

Uzależnienie od niebenzodiazepinowych leków nasennych: opis dziesięciu przypadków

Non-benzodiazepine hypnotics dependence: ten case reports

Agnieszka Jamroz, Bogusław Habrat, Anna Basińska-Starzycka

Instytut Psychiatrii i Neurologii, Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień, Warszawa

Abstract – Short-acting non-benzodiazepine hypnotics (zolpidem and zopiclone), that have been approved for the treatment of short-term insomnia, have confirmed efficacy, good tolerance and judged to have a low abuse potential. However, there are several cases of addiction to those agents published recently.

We present nine cases of zolpidem dependence and one of zopiclone dependence. The majority of these patients used zolpidem during daytime due to its anxiolytic and euphoric properties. Three persons used zolpidem to relieve chronic pain. It is possible that these drugs, when used in higher doses, lack their selectivity for GABA_A receptor subunits and therefore present similar effects to those of benzodiazepines.

From a prevention perspective the paper highlights risk factors of “z-drugs” abuse and dependence (history of alcohol or substance abuse, psychiatric disturbances and head injury). There were also cases of iatrogenic origin of dependence. The issue of detoxification is addressed even though so far, there are not established standards for “z-drug” detoxification. The most commonly used way is substitution by diazepam followed by its gradual tapering.

Based on the literature and our experience we recommend caution when prescribing non-benzodiazepine hypnotics (especially when risk factors are present), as well as to pay special attention to cases of other than short-term “z-drugs” use and other than for hypnotic purposes.

Key words: zolpidem, zopiclone, dependence, withdrawal, clinical management, risk factors

Streszczenie – Niebenzodiazepinowe leki nasenne, do których należą m.in. zolpidem i zopiklon, są zarejestrowane do krótkotrwałego leczenia bezsenności. Mają one udowodnione działanie nasenne, są dobrze tolerowane oraz dość powszechnie uważa się, że mają mały potencjał uzależniający. Jednak w ostatnich latach publikowano wiele opisów przypadków osób uzależnionych od tej grupy leków.

W artykule przedstawiono opis dziesięciu przypadków osób uzależnionych od zolpidemu oraz jednej osoby uzależnionej od zopiklonu. Większość z opisywanych osób stosowała leki również w ciągu dnia w celach przeciwlękowych i „energetyzujących”. Troje pacjentów stosowało zolpidem w celu przeciwbólowym. Prawdopodobnie te leki stosowane w większych dawkach przestają mieć selektywne powinowactwo do podjednostek receptora GABA_A, działają zatem podobnie jak benzodiazepiny.

W pracy omawia się czynniki ryzyka nadużywania niebenzodiazepinowych leków nasennych i uzależnienia od tych leków (problemy z alkoholem i substancjami psychoaktywnymi w przeszłości, współwystępujące zaburzenia psychiczne, przebyte urazy głowy) w kontekście działań prewencyjnych. Były także przypadki jatrogennego pochodzenia uzależnienia. Omawia się detoksykację,

choć brak standardów postępowania w tym zakresie. Preferowane jest najczęściej podstawianie leków niebenzodiazepinowych benzodiazepinami (diazepam) i stopniowe zmniejszanie dawki. Opisane przez nas przypadki oraz przegląd piśmiennictwa pozwalają na zalecanie ostrożności przy stosowaniu niebenzodiazepinowych leków nasennych (zwracanie uwagi na czynniki ryzyka uzależnienia) oraz czujności w przypadku innego, niż krótkotrwałe ich używania przez pacjentów.

Słowa kluczowe: zolpidem, zopiklon, uzależnienie, zespół abstynencyjny, postępowanie, czynniki ryzyka

WSTĘP

Niebenzodiazepinowe leki nasenne stanowią grupę leków o odmiennej od benzodiazepin strukturze chemicznej i działają jako selektywni agoniści receptora $GABA_A$. Aktywują one układ GABA-ergiczny, który wpływa hamująco na inne główne układy neuroprzekaźnikowe. Niebenzodiazepinowe leki nasenne wykazują powinowactwo do podjednostki α_1 receptora $GABA_A$, wywołując efekt nasenny (1, 2, 3, 4). W dawkach terapeutycznych nie aktywują pozostałych podjednostek receptora $GABA_A$ – α_2 , α_3 i α_5 , jak to jest w przypadku benzodiazepin, które powodują miorelaksację, działanie przeciwłękowe, podwyższenie progu drgawkowego oraz działania niepożądane: sedację, upośledzenie koncentracji i pamięci.

Niebenzodiazepinowe leki nasenne zostały wprowadzone do praktyki klinicznej ponad 20 lat temu. Z uwagi na selektywność działania i korzystny profil farmakologiczny są obecnie bardzo często (w niektórych krajach – najczęściej) stosowaną grupą leków nasennych o udowodnionej skuteczności i stosunkowo małej liczbie objawów niepożądanych. Cechuje je szybki efekt indukcji snu i mały wpływ na aktywność pacjenta w ciągu dnia (1–8).

Obecnie w praktyce klinicznej stosowane są cztery leki niebenzodiazepinowe: zolpidem, zopiklon, es-zopiklon oraz zaleplon.

Właściwości farmakologiczne i farmakokinetyczne zolpidemu i zopiklonu

Najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest zolpidem, dostępny w praktyce klinicznej od 1987 roku. W latach 2001–2002 w Europie, USA oraz Japonii przepisano łącznie ponad 1,3 miliarda tabletek zolpidemu (za 9). Zolpidem jest pochodną imidazopirymidynową, wiąże się głównie z podjednostką α_1 , w niewielkim stopniu z podjednostkami α_2 i α_3 receptora $GABA_A$, nie wykazuje powinowactwa do innych podjednostek. Początek działania ujawnia się po ok. 30 minutach, biodostępność po podaniu doustnym sięga 70%, metabolizowany z udziałem izoenzymów CYP 3A4 i CYP 1A2. Osiąga maksymalne stężenie w surowicy średnio po pół godzinie do 3 godzin. Okres połowicznej eliminacji wynosi średnio 2,4 godziny (0,7–3,5 godz). Jest metabolizowany głównie w wątrobie (za 9). Stosowany w dawce 5–10 mg/d. W Polsce dostępny obecnie w postaci preparatów: Hypnogen, Nasen, Onirex, Polsen, Sanval, Stilnox, Xentic, Zolpic, ZolpiGen, Zolsana, Zoratio.

Drugim co do częstości stosowania lekiem jest zopiklon, dostępny w praktyce klinicznej od 1985 roku. W latach 2001–2002 przepisano w Europie, USA i Japonii łącznie prawie 700 mln tabletek zopiklonu (za 9). Zopiklon jest pochodną cyklopirolonową, jest mniej selektywny od zolpidemu, wiąże się głównie z podjednostką alfa₁, w mniejszym stopniu z innymi podjednostkami receptora GABA_A. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi 80%, osiąga maksymalne stężenie w surowicy po ok. 1,5–2 godzinach, okres połowicznej eliminacji: 5 godzin (3,5–6 godz). Metabolizowany w wątrobie, wydalany głównie z moczem (za 9) Stosowana dawka dobową: 3,75–7,5 mg. W Polsce dostępne są obecnie preparaty: Dobroson, Imovane, Zopiratio.

Niebenzodiazepinowe leki nasenne są szybko absorbowane i osiągają maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 2 godzin. Podobnie jak benzodiazepiny o dużym potencjale uzależniającym (np. alprazolam, triazolam, estazolam), charakteryzują się szybkim początkiem działania, osiągają maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1–2 godzin. Szybkość, z jaką substancja dociera do receptora jest uznawana za jeden z podstawowych czynników determinujących jej potencjał uzależniający (10).

Na podstawie badań klinicznych i – w mniejszym stopniu – epidemiologicznych, początkowo uznawano, iż potencjał uzależniający niebenzodiazepinowych leków nasennych jest znikomy (5, 8, 11).

Jednakże od połowy lat 90. coraz częściej publikowane są opisy ich nadużywania, rozumianego jako przyjmowanie leków w innych celach i w znacznie większych dawkach niż przepisane (12–25), w tym opisy objawów abstynencyjnych, podobnych jak po odstawieniu benzodiazepin (11, 12, 13, 14, 17–25), w tym powikłanych drgawkami (12, 17, 18, 20, 24) i majaczeniem (13, 23) oraz opisy pełnego uzależnienia od nich (18, 26–32).

OPISY PRZYPADKÓW

Poniżej zaprezentowano opisy przypadków osób uzależnionych od niebenzodiazepinowych leków nasennych, detoksykowanych w Oddziale Leczenia Alkoholowych Zespołów Abstynencyjnych (OLAZA) Instytutu Psychiatrii i Neurologii w latach 2006–2008.

Przypadek 1

Pacjentka 35-letnia panna, wykształcenie wyższe, bezrobotna. Zaczęła stosować zolpidem w celu nasennym ok. 6 lat temu, początkowo doraźnie, od 4 lat – codziennie, w zwiększanych dawkach. Stosowała lek również w ciągu dnia w celu radzenia sobie z codziennymi obowiązkami i nieregularnym rytmem pracy zawodowej. W okresie poprzedzającym przyjęcie zażywała zazwyczaj 10 tabletek zolpidemu co 3 godziny w ciągu doby. Maksymalna dawka dobową wynosiła 1000 mg.

W ciągu ostatnich 4 lat w wyniku nagłego odstawienia leków kilka razy wystąpiły u niej napady drgawkowe. Dwukrotnie podejmowała próby detoksykacji w warunkach oddziału ogólnopsychiatrycznego, wkrótce po wypisie powracała do przyjmowania dotychczasowych dawek zolpidemu. Negowała nadużywanie alkoholu, w wywiadzie zgłaszała pojedyncze próby stosowania substancji psychostymulujących, od ponad 10 lat paliła ok. 20 sztuk papierosów dziennie. Somatycznie zdrowa. Około 6 lat temu doznała wstrząśnienia mózgu w trakcie wypadku komunikacyjnego. Podawała, że jej matka nadużywała leków nasennych. Detoksykowana z użyciem diazepamu w dawce stopniowo redukowanej od dawki początkowej 40 mg/dobę, stosowano również karbamazepinę w dawce 900 mg/dobę. W trakcie detoksykacji okresowo skarżyła się na bóle głowy, brzucha, drżenia mięśni, niepokój, stosowano leczenie objawowe. Detoksykację ukończono bez powikłań po 6 tygodniach hospitalizacji.

Przypadek 2

Pacjentka 27-letnia panna, wykształcenie wyższe, czynna zawodowo. Przed przybyciem do oddziału przyjmowała ok. 100 mg zopiklonu na dobę. Dwa lata wcześniej była hospitalizowana w klinice neurologicznej z powodu uporczywych bólów głowy, postawiono rozpoznanie bólów psychogennych, zalecono paroksetynę 20 mg/dobę oraz zopiklon 7,5 mg/dobę. Po wypisie leczona ambulatoryjnie, nie stosowała paroksetyny ze względu na wysoką cenę, włączono wenlafaksynę, którą przyjmowała przez ok. pół roku z niewielkim efektem terapeutycznym. W tym okresie codziennie stosowała zopiklon, początkowo tylko w celu nasennym, następnie dodatkowo w ciągu dnia ok. $3 \times$ dziennie po 3,5 tabletki. We współpracy z prowadzącym psychiatrą próbowała ograniczyć dawkę, jednak nigdy nie udało się jej zmniejszyć poniżej 75 mg/dobę. W okresie redukcji dawek pojawiały się objawy silnego głodu leku, lęku, drżenia kończyn górnych, wzmożonej potliwości. Zazywanie leku w ciągu dnia pomagało niwelować stres, podobać obowiązkowi zawodowemu. Zaprzestała czynności, które niegdyś sprawiały jej przyjemność, skarżyła się na problemy z koncentracją, pamięcią, poprawnym wysławianiem się. Od wielu lat pali papierosy. Negowała nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych. Somatycznie zdrowa, bez urazów głowy w wywiadzie. Podawała, że jej ojciec jest uzależniony od alkoholu. Detoksykowana poprzez stopniowe zmniejszanie dawki zopiklonu od 6,5 tabletki/dobę. Pacjentka z trudem akceptowała regulamin oddziału detoksykacyjnego. W 7. dobie hospitalizacji wypisała się na własne żądanie.

Przypadek 3

Pacjent 69-letni emeryt, wykształcenie średnie. Przed hospitalizacją przyjmował 60 mg zolpidemu na dobę. Stosował zolpidem od ok. 12 lat, jak podawał, głównie w celu przeciwbólowym. Skarżył się na bóle określane jako reumatyczne

oraz bóle prawego podudzia po operacji żyłaków, które miały ustępować po zażyciu zolpidemu i nawracać przy próbach redukcji dawek. Negował nadużywanie alkoholu oraz innych substancji psychoaktywnych. W wywiadzie: łagodny przerost gruczołu krokowego. Detoksykowany po substytucji diazepamem, poczynając od dawki 20 mg/d. Pacjent skarżył się na trudne warunki związane z pobytem w oddziale, bezsenność. W trzeciej dobie hospitalizacji wypisany na własne żądanie.

Przypadek 4

Pacjent 29-letni z wykształceniem wyższym, czynny zawodowo, żonaty. Przed hospitalizacją zażywał 300 mg zolpidemu na dobę. Przyjmował leki nasenne od 19 r.ż. z powodu bezsenności. Stosował benzodiazepiny oraz preparaty zolpidemu i zopiklonu. Od 4 lat przyjmował leki nasenne codziennie, również w ciągu dnia. W trakcie redukcji dawek odczuwał silny głód psychiczny. Pięć lat wcześniej pacjent zgłosił się do PZP, gdzie rozpoznano zaburzenia depresyjno-lękowe. Leczone citalopramem, fluoksetyną i moklobemidem bez istotnej poprawy klinicznej. Około 3 tygodnie przed detoksykacją w celach samobójczych zażył większą liczbę tabletek zolpidemu, popijając alkoholem. Nie był wówczas hospitalizowany. Negował nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych. W 19. r.ż. doznał urazu głowy, był następnie leczony z powodu padaczki – ostatnio zażywał ok. 1000 mg walproinianu sodu na dobę. Pacjent podawał, iż jego matka leczy się z powodu depresji. Detoksykowany za pomocą zmniejszanych stopniowo dawek diazepamem (początkowa dawka 30 mg/d). Włączono leczenie sertralina do 100 mg/dobę. W trakcie detoksykacji skarżył się głównie na trudności z zasypianiem, wielokrotnie spał snem ciągłym po podaniu placebo. W 5. tygodniu detoksykacji zażądał wypisu. Pacjent nie otrzymywał już wówczas diazepamem od 3 tygodni, w surowicy stwierdzano obecność benzodiazepin.

Przypadek 5

Pacjent 42-letni z wykształceniem wyższym, czynny zawodowo, żonaty. Od kilkunastu lat uzależniony od alkoholu, wielokrotnie detoksykowany z tego powodu. Najdłuższy ciąg picia trwał 2 tygodnie, najdłuższy okres abstynencji – 2 lata. Dotychczas nie był leczony odwykowo. Od ok. 7 lat zażywał leki uspokajające i nasenne, głównie zolpidem oraz diazepam w zwiększanych dawkach. Maksymalna dawka: 300 mg zolpidemu na dobę lub 75 mg diazepamem. Przyznawał, że okresowo stosował leki nasenne i alkohol w ciągu jednej doby. Przyjęty po przerwaniu ok. 10-dniowego ciągu alkoholowego; wypijał średnio 2–2,5 l wódki oraz zażywał 60 mg zolpidemu. Od ok. roku zażywał mirtazapinę jako lek promujący sen. Potwierdzał okresowe zażywanie substancji psychostymulujących w przeszłości. Pacjent otyły, leczony z powodu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Bez urazów głowy w wywiadzie. Detoksykowany z użyciem substytucji diazepamem od 50 mg/dobę i stopniowej redukcji dawki. W trakcie detoksykacji skarżył się

głównie na przygnębienie, osłabienie, pobolewanie brzucha. Detoksykacja trwała 6 tygodni. Został wypisany w stanie ogólnej poprawy, w wyrównanym nastroju i napędzie. Pozostaje w ambulatoryjnym leczeniu odwykowym.

Przypadek 6

Pacjent 68-letni z wykształceniem wyższym, czynny zawodowo, żonaty. Od ok. 20 lat zażywał codziennie leki nasenne z grupy benzodiazepin. Od ok. 1,5 roku stosował codziennie zolpidem: początkowo 1–2 tabletki/dobę, od ok. pół roku – kilkanaście tabletek na dobę. W dniu poprzedzającym przyjęcie zażył 190 mg zolpidemu. Od ok. pół roku codziennie wypijał 200–500 ml wódki. Wieloletni wywiad nadużywania alkoholu, picia kilkunastodniowymi ciągami. Negował używanie innych substancji psychoaktywnych. W wywiadzie: nadciśnienie tętnicze, łagodny przerost prostaty, od ok. roku leczony z powodu przewlekłej biegunki. Bez urazów głowy w wywiadzie. Detoksykowany diazepamem od 40 mg/dobę. W trakcie detoksykacji skarżył się głównie na problemy z zasypianiem i niepokój. Jako lek promujący sen z dobrym efektem klinicznym zastosowano mirtazapinę. Po upływie 5 tygodni detoksykacji zażądał wypisu. Pacjent nie otrzymywał wówczas diazepamu od 2 tygodni, w surowicy stwierdzano jeszcze benzodiazepiny.

Przypadek 7

Pacjent 63-letni, wykształcenie średnie, obecnie na emeryturze, żonaty. Od ok. roku zaczął przyjmować zolpidem w zwiększających dawkach, przed przyjęciem ok. 100 mg na dobę. Lek stosował również w ciągu dnia celem uspokojenia i zmniejszenia lęku. W trakcie prób redukcji dawki odczuwał niepokój, bóle mięśniowe, wzmożoną potliwość, drżenie kończyn górnych. Negował używanie alkoholu i innych niemedycznych substancji psychoaktywnych. Od roku leczony w PZP z powodu zaburzeń depresyjnych citalopramem. W wywiadzie: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa. Negował urazy głowy. Brak danych o nadużywaniu substancji i innych poważnych zaburzeniach psychicznych w rodzinie. Detoksykowany z użyciem substytucji diazepamem od dawki 45 mg/d. W trakcie detoksykacji skargi głównie na bezsenność oraz mrowienie kończyn. Zastosowano z dobrym efektem leczenie trazodonem jako lekiem promującym sen. Detoksykację ukończono w 8. tygodniu hospitalizacji. Wypisany w stanie ogólnej poprawy, w wyrównanym nastroju i napędzie.

Przypadek 8

Pacjentka 52-letnia mężatka, wykształcenie średnie, bezrobotna, przyjęta w trybie planowym celem detoksykacji od leków nasennych. Pacjentka stosowała zolpidem od ok. półtora roku – początkowo w celu nasennym, z czasem zauważyła, iż lek usuwa ból głowy, na który cierpi od ponad 10 lat. W pierwszym miesiącu stosowa-

nia zolpidemu zaczęła przyjmować preparat również w ciągu dnia: początkowo po pół tabletki rano i po południu, po kilku miesiącach stosowała po pół tabletki co 2–3 godziny w ciągu dnia. Stale zażywała jedną tabletkę zolpidemu wieczorem w celu nasennym. Maksymalna dawka dobową wynosiła 50 mg zolpidemu. Do zwiększania dawki dochodziło w sytuacjach stresowych, przemęczenia. Pacjentka opisywała również efekt anksjolityczny i euforyzujący – po zażyciu leku czuła się uspokojona, wyciszona, łatwiej radziła sobie z obowiązkami, odczuwała „większą energię do działania”. W trakcie ostatniego roku miała dwie 3-dniowe przerwy w zażywaniu zolpidemu: występowały wówczas objawy abstynencyjne pod postacią silnego bólu głowy, bezsenności, obniżonego nastroju i napędu, wzmożonej potliwości, napięcia mięśni kończyn. Około pół roku przed przyjęciem do oddziału pacjentka zgłosiła się do rejonowej poradni odwykowej, gdzie podjęto nieudaną próbę detoksykacji w warunkach ambulatoryjnych. Bóle głowy występowały od ok. 10 lat. Pacjentka relacjonowała dolegliwości jako napięcie, pulsowanie w prawej okolicy skroniowej. Leczenie NLPZ nie przynosiło efektu. Wykonane badania obrazowe nie potwierdziły obecności podłoża organicznego. Pacjentce zalecono leczenie przeciwdepresyjne, pozostawała pod kontrolą psychiatry. Stosowano wenlafaksynę, paroksetynę i sertralinę z niewielkim efektem klinicznym. W 2006 roku przerwała leczenie lekami przeciwdepresyjnymi, uznając je za nieskuteczne. Somatycznie zdrowa. Około pół roku przed przyjęciem doznała urazu głowy z utratą przytomności. Negowała nadużywanie alkoholu oraz innych substancji psychoaktywnych. Pacjentka podawała, że jej ojciec był uzależniony od alkoholu. Detoksykowana diazepamem o stopniowo zmniejszanej dawce, jako osłonę przeciwdrgawkową stosowano kwas walproinowy. W trakcie detoksykacji skarżyła się na bóle głowy, bezsenność, niepokój, głód psychiczny oraz obniżenie nastroju. W badaniu EEG zapis prawidłowy. Badanie CT mózgu uwidocznilo niewielkiego stopnia poszerzenie przestrzeni płynowych nad płacami czołowymi. Włączono leczenie citalopramem, uzyskując znaczną poprawę samopoczucia i ustąpienie dolegliwości bólowych. Po zakończonej detoksykacji wypisana do domu, zamierzała kontynuować leczenie i psychoterapię w warunkach poradni odwykowej.

Przypadek 9

Pacjentka 34-letnia panna, wykształcenie wyższe, uzależniona od zolpidemu od ok. 4 lat. Zaczęła zażywać zolpidem w reakcji żałoby, początkowo w celu nasennym w dawkach terapeutycznych. Po ok. 2 miesiącach: stopniowe zwiększanie dawki oraz stosowanie leku w ciągu dnia w celu anksjolitycznym, euforyzującym i przeciwbólowym. Przy próbach redukcji dawki zolpidemu występowały silne dolegliwości bólowe, obejmujące głównie okolicę potyliczną głowy i szyję. Wykonane badania nie potwierdziły patologii odcinka szyjnego kręgosłupa. Około 2 lata przed przyjęciem do oddziału była detoksykowana w warunkach oddziału ogólnopsychiatrycznego, skąd została wypisana z zaleceniem przyjmowania 6 tabletek zolpidemu na dobę i stopniowej redukcji dawki. W trakcie detoksykacji wystąpił

pojedynczy epizod drgawek uogólnionych. Po wypisie pacjentka nie podjęła żadnego leczenia, ponownie zaczęła zwiększać dawkę, bezpośrednio przed przyjęciem do OLAZA stosowała 600 mg zolpidemu/dobę. Somatycznie zdrowa. Negowała nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych. Bez urazów głowy w wywiadzie. Wśród krewnych przypadki alkoholizmu. Zastosowano detoksykację z częściową substytucją diazepamem o stopniowo zmniejszanej dawce. Jako osłonę przeciwdrgawkową stosowano walproinian o przedłużonym działaniu. W pierwszej dobie hospitalizacji obserwowano pojedynczy napad drgawkowy. W trakcie detoksykacji skarżyła się głównie na dolegliwości bólowe, drżenie kończyn górnych, uczucie drętwienia stóp, napięcie i drażliwość, które stopniowo zmniejszały swoje nasilenie. Wykonane badanie CT mózgu uwidocznilo niewielkiego stopnia poszerzenie przestrzeni płynowych nad płacami czołowymi. W badaniu EEG zapis nieprawidłowy: zmiany w przednich i środkowych odprowadzeniach symetryczne i synchroniczne obustronne z tendencją do uogólniania, podczas Hw nasilające się. Włączono wenlafaksynę, uzyskując poprawę nastroju. Pacjentka motywowana do podjęcia psychoterapii oraz terapii odwykowej. Po wypisie zamierzała kontynuować leczenie w warunkach prywatnej praktyki psychiatrycznej.

Przypadek 10

Pacjentka 65-letnia, rozwiedziona, wykształcenie wyższe. Stosowała leki nasenne od ok. 30 lat, początkowo zażywała doraźnie leki z grupy benzodiazepin. Od ok. 5 lat zaczęła stosować zolpidem, od ok. półtora roku – codziennie, w zwiększających się dawkach, okresowo również estazolam do kilkunastu tabletek/dobę. Na 2 miesiące przed przyjęciem do OLAZA stosowała ok. 400 mg zolpidemu na dobę. Przerwała zażywanie zolpidemu na 2 tygodnie przed przyjęciem – wystąpiła bezsenność, niepokój, wzmożona potliwość, drżenie ciała. Psychiatra zalecił przyjmowanie doksepiny 50 mg/dobę. Pacjentka negowała stosowanie innych środków psychoaktywnych. W wywiadzie: nadciśnienie tętnicze, choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa lędźwiowego. Około 8 miesięcy przed przyjęciem do OLAZA była hospitalizowana z powodu posocznicy w przebiegu odoskrzelowego zapalenia płuc i ostrej niewydolności nerek, następnie przez ok. 4 miesiące zalecono leczenie sterydami z powodu podejrzenia kolagenozy. W rodzinie występowały przypadki alkoholizmu. W trakcie hospitalizacji obserwowano stopniowe zmniejszanie się stężenia benzodiazepin w surowicy, nie obserwowano zaburzeń świadomości ani napadów drgawkowych. Okresowo pacjentka skarżyła się na bezsenność, dolegliwości bólowe kręgosłupa. Objawy vegetatywne zespołu abstynencyjnego miały niewielkie nasilenie. Zastosowano leczenie trazodonem, jako lekiem przeciwdepresyjnym oraz promującym sen, w wyniku czego obserwowano poprawę kliniczną. Na zaawansowanym etapie detoksykacji pacjentka poprosiła o wypis z oddziału, motywując go potrzebą pilnego specjalistycznego leczenia problemów somatycznych w rejonie zamieszkania. Ustalono plan dalszego leczenia odwykowego.

OMÓWIENIE

Potencjał uzależniający

W świetle badań przedklinicznych, cytowanych we wstępie opisów przypadków oraz przedstawionych przez nas pacjentów potencjalne możliwości nadużywania niebenzodiazepinowych leków nasennych oraz uzależnienia od nich wydają się nie budzić wątpliwości. Jest jednak niejasne, jak duży jest ten potencjał uzależniający. W oddziale leczenia alkoholowych i benzodiazepinowych zespołów abstynencyjnych (OLAZA) w stosunkowo krótkim czasie (w ciągu dwóch lat) stwierdziliśmy 10 przypadków spełniających kryteria uzależnienia od niebenzodiazepinowych leków nasennych, głównie zolpidemu. Stanowi to aż 7,8% wszystkich osób detoksykowanych z powodu uzależnienia od leków uspokajających i nasennych. Opisy kazuistyczne nie mogą być wystarczającą podstawą do wyciągania wniosków epidemiologicznych, wydaje się jednak, że analizy bagatelizujące problem (5, 8, 11, 33, 34) należy traktować z ostrożnością. Trzeba zwrócić uwagę na poważne problemy metodologiczne badań epidemiologicznych, są to m.in. opieranie się głównie na przypadkach zgłaszanych, brak badań prospektywnych naceLOWanych na nadużywanie/uzależnienie, znacznie większe doświadczenie w postępowaniu z benzodiazepinami i większe przywiązywanie wagi do właściwości uzależniających tej grupy leków.

W pierwszych badaniach quasi-epidemiologicznych w 1990 roku (czyli jeszcze przed zgłaszaniem opisów nadużywania tej grupy leków lub uzależnienia od niej) Bianchi i Musch (11) dokonali metaanalizy 25 badań nad zopiklonem pod kątem częstości zgłaszanych objawów zespołu dyskontynuacji i objawów abstynencyjnych. Stwierdzili tylko jeden przypadek objawów abstynencyjnych wśród 783 pacjentów i 49 zdrowych ochotników otrzymujących zopiklon.

Badanie Immana i wsp. z 1993 roku na grupie 13.177 pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej, otrzymujących zopiklon potwierdziło diagnozę wstępną uzależnienia zaledwie u 7 pacjentów, tj. 0,05% (35).

Soyka i wsp. (34) powołują się na niemieckie dane, w których porównują spontaniczne doniesienia o objawach niepożądanych w stosunku do liczby przepisanych niebenzodiazepinowych leków nasennych. I tak do 1994 roku wydano ponad 3,5 miliona recept na te leki, a przypadków uzależnień stwierdzono zaledwie dwanaście. Autorzy ci przywołują także inne badania: Arztnemittelkommission der deutscher Ärzteschaft (36) w raporcie sporządzonym w 1999 roku informuje o 19 przypadkach osób uzależnionych od zolpidemu, 12 przypadkach zespołów abstynencyjnych i 6 – nadużywania tego leku. I choć Komisja ta przestrzegała przed dużym ryzykiem uzależnienia od niebenzodiazepinowych leków nasennych u osób uzależnionych od benzodiazepin, Soyka i wsp. (34) podnoszą, że jest to liczba znikoma w stosunku do ponad 45 mln dawek zolpidemu przepisanych w Niemczech do 1998 roku. Podobnie w innym niemieckim systemie, zbierającym dane o niepożądanych reakcjach lekowych w latach 1991–1997, stwierdzono zaledwie 17 przypadków uzależnienia od zolpidemu i 8 przypadków uzależnienia od zopiklonu. W porównywalnym

okresie odnotowano 1175 przypadków uzależnienia od flunitrazepamu, co skłoniło autorów do postawienia tezy, że potencjał uzależniający niebenzodiazepinowych leków nasennych jest znacznie mniejszy niż benzodiazepin. Tezę tę mają potwierdzać też cytowane przez nich dane na temat ryzyka przewlekłego stosowania leków: krótko-, średnio- i długodziałających benzodiazepin oraz zolpidemu. W grupie otrzymujących benzodiazepiny długodziałające u 6,9–10% osób odnotowano przewlekłe ich przyjmowanie, u pacjentów z krócej działającymi benzodiazepinami – u 5,5–59%, natomiast w grupie otrzymującej zolpidem – tylko u 1,6–2,6% osób.

Podobnego zdania są Hajak i wsp. (9), którzy do 2002 r. w piśmiennictwie naukowym znaleźli opisy 36 przypadków uzależnienia od zolpidemu i 22 przypadki uzależnienia od zopiklonu. Miarą małego potencjału uzależniającego tych leków ma być stosunek odnotowanych przypadków do liczby przepisanych tylko w latach 2001–2002 tabletek obu leków: ponad 1,338 mld tabletek zolpidemu i 0,665 mld tabletek zopiklonu.

Do podobnych wniosków doszli: Göder i wsp. (1), Hajak (9), Hajak i wsp. (10) i Jaffe i wsp. (33) przeprowadzając podobne analizy. Część z tych badaczy zwraca uwagę, że potencjał uzależniający niebenzodiazepinowych leków nasennych jest mniejszy niż benzodiazepin (2, 9, 10, 33, 34) i porównywalny do potencjału leków przeciwdepresyjnych o właściwościach przeciwlękowych (33).

W świetle najnowszych badań zagadnienie to nie wydaje się jednak tak błahe. Hoffmann i wsp. (25) oparli się na danych z kas chorych i stwierdzili, że w ciągu pół roku wśród blisko 7000 osób, które kupiły opakowania zolpidemu lub zopiklonu, prawie 21% osób używało go ponad 3 miesiące, a 7,2% – ponad pół roku.

Czynniki ryzyka

Zarówno w pojedynczych opisach przypadków (13, 15, 16, 18, 19, 22, 27, 28, 31), jak i w zestawieniach zbiorczych (1, 9, 18, 34, 35, 36) zwraca się uwagę, że istnieją czynniki ryzyka, które znacznie zwiększają możliwość uzależnienia od niebenzodiazepinowych leków nasennych. Najważniejszym z nich wydaje się nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu (13, 15, 19) i innych substancji psychoaktywnych, głównie benzodiazepin (13, 15, 16, 18, 19, 22, 27, 28, 31). Szczególnie spektakularnie zagadnienie to przedstawiono w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Sidkara i Ruben w 1996 roku (16) na grupie 100 politoksykomanów, uczestniczących w programie metadonowym – stwierdzono 6-procentowe rozpowszechnienie nadużywania zopiklonu. Pacjenci relacjonowali, że zopiklon staje się coraz popularniejszym środkiem nasennym w kręgach osób uzależnionych. Powyższe dane stały się podstawą do formułowania zaleceń o szczególnej ostrożności w stosowaniu niebenzodiazepinowych leków nasennych u osób nadużywających alkoholu i/lub innych substancji oraz u osób uzależnionych (1, 9, 10, 33, 34, 35, 36).

Warto jednak zaznaczyć, że w części opisów kazuistycznych brak informacji o nadużywaniu/uzależnieniu od substancji psychoaktywnych lub są informacje o niewystępowaniu tego typu problemów. W jednym z doniesień (3) opisano, że w 7 z 8 przypadków uzależnienia od zolpidemu nie stwierdzano uprzednich pro-

blemów z nadużywaniem substancji. Również w naszych badaniach u połowy pacjentów nie stwierdziliśmy podobnych problemów.

Część badaczy przypisuje powstanie skłonności do uzależnienia od niebenzodiazepinowych leków nasennych bliżej nieokreślonej wrodzonej predyspozycji genetycznej (3, 29, 37). W języku praktyki klinicznej czasami oznacza to, że skłonność ta może być przejawem jakichś dysfunkcji poznawczych, które u krewnych mogą przejawiać się fenotypowo pod postacią innych zaburzeń psychicznych. Jednak w opisywanych w piśmiennictwie przypadkach rzadko można znaleźć informacje o występowaniu zaburzeń psychicznych u krewnych. Zjawisko takie stwierdziliśmy u 4 z 10 opisanych przez nas pacjentów. Zwiększoną podatność osób z problemami alkoholowymi lub związanymi z innymi substancjami tłumaczy się wpływem benzodiazepin i/lub alkoholu na geny kodujące białka podjednostek receptora GABA_A, co w efekcie może prowadzić do zmiany powinowactwa do niego i zwiększać ryzyko uzależnienia od leków niebenzodiazepinowych (37).

Nieznany jest mechanizm takiego uzależnienia. Badanie na zdrowych ochotnikach nie wykazało, by krótkotrwałe podawanie małych dawek zolpidemu i alkoholu potencjalizowało działanie nawet jednej z obu substancji lub powodowało tolerancję (38).

Za czynnik ryzyka uzależnienia od leków nasennych, w tym niebenzodiazepinowych, uważa się płeć żeńską. Wynika to m.in. z ok. czterokrotnie częstsze przepisywania leków nasennych, w tym zolpidemu, kobietom (39) oraz z faktu, że po przyjęciu tej samej dawki zolpidemu, jego stężenia u kobiet są o około 50% większe niż u mężczyzn (40). W naszym materiale rozkład według płci był jednokowy: 5 kobiet i 5 mężczyzn.

Za inny czynnik ryzyka powstania uzależnienia od niebenzodiazepinowych leków nasennych uważa się współwystępujące zaburzenia lub choroby psychiczne. W doniesieniach kazuistycznych lakoniczność opisów ewentualnych zaburzeń uniemożliwia dokładniejszą analizę. Rodzaj stosowanej farmakoterapii zaburzeń oraz brak informacji o hospitalizacjach pozwala jednak domniemywać, podobnie jak Liappas i wsp. (3), że w większości przypadków pacjenci ze współwystępującymi zaburzeniami byli leczeni z powodu słabo nasilonych objawów depresyjno-lękowych. Ci sami autorzy skłaniają się ku tezie, że przyczyną stosowania niebenzodiazepinowych leków nasennych jest głównie bezsenność pierwotna, a rzadziej wtórna. Podobne zjawisko stwierdziliśmy u naszych pacjentów. Z naszego materiału dodatkowo wynika, że 3 z 10 uzależnionych pacjentów (1 M, 2 K) używało zolpidemu w celach przeciwbólowych. W piśmiennictwie spotkaliśmy tylko jeden podobny opis przypadku (17), a mechanizm sugerowanego działania analgetycznego nie jest dokładnie poznany.

Mechanizmy uzależnienia

Niebenzodiazepinowe leki nasenne zarejestrowane są do krótkotrwałego leczenia bezsenności. W praktyce – podobnie jak benzodiazepiny – stosowane są dłużej (25). Jedną z przyczyn tego zjawiska jest tzw. zespół „z odbicia”, tj. pojawiające

się przy próbie odstawienia leku objawy, z powodu których lek był stosowany, ale o większym nasileniu (5, 8, 11, 34). Choć u większości osób długotrwałe stosowanie zolpidemu „według potrzeb” nie jest związane z ryzykiem uzależnienia (41), to u części z nich dochodzi do powstania tolerancji. Według danych zarówno z piśmiennictwa, jak i od naszych pacjentów zjawisko tolerancji powstawało w ciągu jednego do kilkunastu miesięcy. Nie jest jasne, dlaczego to dotyczy tylko niektórych osób. Dość powszechnie występował schemat: konieczność zwiększania dawek nasennych, niesatysfakcjonujący sen, próby „odsypiania w dzień” za pomocą leku nasennego, zauważenie uspokajających, relaksujących i euforyzujących właściwości tego leku, stosowanie go w celu uzyskania pożądanego efektu nie tylko nasennego (głównie w dzień), dalsze zwiększanie dawek, objawy abstynencyjne przy próbach zaprzestawania stosowania leku lub próbach stabilizacji dawki. Zjawisko „poszerzania” spektrum działania niebenzodiazepinowych leków nasennych tłumaczy się faktem, że przy większych dawkach, a co za tym idzie – większych stężeniach, leki te przestają mieć selektywne powinowactwo do podjednostek receptorowych, związanych z działaniem nasennym i wpływają na inne podjednostki receptora GABA_A, podobnie jak benzodiazepiny. Manifestuje się to podobnymi objawami, jak po przyjęciu benzodiazepin: działaniem przeciwlękowym, miorelaksacyjnym, przeciwdrgawkowym, ale i upośledzeniem pamięci, koncentracji.

W metaanalizie przypadków opisanych w piśmiennictwie, a znajdujących się w bazie Medline, stwierdzono, że w stosunku do zaleceń dawka zolpidemu była przekraczana średnio 40-krotnie (od 8 do 120 razy), dawka zopiklonu przekraczana od 3 do 51 razy (9). Również u naszych pacjentów zjawiskiem powszechnym było powstawanie tolerancji, co przejawiało się używaniem dawek wielokrotnie przewyższających dawki terapeutyczne. Dobowe dawki zolpidemu były przekraczane 6–100-krotnie ponad wielkości zalecane. Największa używana przez naszych pacjentów dobową dawką zolpidemu to 1000 mg. Prawdopodobnie tak duże dawki leków powodują, że niebenzodiazepinowe leki nasenne tracą swą specyficzność i wykazują powinowactwo do podreceptorów, na które działają benzodiazepiny, a dalej uzależnienie rozwija się według mechanizmów jak w przypadku benzodiazepin.

Głównym niebenzodiazepinowym lekiem używanym przez pacjentów był zolpidem (9 osób), a tylko jedna osoba stosowała zopiklon. Proporcje te wydają się wynikać głównie z rozpowszechnienia stosowania obu leków.

Powikłane zespoły abstynencyjne

W piśmiennictwie można spotkać opisy powikłanych zespołów abstynencyjnych pod postacią drgawek (12, 17, 18, 20, 24). Drgawki takie stwierdziliśmy u 2 z 10 naszych pacjentów. W doniesieniach kazuistycznych abstynencyjne napady drgawkowe występowały głównie u osób stosujących bardzo duże dawki, jednak w jednym przypadku opisano drgawki u osoby z relatywnie małym prze-

kroczeniem dobowych dawek – 160 mg zolpidemu (24). W przeciwieństwie do benzodiazepin, gdzie uzależnienie występuje zarówno u osób przyjmujących bardzo duże dawki, jak i u tych, które przez wiele lat przyjmowały dawki terapeutyczne (kumulacja benzodiazepin), u uzależnionych od niebenzodiazepinowych leków nasennych zjawisko uzależnienia od małych dawek jest rzadkie. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że niebenzodiazepinowe leki nasenne mają krótki okres działania, a w związku z tym w przypadku zwiększania tolerancji konieczne jest przyjmowanie dużych dawek, gdyż przy małych nie dochodzi do kumulacji. Cudała i Landowski (24) przedstawili dyskusję nad innymi czynnikami, sprzyjającymi powstaniu abstynencyjnych napadów drgawkowych: płeć żeńska, u której stężenia zolpidemu są większe, uszkodzenia o.u.n., uszkodzenia wątroby, które mogą prowadzić do upośledzonego metabolizmu zolpidemu.

Innym powikłanym zespołem abstynencyjnym jest majaczenie. Opisywane jest ono jednak rzadko i głównie u osób starszych (13, 23), gdzie odstawienie może nie być jedyną przyczyną majaczenia. U naszych pacjentów nie obserwowaliśmy tego zjawiska.

Leczenie zespołów abstynencyjnych

Obecnie brak jest standardów detoksykacji od niebenzodiazepinowych leków nasennych. Pojedyncze opisy dotyczą detoksykacji, polegającej na substytucji benzodiazepinami (najczęściej diazepamem) i stopniowym redukowaniu ich dawki (21, 22, 24, 26, 42). Fink i wsp. (21) przy podmianie zolpidemu diazepamem stosowali przelicznik: 10 mg zolpidemu = 4,15 mg diazepamu, a ponieważ obserwowali u pacjenta średnio nasilone objawy abstynencyjne, proponują na przyszłość zamianę 10 mg zolpidemu na 5 mg diazepamu. W czasie detoksykacji podawana bywa też karbamazepina (21). Podobnie Rappa i wsp. (22) opisali zastosowaną „standardową” dla benzodiazepin 7-dniową detoksykację, polegającą na stopniowym zmniejszaniu dawki diazepamu.

Trzeba jednak zaznaczyć, że opisano jeden przypadek pacjenta uzależnionego od zolpidemu, u którego podawanie 300 mg chlordiazepoksydu nie wpływało wyraźniej na objawy abstynencyjne i dopiero po dołączeniu zolpidemu objawy te ustąpiły, co umożliwiło stopniowe zmniejszanie benzodiazepiny i zolpidemu (19).

Podkreśla się, że metoda ta jest bezpieczna dla pacjentów, a doświadczenia z ogólnie dostępnym diazepamem są duże. Stopniowe zmniejszanie dawek diazepamu umożliwia dogodne dawkowanie oraz stopniowe zmniejszanie stężenia leku w surowicy, co ma zapobiegać wystąpieniu groźnych powikłań pod postacią napadów drgawkowych lub zaburzeń świadomości. W trakcie leczenia w naszym oddziale zaobserwowano tylko jeden napad drgawkowy, a większość pacjentów zgłaszała umiarkowanie nasilone objawy niepowikłanego zespołu odstawiennego. Jako zakończoną detoksykację uważano ustąpienie dolegliwości odstawiennych oraz uzyskanie zerowego stężenia benzodiazepin i ich metabolitów w surowicy krwi (nie mieliśmy możliwości oznaczenia stężenia niebenzodiazepinowych

leków nasennych). W tym rozumieniu detoksykację ukończyła połowa pacjentów. Jest to mniejsza retencja, niż w przypadku osób uzależnionych od benzodiazepin, która w naszym oddziale wynosi ok. 90%. Trudno określić, czy częste przerywanie programu detoksykacji z niebenzodiazepinowych leków nasennych wynika ze specyfiki uzależnienia, ze specyfiki substancji, braku standardów i doświadczenia z postępowaniem w takich przypadkach czy też z innych powodów. Tylko jeden pacjent zażądał wypisu z powodu złego samopoczucia. Pozostałe osoby, które nie ukończyły detoksykacji, jako powód wypisu podawały trudności związane z regulaminem oddziału detoksykacyjnego i warunki lokalowe. O ile opisywane w piśmiennictwie detoksykacje trwały relatywnie dość krótko, tzn. około tygodnia, o tyle naszym pacjentom oferowano postępowanie trwające, podobne jak w przypadku uzależnienia od benzodiazepin, kilka tygodni (43). Mimo teoretycznie większego komfortu związanego z wydłużeniem czasu odstawiania leku, tylko połowa osób ukończyła tę procedurę.

Ograniczeniem detoksykacji z użyciem stopniowego zmniejszania benzodiazepin jest jej długi czas trwania. Z tego też względu podejmowane są próby ze stosowaniem flumazenilu (31), który przez większość jest uważany za antagonistę receptora benzodiazepinowego, ale przez część badaczy za częściowego agonistę bez wewnętrznej aktywności (44).

Interesujące, że podejmowane są działania odwrotne: w pojedynczych przypadkach uzależnienia od benzodiazepin stosowano substytucję benzodiazepin zopiklonem (45, 46).

Stosowanie niebenzodiazepinowych leków nasennych spowodowane jest zazwyczaj bezsennością, odstawienie tych leków może powodować efekt „z odbicia”, stąd istotnym problemem jest jej leczenie. Oprócz wyuczenia i wprowadzenia zasad szeroko rozumianej higieny snu, należy rozważyć terapię za pomocą leków pozbawionych potencjału uzależniającego. Dotyczy to przede wszystkim leków przeciwdepresyjnych o działaniu promującym sen (trazodon, mirtazapina, mianseryna), antyhistaminowych (hydroksyzyna, prometazyna), neuroleptyków (olanzapina, kwetiapina, promazyna) lub przeciwdrgawkowych (gabapentyna).

WNIOSKI

Niebenzodiazepinowe leki nasenne posiadają ewidentny potencjał uzależniający i choć wydaje się on mniejszy niż w przypadku benzodiazepin, nie należy go lekceważyć. Trzeba przestrzegać zaleceń stosowania tej grupy leków wyłącznie w celu krótkotrwałego leczenia bezsenności i mimo że u większości osób dłużej trwające ich używanie nie powoduje ewidentnych szkód zdrowotnych, to u części rozwija się tolerancja, która powoduje przymus zwiększania dawek, używania tych leków w dzień i do celów innych niż nasenne. Wbrew wcześniejszym poglądom, że zwiększone ryzyko uzależnienia od niebenzodiazepinowych leków nasennych występuje prawie wyłącznie u osób wcześniej nadużywających alkohol, benzodia-

zepiny lub inne substancje, ostatnie dane wskazują, że uzależnienie może wystąpić także u osób bez znanych czynników ryzyka.

Gwałtowne odstawienie dawki może kończyć się nasilonymi objawami „z odbicia”, objawami abstynencyjnymi, w tym także drgawkami i majaczeniem. Mimo braku standardów postępowania, mającego na celu odstawienie niebenzodiazepinowych leków nasennych i leczenie zespołów abstynencyjnych, najpowszechniejszym postępowaniem jest substytucja niebenzodiazepinowych leków nasennych benzodiazepinami i stopniowe zmniejszanie ich dawki. Powszechnie stosuje się leki przeciwdrgawkowe i leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym i promującym sen.

PIŚMIENNICTWO

1. Göder R, Trekov V, Burmester J, Aldenhoff JB, Hinze-Selch D (2001) Zolpidem: Zur Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit anhand Falberichten, systematischen Studien und aktuellen molekularbiologischen Daten. *Pharmakopsychiatrie*, 69, 592–596.
2. Biggio G, Dazzi L, Biggio F, Mancuso L, Talani G, Busonero F, Mostallino MC, Sanna E, Follesa P (2003) Molecular mechanisms of tolerance and withdrawal of GABA_A receptor modulators. *European NeuroPsychopharmacology*, 13, 411–423.
3. Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NM, Gitsa OE, Liappas AI, Nicolaou ChK, Christodoulou GN (2003) Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management. *Journal of Psychopharmacology*, 17, 131–135.
4. Sanger DJ (2004) The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs*, 18, supl. 1, 9–15.
5. Allain H, Monti J (1997) General safety profile of zolpidem: safety in elderly, overdose and rebound effects. *European Psychiatry*, 12, supl. 1, 21s–29s.
6. De Clerck AC, Bisslerbe AC (1997) Short-term safety profile of zolpidem: objective measures of cognitive effects. *European Psychiatry*, 12, supl. 1, 15s–20s.
7. Priest RG, Terzano MG, Parrino L, Boyer P (1997) Efficacy of zolpidem in insomnia. *European Psychiatry*, 12, supl. 1, 5s–14s.
8. Hajak GA (1999) Comparative assessment of the risk and benefits of zopiclone. A review of 15 years in 2019 clinical experience. *Drug Safety*, 21, 457–469.
9. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W (2003) Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*, 98, 1371–1378.
10. Rowlett JK, Lelas S (2007) Comparison of zolpidem and midazolam self-administration under progressive-ratio schedules: consumer demand and labor supply analyses. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 15, 328–337.
11. Bianchi M, Musch B (1990) Zopiclone discontinuation: review of 25 assessing withdrawal and rebound phenomena. *International Clinical Psychopharmacology*, 5, supl. 2, 139–145.
12. Aranko K, Henriksson M, Hublin C, Seppäläinen AM (1991) Misuse of zopiclone and convulsions during withdrawal. *Pharmacopsychiatrie*, 24, 138–140.
13. Bruun TG (1993) Abuse potential during use and withdrawal psychosis after treatment with the hypnotic zolpidem (Stilnoct). *Ugeskrift for Laeger*, 155, 2711–2713.
14. Gericke CA, Ludolph AC (1994) Chronic abuse of zolpidem. *Journal of the American Medical Association*, 272, 1721–1722.
15. Sullivan G, McBride AJ, Clee WB (1995) Zopiclone abuse in south Wales: three cases reports. *Human Psychopharmacology*, 10, 351–352.

16. Sikdar S, Ruben SM (1996) Zopiclone abuse among polydrug users. *Addiction*, 91, 285–286.
17. Gilbert DL, Staats PS (1997) Seizure after withdrawal from suprathreshold doses of zolpidem tartrate, a selective omega 1 benzodiazepine receptor agonist. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24, 118–119.
18. Aragona M (2000) Abuse, dependence and epileptic seizures after zolpidem withdrawal: review and case report. *Clinical Neuropharmacology*, 23, 281–283.
19. Madrak LN, Rosenberg M (2001) Zolpidem abuse. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1300–1331.
20. Tripodianakis J, Potagas C, Papageorgiou P, Lazaridou M, Matikas N (2003) Zolpidem related epileptic seizures: a case report. *European Psychiatry*, 18, 140–141.
21. Fink T, Holzbach R, Haasen Ch (2004) Medikamentös gestützter Entzug bei einer Zolpidem-Misbrauch. *Suchttherapien*, 5, 21–23.
22. Rappa LR, Larose-Pierre M, Payne DR, Eraikhuemen NE, Lanes DM, Kearson ML (2004) Detoxification from high-dose zolpidem using diazepam. *The Annals of Pharmacotherapy*, 38, 590–594.
23. Wong CP, Chiu PK, Chu LW (2005) Zopiclone withdrawal: an unusual case of delirium in the elderly. *Age and Ageing*, 34, 526–527.
24. Cudała WJ, Landowski J (2007) Seizure following sudden zolpidem withdrawal. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31, 539–540.
25. Hoffmann F, Pfannkuche M, Glaeske G (2008) Hochverbrauch von Zolpidem und Zopiklone. *Nervenarzt*, 79, 67–72.
26. Ravishankar A, Carnwath T (1998) Zolpidem tolerance and dependence: two case reports. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 103–194.
27. Sakkas P, Psarros C, Masdrakis V, Liappas J, Christodolou GN (1999) Dependence on zolpidem: a case report. *European Psychiatry*, 14, 359–359.
28. Ströhle A, Antonijevic IA, Steiger A, Sonntag A (1999) Abhängigkeit von “Non-Benzodiazepin-hypnotica”. Zwei Fallberichte. *Nervenarzt*, 70, 72–75.
29. Kahlert I, Brüne M (2001) A case of primary zopiclone dependence. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 22, 653–654.
30. Flynn A, Cox D (2006) Dependence on zopiclone. *Addiction*, 101, 898–898.
31. Quaglio G, Lugoboni F, Fornasiero A, Lechi A, Gerra G, Mezzelani P (2005) Dependence on zolpidem two case reports of detoxification with flumazenil infusion. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 285–287.
32. Ming-Chyi H, Hong-Yen L, Chun-Hsin Ch (2007) Dependence on zolpidem. Letter to the editor. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61, 207–208.
33. Jaffe JH, Bloor R, Crome I, Carr M, Alam F, Simmons A, Meyer RE (2004) A postmarketing study of relative abuse liability of hypnotic sedative drugs. *Addiction*, 99, 165–173.
34. Soyka M, Bottlender R, Möller H-J (2000) Epidemiological evidence for a low abuse potential of zolpidem. *Pharmacopsychiatry*, 33, 138–141.
35. Inman W, Kubota K, Pearce G, Welton L (2006) PEM report number 10. Zopiclone. *Pharmaco-epidemiology and Drug Safety*, 2, 499–521.
36. Arzneimittelkommission der deutscher Ärzteschaft (1999) Keine Verordnung von Zolpidem bei bekannter Benzodiazepinabhängigkeit. *Deutsche Ärzteblatt*, 96, B:500.
37. Wilkinson CJ (1998) The abuse potential of zolpidem administered alone and with alcohol. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 60, 193–202.
38. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J (2001) Zolpidem use and hip fracture in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49, 1685–1690.
39. Markowitz JS, Brewerton TD (1996) Zolpidem induced psychosis. *Annals of Clinical Psychiatry*, 8, 89–91.
40. Hajak G, Geisler P (2004) Experience with zolpidem ‘as needed’ in primary care settings. *CNS Drugs*, 18, suppl. 1, 35–40.

41. Steiger JL, Russek SJ (2004) GABA_A receptors: building the bridge between subunit mRNAs, their promoters, and cognate transcription factors. *Pharmacology and Therapeutics*, 101, 259–281.
42. Watsky E (1996) Management of zolpidem withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 459–459.
43. Basińska A, Jamróży A, Habrat B (2008) Odstawianie benzodiazepin i leczenie zespołów abstynencyjnych u osób uzależnionych – indywidualizacja postępowania w oparciu o monitoring kliniczny i farmakokinetyczny. *Alkoholizm i Narkomania*, 1, 75–86.
44. Berndt D, Habrat B (2008) Flumazenil w leczeniu benzodiazepinowych zespołów abstynencyjnych. Przegląd piśmiennictwa. *Alkoholizm i Narkomania*, 1, 55–64.
45. Lemoine P, Ohayon MM (1997) Is hypnotic withdrawal facilitated by transitory use of a substitute drug? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 21, 111–124.
46. Pat-Horenczyk R, Hacoheh D, Herer P, Lavie P (1998) The effects of substituting zopiclone in withdrawal from chronic use of benzodiazepine hypnotics. *Psychopharmacology*, 140, 450–457.

Adres do korespondencji

Agnieszka Jamróży

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

e-mail: habratb@ipin.edu.pl

otrzymano: 7.08.2008

przyjęto do druku: 9.02.2009

Aneks

Zestawienie przypadków uzależnienia od niebenzodiazepinowych leków nasennych
List of non-benzodiazepine hypnotics dependence cases

1. Nr pacjenta <i>Patient's number</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Płeć <i>Sex</i>	K	K	M	M	M	M	M	K	K	K
3. Wiek <i>Age</i>	35	27	69	29	42	68	63	52	34	65
4. Nadużywany lek <i>Misused medication</i>	zolpidem	zopiklon	zolpidem	zolpidem	zolpidem	zolpidem	zolpidem	zolpidem	zolpidem	zolpidem
5. Maksymalna dawka (w mg) <i>Maximum daily dose</i>	1000	100	60	300	300	190	100	50	600	400
6. Zwiększanie dawki od lat <i>Years of increasing daily dose</i>					7	1	1	1,5	4	1
7. Stosowanie w ciągu dnia <i>Use during daytime</i>	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
8. Stosowanie w celu przeciw- lękowym lub euforyzującym <i>Use for anxiolytic or euphoric effects</i>	tak		nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
9. Stosowanie w celu przeciw- bólowym <i>Use for analgesic effects</i>	nie	nie	tak	nie	nie	nie	nie	tak	tak	nie
10. Zespół abstynencyjny <i>Withdrawal syndrome</i>	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak
11. Drgawki abstynencyjne <i>Withdrawal seizures</i>	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak	nie
12. Napady drgawkowe inne <i>Other seizures</i>	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie
13. Urazy głowy <i>Head injuries</i>	tak	nie	nie	tak	nie	nie	nie	tak	nie	nie

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14. Nieprawidłowy zapis eeg <i>EEG abnormalities</i>	–	–	–	–	–	–	–	nie	tak	–
15. Majaczenie <i>Delirium</i>	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
16. Nadużywanie/uzależnienie od alkoholu <i>Alcohol misuse/dependence</i>	nie	nie	nie	tak	tak	tak	nie	nie	nie	nie
17. Problemowe używanie benzodiazepin <i>Benzodiazepine misuse</i>	tak	nie	nie	tak	tak	tak	nie	nie	nie	tak
18. Używanie innych substancji psychoaktywnych <i>Other drugs misuse</i>	nie	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie	nie	nie
19. Współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych <i>Comorbid psychiatric disorders</i>	nie	tak	nie	tak	nie	nie	tak	nie	nie	nie
20. Nadużywanie substancji w rodzinie <i>Family history of drug misuse</i>	tak	tak	?	nie	?	?	nie	tak	tak	nie
21. Ukończenie detoksykacji <i>Completed detoxification</i>	tak	nie	nie	nie	tak	nie	tak	tak	tak	nie