

K a z u i s t y k a

Dariusz Wasilewski, Halina Matsumoto
I Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie

DUŻE DAWKI DIAZEPAMU W LECZENIU MAJACZENIA ALKOHOLEWEGO

WSTĘP

Standardy leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych, w Polsce, obejmują podawanie diazepamum w dawkach podzielonych do 30-40 mg/d (3). Przy terapii metodą szybkiego nasycania dawki diazepamum są większe i podawane w krótszym czasie. Metoda polega na podawaniu 20 mg diazepamum co 1-2 godziny do momentu poprawy stanu klinicznego – ustąpienia objawów majaczenia (6, 11). Ponieważ diazepam (D) i jego aktywny metabolit N-desmetylodiazepam (DD) mają długi okres półtrwania, stężenie terapeutyczne utrzymuje się w ciągu kolejnych dób pobytu pacjenta w oddziale. Nie ma wówczas potrzeby podawania dodatkowych dawek leku. Z badań prowadzonych w I Klinice Psychiatrycznej AM w Warszawie wynika, że pacjenci wymagają podania średnio 87 mg diazepamum na kurację, objawy ustępują w ciągu średnio 7 godzin (11). W badanej grupie, obejmującej 51 pacjentów, trzech otrzymało dawki ponad dwukrotnie przekraczające dawkę średnią.

OPIS PRZYPADKÓW

Pacjent L. D., lat 34. Pierwsza hospitalizacja. Nadużywał alkoholu od 10 lat. Pił głównie wódkę, alkoholi niespożywczych nie pił. Nigdy się odwykowo nie leczył. Ostatni ciąg picia trwał 7 dni. Pacjent wypijał około 1 l wódki dziennie. Przerwał picie na 24 godziny przed hospitalizacją. Wystąpiły objawy psychozy. Widział postaci „diabłów”, które go atakowały, mówiły, że matka zginie w wypadku samochodowym. Był w bardzo silnym lęku, mówił o zamiarze odebrania sobie życia. Nad ranem wymiotował. Przy przyjęciu zdezorientowany w czasie i miejscu, w silnym lęku, halucynował wzrokowo i prawdopodobnie słuchowo. Obserwowano pobudzenie układu wegetatywnego – nudności, bardzo silne drżenie całego ciała, wzmożoną po-

tliwość. Nasilenie objawów według skali CIWA-A (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale) (8) wynosiło przy przyjęciu 39 punktów. Łącznie otrzymał 210 mg diazepamu w ciągu 12 godzin. W ciągu kolejnych dni utrzymywało się drżenie rąk oraz nieznaczny lęk. W badaniach dodatkowych stwierdzono cechy uszkodzenia wątroby (AST 55 u/l; ALT 120 u/l) oraz nadpłytkowość (PLT 453000/ μ l). Wypisany w 12 dobie pobytu.

Pacjent W. L., lat 47. Pierwsza hospitalizacja. Nadużywał alkoholu od 15 lat. Pił ciągami 1-2 tygodniowymi. Alkoholi niespożywczych nie pił. Dotychczas nie był leczony odwykowo. Nigdy wcześniej nie miał napadów drgawkowych. Dziesięć lat wcześniej przeżył udar mózgu z porażeniem połowicznym prawostronnym. Ostatni ciąg picia trwał 20 dni, pacjent wypijał około 1/2 l wódki dziennie. Przerwał picie na dobę przed hospitalizacją. Wystąpił pojedynczy napad drgawkowy uogólniony. Następnie rozbierał się do naga, wysypywał ziemię z doniczek, był w silnym lęku, halucynował wzrokowo i słuchowo, nie nawiązywał kontaktu z otoczeniem. Sprawiał wrażenie jakby szukał alkoholu, uczestniczył w libacji, coś pił. Stwierdzono objawy pobudzenia układu wegetatywnego (drżenie, wzmożoną potliwość, tachykardię). Nasilenie objawów majaczenia według skali CIWA-A wynosiło przy przyjęciu 53 punkty. Pacjent łącznie otrzymał 200 mg diazepamu w ciągu 11 godzin. Po zakończeniu terapii ustąpiły objawy psychozy, natomiast w ciągu dwóch dób utrzymywały się niewielkiego stopnia zaburzenia przytomności – pacjent był przymglony, niedokładnie zorientowany w czasie. Miał trudności z utrzymaniem równowagi podczas spaceru po oddziale. Kontakt słowny był zachowany. W badaniach dodatkowych stwierdzono uszkodzenie wątroby (ALT 54 u/l, AST 215 u/l, bilirubina 1,66 mg), niedokrwistość (E 3490000/ml, Hb 10,8 g%), nadpłytkowość (PLT 529000/ μ l). W badaniu EKG podejrzewano niedokrwienie ściany dolnej mięśnia sercowego, bez cech klinicznych choroby wieńcowej. Otrzymywał izosorbit (Cardonit prolongatum) w dawce 120 mg/d. Wypisany po 15 dniach pobytu.

Pacjent A. D., lat 32. Czwarta hospitalizacja z powodu majaczenia alkoholowego. Pacjent nadużywał alkoholu od około 12 lat. Od 8 lat pił ciągami, zazwyczaj kilkutygodniowymi. Podejmował w przeszłości leczenie odwykowe, bez efektu. Okresowo nadużywał leków, głównie pochodnych benzodiazepiny. Miewał stany depresyjne, nie diagnozowane, w okresie których dwukrotnie podjął próbę samobójczą przez zażycie leków. Ostatni ciąg picia, w trakcie którego wypijał około 1 l wódki dziennie, trwał 4 tygodnie. Pacjent pił również alkohole niespożywcze. Przerwał picie na 24 godziny przed hospitalizacją. Wystąpiły kilkakrotnie napady drgawkowe abstynencyjne, w trakcie których doznał złamania kości przedramienia. Następnie pojawiły się objawy psychozy – był zdezorientowany w czasie, w bardzo silnym niepokoju i lęku, halucynował wzrokowo i słuchowo. Obserwowano pobudzenie psychoruchowe oraz nasilone objawy pobudzenia wegetatywnego – tachykardię do 130/min., drżenie, wzmożoną potliwość. Skarżył się na bóle głowy, umiarkowanie nasilone nudności. Nasilenie objawów w skali CIWA-A wynosiło przy przyjęciu 48 punktów. Łącznie otrzymał 180 mg diazepamu w ciągu 10 godzin. W badaniach dodatkowych stwierdzono leukocytozę 17000/ μ l oraz podwyższone wartości aminotransferaz (ALT 49

u/l; AST 78 u/l). W ciągu kolejnych dni pobytu w oddziale pacjent był w obniżonym nastroju oraz niewielkim niepokojem, dlatego w 4 dobie miał włączone leczenie, początkowo chlorproteksenem 90 mg/d, następnie w 6 dobie pobytu doksepiną 40 mg/d i prometazyną 50 mg/d. Został wypisany w 11 dobie pobytu.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W grupie badanych pacjentów leczonych metodą szybkiego nasycania czas trwania majaczenia (od momentu włączenia leczenia do ustąpienia objawów – poniżej 10 punktów w skali CIWA-A) wahał się od 2 do 24 godzin. Pobyt w szpitalu trwał 7 dni co wiązało się z oznaczaniem stężenia leku we krwi. U opisanych powyżej pacjentów czas trwania majaczenia wynosił odpowiednio 12, 11 i 10 godzin. W ciągu kolejnych dni pobytu objawów abstynencyjnych nie obserwowano. Pobyt przedłużył się ponad standardowe 7 dni prawdopodobnie z powodu ciężkiego stanu pacjentów przy przyjęciu i w związku z tym być może niezbyt zdecydowanej postawy personelu oraz utrzymujących się dodatkowych zaburzeń: obniżenie nastroju i niepokój u jednego z pacjentów.

Maksymalne łączne stężenie we krwi diazepam i dezmetylodiazepam (D+DD) w opisywanych przypadkach było od półtora do ponad trzy razy większe od średniego stężenia (1031 ng/μl) dla całej grupy pacjentów (odpowiednio: 1554, 3456 i 3213 ng/ml). Pomimo tak wysokich stężeń, u wyżej wymienionych trzech pacjentów nie obserwowano powikłań ze strony układu oddechowego i krążenia, kontakt słowny był zachowany. Jeden z pacjentów po kuracji był przygłony, miał trudności z utrzymaniem równowagi. Prawdopodobnie było to związane z niepożądanymi działaniami diazepam. Omawiani pacjenci od wielu lat nadużywali alkoholu (odpowiednio 10, 15 i 12 lat), w okresie wielodniowych ciągów (od 7 do 30 dni) wypijali znaczne ilości alkoholu (od 0,5 do 1 litra wódki dziennie). Brak objawów zatrucia należy wiązać prawdopodobnie ze zjawiskiem tolerancji. U osób nieuzależnionych od alkoholu stan śpiączki opisano przy stężeniu diazepam powyżej 3000 ng/μl, a zatrucie śmiertelne u osoby ze stężeniem powyżej 4800 ng/μl (2). Niektórzy autorzy uważają, że stężenie toksyczne diazepam i jego metabolitów zawiera się w przedziale: 1500-15000 ng/μl (9).

Innym możliwym wytłumaczeniem mogą być zmiany wrażliwości receptora benzodiazepinowego. Znane są przypadki stosowania bardzo dużych dawek benzodiazepin w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych, 900-2000 mg diazepam w ciągu doby, z maksymalnym stężeniem D+DD ponad 6000 ng/μl bez istotnych powikłań. Czasem u osób uzależnionych od alkoholu nawet bardzo duże dawki nie tłumią objawów majaczenia i jednocześnie nie powodują ani nadmiernego uspokojenia, ani nie działają depresyjnie na ośrodek oddechowy (12).

Jeden z pacjentów (L.D.) po zakończeniu terapii miał dwukrotnie mniejsze stężenie D+DD niż dwaj pozostali, mimo że dawka diazepam i czas trwania delirium były zbliżone. Może to wynikać z zaburzeń wchłaniania lub procesów zachodzących w żyłce wrotnej albo być odzwierciedleniem biologicznego zróżnicowania szybkości absorpcji (7).

Proces eliminacji przebiegał najszybciej u pacjenta W.L., który po zakończeniu terapii miał najwyższe stężenie D+DD. Za to zjawisko może być częściowo odpowiedzialny proces indukcji enzymów mikrosomalnych wątroby (5).

To że dawki diazepam były tak duże mogło być związane z faktem, że nasilenie objawów według skali CIWA-A było u tych trzech pacjentów wyższe (wahało się od 39 do 53 punktów) niż średnie nasilenie objawów w pozostałej grupie pacjentów (35 punktów). Poza tym, mimo że ciągi picia były u nich krótsze (7, 20 i 30 dni) od średniej długości ciągu dla pozostałej grupy (83 dni), to wypijali oni (przynajmniej dwóch z nich) więcej alkoholu (450, 225 i 450 g/d) niż pozostała grupa pacjentów (średnio 317 g/d) (10). Oprócz tego u dwóch pacjentów wystąpienie delirium było poprzedzone napadami drgawkowymi abstynencyjnymi, co, jak wiadomo, pogarsza przebieg psychozy. To wszystko może sugerować, że pacjenci wymagali tak dużych dawek diazepam, ponieważ mieli cięższy przebieg majaczenia w porównaniu z innymi pacjentami tej grupy. Z drugiej jednak strony wśród pozostałych pacjentów były osoby, które miały podobne lub nawet większe nasilenie objawów w skali CIWA-A, wypijały zbliżoną lub większą ilość alkoholu, psychozę również poprzedzały napady drgawkowe, a jednak dawka diazepam nie była tak duża i wahała się w okolicach średniej dla całej grupy (10). Wydaje się, że wytłumaczeniem tego zjawiska mogą być indywidualne różnice biologiczne, w ilości i wrażliwości neuroreceptorów, zwłaszcza kompleksu receptora GABA-benzodiazepinowego. U osób z alkoholowym zespołem abstynencyjnym stwierdzono zmniejszenie stężenia receptorów benzodiazepinowych w istocie szarej co może wiązać się z koniecznością stosowania większych dawek benzodiazepin (1, 4).

STRESZCZENIE

Standardy leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych w Polsce obejmują podawanie diazepam w dawkach podzielonych do 30-50 mg/d. Podczas terapii metodą szybkiego nasycania dawki diazepam są większe i podawane w krótszym czasie. Z naszych badań wynika, że pacjenci wymagają podania średnio 86 mg diazepam na kurację, a objawy ustępują w ciągu średnio 7 godzin. Opisano przypadki trzech pacjentów, którzy otrzymali dawki ponad dwukrotnie przekraczające dawkę średnią.

Słowa kluczowe: delirium tremens, duże dawki diazepam

Dariusz Wasilewski, Halina Matsumoto
High doses of diazepam in treatment of delirium tremens

SUMMARY

In Poland, delirium tremens is treated with diazepam in divided doses at a total of 30-40mg/day. Diazepam loading therapy involves higher doses of diaze-

pam. In our studies, the mean total dose amounted to 87 mg of diazepam. The withdrawal symptoms subsided during 7 hours on the average. The case of three patients who received a dose that was two times higher than the mean dose, are reported.

Key words: diazepam – loading dose, delirium tremens

PIŚMIENNICTWO

1. Crabbe I.C., Harris R.A. (1991) *Genetic basis of alcohol and drug action*. Plenum Press, New York, London.
2. Finkle B.S., McCloskey K.L., Goodman L.S. (1979) *Diazepam and drugs-associated death*. JAMA, 242, 429-34.
3. Habrat B.: (1996) *Farmakoterapia zaburzeń związanych z alkoholem*. W: Kostowski W., Pużyński S. (red.) *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa.
4. Lingford-Hughes A.R., Acton P.D., Gacinovic S., Suckling J., Busatto G.F., Boddington S.J., Bullmore E., Woodruff P.W., Costa D.C., Pilowsky L.S., Ell P.J., Marshall E.J., Kerwin R.W. (1998) *Reduced levels of GABA-benzodiazepine receptor in alcohol dependency in the absence of grey matter atrophy*. Br. J. Psychiatry, 173, 116-22.
5. Schütz H. (1982) *Benzodiazepines. A handbook. Basic data, analytical methods, pharmacokinetics and comprehensive literature*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
6. Sellers E.M., Naranjo C.A., Harrison M., Devenyi P., Roach C., Sykora K.: (1983) *Oral diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal*. Clin. Pharmacol. Ther., 34, 822-826.
7. Sellman R., Pekkarinen A., Kanqas L., Rajjola E. (1975) *Reduced concentration of plasma diazepam in chronic alcoholic patients following an oral administration of diazepam*. Acta Pharmacol. Toxicol., 36, 25-32.
8. Shaw J.M., Kolesar G.S., Sellers E.M., Kaplan H.L., Sandor P. (1981) *Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal*. 1. Assessment and effectiveness of supportive care. J. Clin. Psychopharmacol., 1, 382-85.
9. Stead A., Moffat A. (1983) *A collection of therapeutic, toxic and fatal blood concentrations in man*. Human Toxicol., 3, 437.
10. Wasilewski D. (1995) *Terapia majaczenia alkoholowego metodą szybkiego nasycania diazepamem*. Rozprawa doktorska, Akademia Medyczna w Warszawie.
11. Wasilewski D., Matsumoto H., Kur E., Dziklińska A., Woźny E., Stencka K., Skalski M., Chaba P., Szelenberger W. (1996) *Assessment of diazepam loading dose therapy of delirium tremens*. Alcohol Alcohol, 3, 273-78.
12. Woo E., Greenblatt D.J. (1979) *Massive benzodiazepine requirements during acute alcohol withdrawal*. Am. J. Psychiatry, 136, 6-8.