 1,49; 95% CI: 1,28–1,74), niską w stosunku do wieku płodowego masę ciała dziecka (RR 1,34; 95% CI: 1,20–1,49) [30].

Choć opisane dane pochodzą w większości z badań wykonanych na Tajwanie, lekarze przepisujący zolpidem, a są to w polskich realiach przede wszystkim lekarze niebędący psychiatrami [5], powinni być świadomi przedstawionych możliwych poważnych konsekwencji używania i nadużywania tego leku.

U opisanej przez autorów tej pracy pacjentki powikłaniem nadużywania zolpidemu było OZT. W badaniu populacyjnym wykonanym na Tajwanie, odnotowano w latach 2010–2011 ogółem 4535 zachorowań na OZT wśród osób zażywających zolpidem. Ustalono, że w porównaniu z tymi, którzy nigdy nie stosowali tego leku, RR OZT u osób stosujących zolpidem wynosiło 7,2 (95% CI: 5,8–8,9). Po wykluczeniu pacjentów obciążonych schorzeniami predysponującymi do OZT RR u osób stosujących zolpidem wynosiło 18, podczas gdy u osób zażywających ten lek i jednocześnie obciążonych jakimkolwiek czynnikiem ryzyka — 30,3. Można zatem uznać stosowanie zolpidemu za istotny czynnik ryzyka zachorowania na OZT, zwłaszcza u pacjentów obciążonych jednym z stanów chorobowych predysponujących do te choroby, do których należą: alkoholizm, kamica żółciowa, cukrzyca, zapalenie wątroby typu B lub C, hipertriglicerydemia [31].

Dotychczas nie opracowano algorytmu detoksykacji u osób uzależnionych od zolpidemu [32]. W tabeli 3 zestawiono opisywane w publikacjach strategie terapii zespołu abstynencyjnego w przypadku uzależnienia od tego leku. Dane dotyczące strategii terapii zespołu abstynencyjnego wywołanego uzależnieniem od zolpidemu pochodzą z opisów pojedynczych przypadków, powinny być zatem traktowane z ostrożnością. Ponieważ nie ma wytycznych pochodzących z badań klinicznych, mogą jednak stanowić wskazówki dla postępowania w codziennej praktyce lekarskiej. Należy podkreślić, że polska publikacja, w której opisano detoksykację przy zastosowaniu substytucyjnego leczenia diazepamem 9 osób uzależnionych od dużych i bardzo dużych dawek zolpidemu (50–1000 mg/d.), uwzględniła największą grupę pacjentów wśród omawianych artykułów. Rekomendowany wskaźniki substytucji to 5 mg diazepam na 10 mg zolpidemu, a czas trwania detoksykacji wynosi od tygodnia do około 6 tygodni [8]. W przypadku opisywanej pacjentki

Tabela 3. Leki psychotropowe stosowane w terapii zespołu abstynencyjnego u pacjentów uzależnionych od zolpidemu

Table 3. Psychotropic medications administered in therapy of abstinence syndrome in patients addicted to zolpidem

Piśmiennictwo	Rodzaj interwencji	Typ badania
[33]	Gabapentyna	Opis przypadku
[34]	Pregabalina	Opis przypadku
[35]	Flumazenil i walproinian	Opis 2 przypadków
[36]	Infuzje flumazenilu	Opis 2 przypadków
[32]	Krzyżowe stosowanie diazepamem w dawce ekwiwalentnej do dawki odstawianego zolpidemu	Opis przypadku
[19]	Substytucyjne leczenie diazepamem	Opis przypadku
[8]	Substytucyjne leczenie diazepamem	Opis 9 przypadków
[37]	Klonazepam	Opis przypadku
[38]	Fluoksetyna	Opis 3 przypadków
[39]	Kwetiapina	Opis przypadku
[40]	Inhibitory cholinesterazy	Hipoteza psychofarmakologiczna

pozytywne rezultaty udało się osiągnąć dzięki stopniowemu redukowaniu dawki zolpidemu przy jednoczesnym stosowaniu klorazepatu oraz leku przeciwdrgawkowego. Ostatecznie możliwe stało się odstawienie wszystkich leków BDA i opanowanie zaburzeń snu oraz wahań nastroju za pomocą mirtazapiny i walproinianu. Huang i wsp. [19] opisali trwającą tydzień detoksykację 34-letniej kobiety uzależnionej od ekstremalnie dużej dawki zolpidemu (2000 mg/d.) (tab. 3). Oprócz substytucji diazepamem stosowano leczenie przeciwdrgawkowe w postaci walproinianu (z powodu ryzyka napadów padaczkowych), a także trazodon na noc. Tajwańscy autorzy osiągnęli sukces terapeutyczny — pacjentka zgłaszała się na kontrolne wizyty ambulatoryjne i utrzymywała abstynencję.

Napady padaczkowe stanowią niezbyt częste powikłanie zespołu abstynencyjnego w przypadku nagłego przerwania przyjmowania dużych (600 mg/d.) dawek zolpidemu. Samo wznowienie stosowania tego leku nie zapobiega wystąpieniu napadu drgawkowego [7, 18, 41–43]. Tylko u 2 z 9 osób poddanych terapii na oddziale leczenia zespołów abstynencyjnych Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie z powodu uzależnienia od zolpidemu oprócz diazepamem stosowano w celu redukcji ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego dodatkowo lek przeciwpadaczkowy [8]. U omawianej pacjentki napady padaczkowe wystąpiły dwukrotnie w okresie nasilenia objawów abstynencyjnych, a zatem z większą

częstotą niż w przeszłości, mimo stosowania leku przeciwdrgawkowego. Może to wskazywać na fakt, że były one powikłaniami procesu odstawiania zolpidemu. U wielu osób, którym udaje się odstawić zolpidem, pojawiają się objawy lub zaburzenia depresyjne, a także uciążliwe zaburzenia snu. W takich przypadkach zaleca się stosowanie leku przeciwdepresyjnego promującego sen, takiego jak trazodon, mianseryna czy mirtazapina [8]. Strategia taka sprawdziła się u omawianej pacjentki. Wyniki testów neuropsychologicznych nie wykazały obniżenia sprawności funkcji poznawczych u opisywanej pacjentki, mimo że klinicznie, zwłaszcza na początku leczenia szpitalnego, dysfunkcje wydawały się wyraźne — szczególnie zaburzenia koncentracji uwagi, rozkojarzenie, trudności z logicznym myśleniem i wyciąganiem właściwych wniosków. W 5 na 8 opisanych przez greckich autorów przypadkach uzależnienia od dużych dawek zolpidemu (100–600 mg/d.) stwierdzono dysfunkcje poznawcze [7]. Obserwacje kliniczne wskazują, że nawet u osób zażywających niewielkie dawki tego leku występują zaburzenia uwagi czy rozkojarzenie [8]. Nadużywanie zolpidemu może się wiązać ze zmianami parametrów neurofizjologicznych odzwierciedlających dysfunkcje poznawcze. U osoby uzależnionej stwierdzono obniżenie amplitud w odprowadzeniach tylnych oraz rozlane wydłużenie czasu wystąpienia załamka N400 potencjałów wywołanych w reakcji na zadanie angażujące pamięć operacyjną, co interpretuje się jako cechy

zakłóceń procesów pamięciowych w przetwarzaniu kontekstualnym. Świadczy to o pogorszeniu sprawności znacznej ilości sieci neuronalnych w mózgu [44]. U omawianej pacjentki takie problemy zaznaczały się wyraźnie. Jak wskazują wyniki unikalnego badania jakościowego, przeprowadzonego wśród 11 psychiatrów, którzy leczyli lub konsultowali innych kolegów lekarzy, relacje między obiema stronami takiej interakcji są skomplikowane. Postawa lekarzy, którzy są jednocześnie pacjentami, bywa nacechowana poczuciem szczególnej mocy i wysokich kompetencji w zakresie psychiatrii, niekiedy przekonaniem o swojej wyjątkowej relacji z psychiatrą albo poczuciem bycia pacjentem szczególnie spolegliwym [45]. W omawianym tu przypadku z jednej strony pacjentka kooperowała w długotrwałym procesie leczenia i wykazywała wyjątkową motywację do udziału w psychoterapii, z drugiej jednak — zdecydowała na przykład o przerwaniu przyjmowania walproinianu natychmiast po wypisie ze szpitala, co, przy istniejącym obciążeniu padaczką, trudno uznać za rozsądne działania. Nie zgłaszała się na regularne wizyty kontrolne do psychiatry, nie podjęła terapii odwykowej ani nie kontynuowała psychoterapii w trybie ambulatoryjnym. Mimo to korzystny wpływ prowadzonych na oddziale leczenia farmakologicznego i indywidualnej psychoterapii uwidocznił się po dłuższym czasie od zakończenia hospitalizacji — pacjentka zdołała zachować abstynencję, wróciła do aktywności zawodowej, zaczęła budować pozytywne relacje z ludźmi, stała się bardziej krytyczna i uważna wobec zachodzących u niej procesów emocjonalnych. Wydaje się, że sformułowane przez zespół terapeutyczny obawy o możliwość pozytywnego funkcjonowania zawodowego pacjentki, okazały się pochoptne. Należy jednak podkreślić, że osiągnięcie korzystnych zmian w zachowaniu i ich utrwalenie wymagało czasu,

zatem długotrwały pobyt, a także prowadzona terapia farmakologiczna i psychologiczna, były niezbędnymi warunkami sukcesu w zmaganiu się z następstwami poważnego uzależnienia.

Podsumowanie

Obecnie nie ma wątpliwości, że zolpidem ma potencjał uzależniający, przynajmniej u pewnej grupy osób, które zwiększają dawki ponad maksymalny dopuszczalny poziom i stosują lek codziennie. Możliwymi czynnikami predysponującymi do rozwoju uzależnienia od zolpidemu są: płeć żeńska, wiek średni i starszy, osamotnienie, złe funkcjonowanie zawodowe, współistniejące zaburzenia psychiczne lub — rzadziej — uzależnienie od alkoholu czy innych substancji psychoaktywnych. Postuluje się zatem, aby u pacjentów z takimi cechami unikać przepisywania zolpidemu. Ponadto, czynnikiem prawdopodobnie predysponującym do uzależnienia od zolpidemu jest bliżej obecnie nieokreślona mutacja receptorów GABA-A. Istnieje wiele potencjalnych negatywnych konsekwencji zdrowotnych nadużywania zolpidemu, o których lekarze powinni być poinformowani. Powikłania zespołu abstynencyjnego w przebiegu odstawiania zolpidemu to napady drgawkowe czy zaburzenia świadomości. Dlatego rekomenduje się, aby oprócz substytucyjnego podawania benzodiazepiny o długim okresie półtrwania podawać pacjentom z grupy ryzyka również lek przeciwpadaczkowy. W celu złagodzenia często występujących po odstawieniu zolpidemu zaburzeń snu i objawów depresji wskazane jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych promujących sen, takich jak trazodon czy mirtazapina. Wydaje się, że powinien zostać w Polsce wprowadzony system monitorowania recept wystawianych na zolpidem.

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek lekarki uzależnionej od ekstremalnie dużej dawki zolpidemu, nadużywającej także kodeiny i kofeiny, która z powodu tych problemów oraz powikłań leczenia zespołu abstynencyjnego była długotrwanie hospitalizowana psychiatrycznie. Omówiono szczególne problemy kliniczne i terapeutyczne wiążące się uzależnieniem od dużych dawek zolpidemu występujące w trakcie odstawiania leku. Ponadto zaprezentowane współczesne dane wskazujące na wiele możliwych poważnych skutków nadużywania tego leku, których lekarze przepisujący go powinni być świadomi.

Psychiatria 2018; 15, 1: 13–25

Słowa kluczowe: zolpidem, uzależnienie, zespół abstynencyjny, powikłania

Piśmiennictwo:

- Fitzgerald AC, Wright BT, Heldt SA. The behavioral pharmacology of zolpidem: evidence for the functional significance of α 1-containing GABA(A) receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231(9): 1865–1896, doi: [10.1007/s00213-014-3457-x](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3457-x), indexed in Pubmed: [24563183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24563183/).
- Jembrek MJ, Vlajnić J, Šuran J. Zolpidem withdrawal induced uncoupling of GABA(A) receptors in vitro associated with altered GABA(A) receptor subunit mRNA expression. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2015; 75(2): 160–171, indexed in Pubmed: [26232993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26232993/).
- Hoffmann F, Pfannkuche M, Glaeske G. [High usage of zolpidem and zopiclone. Cross-sectional study using claims data]. *Nervenarzt*. 2008; 79(1): 67–72, doi: [10.1007/s00115-007-2280-6](https://doi.org/10.1007/s00115-007-2280-6), indexed in Pubmed: [17457554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17457554/).
- Wainstein L, Victorri-Vigneau C, Sébille V, et al. Pharmacopeidemiological characterization of psychotropic drugs consumption using a latent class analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26(1): 54–62, doi: [10.1097/YIC.0b013e3283400cb2](https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283400cb2), indexed in Pubmed: [20881845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20881845/).
- Gołda A, Dymek J, Dziwiński K, et al. Legalni użytkownicy nierefundowanych leków psychotropowych w sęce – badanie pilotażowe. *Farm Pol*. 2014; 70(12): 665–674.
- Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, et al. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64(2): 198–209, doi: [10.1111/j.1365-2125.2007.02861.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02861.x), indexed in Pubmed: [17324242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17324242/).
- Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, et al. Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management. *J Psychopharmacol*. 2003; 17(1): 131–135, doi: [10.1177/0269881103017001723](https://doi.org/10.1177/0269881103017001723), indexed in Pubmed: [12680751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12680751/).
- Jamróży A, Habrat B, Basińska-Starzycka A. Uzależnienie od niebenzodiazepinowych leków nasennych: opis dziesięciu przypadków. *Alkoholizm i Narkomania*. 2009; 22(1): 87–105.
- Cubała WJ. Czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia zolpidemem. *Psychiatria*. 2007; 4(3): 124–127.
- Cubała WJ, Landowski J, Wichowicz HM. Zolpidem abuse, dependence and withdrawal syndrome: sex as susceptibility factor for adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65(3): 444–445, doi: [10.1111/j.1365-2125.2007.03028.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03028.x), indexed in Pubmed: [17875189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17875189/).
- Olubodun JO, Ochs HR, Trüten V, et al. Zolpidem pharmacokinetic properties in young females: influence of smoking and oral contraceptive use. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(10): 1142–1146, indexed in Pubmed: [12362929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12362929/).
- Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, et al. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*. 2003; 98(10): 1371–1378, indexed in Pubmed: [14519173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14519173/).
- Shukla L, Bokka S, Shukla T, et al. Benzodiazepine and „Z-Drug” Dependence: Data From a Tertiary Care Center. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017; 19(1), doi: [10.4088/PCC.16br02025](https://doi.org/10.4088/PCC.16br02025), indexed in Pubmed: [28207998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28207998/).
- McBeth BD, McNamara RM, Ankel FK, et al. Modafinil and zolpidem use by emergency medicine residents. *Acad Emerg Med*. 2009; 16(12): 1311–1317, doi: [10.1111/j.1553-2712.2009.00586.x](https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2009.00586.x), indexed in Pubmed: [20053252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20053252/).
- Sanna E, Busonero F, Talani G, et al. Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam at various GABA(A) receptor subtypes. *Eur J Pharmacol*. 2002; 451(2): 103–110, indexed in Pubmed: [12231378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12231378/).
- Kralic JE, O’Buckley TK, Khisti RT, et al. GABA(A) receptor alpha-1 subunit deletion alters receptor subtype assembly, pharmacological and behavioral responses to benzodiazepines and zolpidem. *Neuropharmacology*. 2002; 43(4): 685–694, indexed in Pubmed: [12367614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12367614/).
- Chattopadhyay AC, Shukla L, Kandasamy A, et al. High-dose zolpidem dependence - Psychostimulant effects? A case report and literature review. *Ind Psychiatry J*. 2016; 25(2): 222–224, doi: [10.4103/ipj.ipj_80_14](https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_80_14), indexed in Pubmed: [28659704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28659704/).
- Boulanger-Rostowsky L, Fayet H, Benmoussa N, et al. [Dependence on zolpidem: a report of two cases]. *Encephale*. 2004; 30(2): 153–155, indexed in Pubmed: [15107718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15107718/).
- Huang MC, Lin HY, Chen CH. Dependence on zolpidem. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007; 61(2): 207–208, doi: [10.1111/j.1440-1819.2007.01644.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01644.x), indexed in Pubmed: [17362446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17362446/).
- Cubała WJ, Wichowicz HM. Dependence on zolpidem: is pharmacokinetics important? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 62(1): 127, doi: [10.1111/j.1440-1819.2007.01784.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01784.x), indexed in Pubmed: [18289154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18289154/).
- Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab*. 2008; 9(4): 310–322, indexed in Pubmed: [18473749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18473749/).
- Sun Yu, Lin CC, Lu CJ, et al. Association Between Zolpidem and Suicide: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(3): 308–315, doi: [10.1016/j.mayocp.2015.10.022](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.022), indexed in Pubmed: [26776243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776243/).
- Huang WS, Tsai CH, Lin CC, et al. Relationship between zolpidem use and stroke risk: a Taiwanese population-based case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(5): e433–e438, doi: [10.4088/JCP.12m08181](https://doi.org/10.4088/JCP.12m08181), indexed in Pubmed: [23759463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759463/).
- Huang HC, Tsai CH, Muo CH, et al. Risk of Parkinson’s disease following zolpidem use: a retrospective, population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(1): e104–e110, doi: [10.4088/JCP.13m08790](https://doi.org/10.4088/JCP.13m08790), indexed in Pubmed: [25650675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25650675/).
- Lai SW. Risks and benefits of zolpidem use in Taiwan: a narrative review. *Biomedicine (Taipei)*. 2016; 6(2): 8, doi: [10.7603/s40681-016-0008-2](https://doi.org/10.7603/s40681-016-0008-2), indexed in Pubmed: [27154196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27154196/).
- Kao CH, Sun LM, Liang JA. Relationship of zolpidem and cancer risk: a Taiwanese population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(5): 430–436, doi: [10.1016/j.sleep.2012.02.005](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.02.005), indexed in Pubmed: [22503943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503943/).
- Lai MM, Lin CC, Lin CC, et al. Long-term use of zolpidem increases the risk of major injury: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(5): 589–594, doi: [10.1016/j.mayocp.2014.01.021](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.01.021), indexed in Pubmed: [24684782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24684782/).
- Ho YH, Chang YC, Huang WC, et al. Association between zolpidem use and glaucoma risk: a Taiwanese population-based case-control study. *J Epidemiol*. 2014 [Epub ahead of print]; 25(1)–19, indexed in Pubmed: [25152195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25152195/).
- Orriols L, Philip P, Moore N, et al. CESIR Research Group. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89(4): 595–601, doi: [10.1038/clpt.2011.3](https://doi.org/10.1038/clpt.2011.3), indexed in Pubmed: [21368756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21368756/).
- Wang LH, Lin HC, Lin CC, et al. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88(3): 369–374, doi: [10.1038/clpt.2010.97](https://doi.org/10.1038/clpt.2010.97), indexed in Pubmed: [20686480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20686480/).
- Lai SW, Lin CL, Liao KF. Increased relative risk of acute pancreatitis in zolpidem users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232(12): 2043–2048, doi: [10.1007/s00213-014-3833-6](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3833-6), indexed in Pubmed: [25491930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25491930/).
- Chen SC, Chen HC, Liao SC, et al. Detoxification of high-dose zolpidem using cross-titration with an adequate equivalent dose of diazepam. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012; 34(2): 210.e5–210.e7, doi: [10.1016/j.genhosppsych.2011.09.012](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2011.09.012), indexed in Pubmed: [22036737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22036737/).
- Fernandes WH, Pereira YD, O’ Tereza S. A case of Zolpidem dependence successfully detoxified with gabapentin. *Indian J Psychiatry*. 2013; 55(3): 290–292, doi: [10.4103/0019-5545.117152](https://doi.org/10.4103/0019-5545.117152), indexed in Pubmed: [24082253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24082253/).
- Oulis P, Nakkas G, Masdrakis VG. Pregabalin in zolpidem dependence and withdrawal. *Clin Neuropharmacol*. 2011; 34(2): 90–91, doi: [10.1097/WNF.0b013e31820a3b5a](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31820a3b5a), indexed in Pubmed: [21407000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21407000/).
- Quaglio G, Faccini M, Vigneau CV, et al. Megadose bromazepam and zolpidem dependence: two case reports of treatment with flumazenil and valproate. *Subst Abus*. 2012; 33(2): 195–198, doi: [10.1080/08997077.2011.638735](https://doi.org/10.1080/08997077.2011.638735), indexed in Pubmed: [22489594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22489594/).
- Quaglio G, Lugoboni F, Fornasiero A, et al. Dependence on zolpidem: two case reports of detoxification with flumazenil infusion. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005; 20(5): 285–287, indexed in Pubmed: [16096519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096519/).
- Jana AK, Arora M, Khess CRJ, et al. A case of zolpidem dependence successfully detoxified with clonazepam. *Am J Addict*. 2008; 17(4): 343–344, doi: [10.1080/10550490802139168](https://doi.org/10.1080/10550490802139168), indexed in Pubmed: [18612891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18612891/).
- Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, et al. Three cases of zolpidem dependence treated with fluoxetine: the serotonin hypothesis. *World J Biol Psychiatry*. 2003; 4(2): 93–96, indexed in Pubmed: [12692780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12692780/).
- Mariani JJ, Levin FR. Quetiapine treatment of zolpidem dependence. *Am J Addict*. 2007; 16(5): 426, doi: [10.1080/10550490701525467](https://doi.org/10.1080/10550490701525467), indexed in Pubmed: [17882616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17882616/).

40. Lin SK. Rapid detoxification of benzodiazepine or Z-drugs dependence using acetylcholinesterase inhibitors. *Med Hypotheses*. 2014; 83(1): 108–110, doi: [10.1016/j.mehy.2014.03.032](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.03.032), indexed in Pubmed: [24774720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774720/).
41. Aragona M. Abuse, dependence, and epileptic seizures after zolpidem withdrawal: review and case report. *Clin Neuropharmacol*. 2000; 23(5): 281–283, indexed in Pubmed: [11154097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11154097/).
42. Tripodianakis J, Potagas C, Papageorgiou P, et al. Zolpidem-related epileptic seizures: a case report. *Eur Psychiatry*. 2003; 18(3): 140–141, indexed in Pubmed: [12763302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12763302/).
43. Cabała WJ, Landowski J. Seizure following sudden zolpidem withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(2): 539–540, doi: [10.1016/j.pnpbp.2006.07.009](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.07.009), indexed in Pubmed: [16950552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16950552/).
44. Liappas IA, Papageorgiou CC, Rabavilas AD. Abnormal auditory N400 in a case of zolpidem dependence, during a working memory test. *Eur Psychiatry*. 2006; 21(2): 135–137, doi: [10.1016/j.eurpsy.2004.11.013](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.11.013), indexed in Pubmed: [16516111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16516111/).
45. Stanton J, Randal P. Developing a psychiatrist-patient relationship when both people are doctors: a qualitative study. *BMJ Open*. 2016; 6(5): e010216, doi: [10.1136/bmjopen-2015-010216](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010216), indexed in Pubmed: [27207623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207623/).