

Reakcje paradoksalne po jednorazowym zażyciu środków nasennych – opisy dwóch przypadków

Paradoxical reactions after a single ingestion of hypnotics – two case reports

Magdalena Pawlaczyk¹, Katarzyna Korzeniowska²

¹ Pracownia Neuropsychobiologii, Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Sen jest podstawową potrzebą biologiczną organizmu ludzkiego. Zaburzenia snu wpływają na funkcjonowanie człowieka, upośledzając jakość jego życia i tym samym stwarzając istotny problem dla systemu opieki zdrowotnej. Bezsenność, jedno z najczęstszych zaburzeń snu dotyczy aż jednej trzeciej populacji ogólnej. Szczególnie często występuje ona wśród osób starszych. Przejściowa bezsenność jest częstym wskazaniem do farmakoterapii a najczęściej stosowanymi lekami są benzodiazepiny oraz niebenzodiazepinowe leki nasenne (zaleplon, zolpidem, zopiclon). Obie grupy leków są agonistami receptorów GABA_A o porównywalnym spektrum działań niepożądanych. Należą do nich także reakcje paradoksalne występujące u mniej niż 1% pacjentów, objawiające się niepokojem, pobudzeniem i odhamowaniem. **Opis przypadków.** W artykule opisano dwa przypadki wystąpienia reakcji paradoksalnych po jednorazowym zażyciu leku nasennego – diazepam oraz zolpidemu. (*Farm Współ* 2016; 9: 231-233)

Słowa kluczowe: reakcje paradoksalne, bezsenność, leki nasenne

Summary

Background. Sleep is a fundamental biological need of a human organism. Sleep disturbances affect its proper functioning, impairing quality of life of the patients and therefore constituting a compelling problem in the health-care system. Insomnia, one of the most common sleep disorders, is a condition that affects as much as one-third of the general population. It is especially prevalent in the elderly. In transient insomnia, pharmacotherapy is often indicated. The most commonly used drugs are benzodiazepines and nonbenzodiazepines (zaleplon, zolpidem, zopiclone). Both being GABA_A receptor agonists, they share side effects. They include paradoxical reactions prevalent in less than 1% of the users, resulting in anxiety, agitation and disinhibition. **Cases report.** The article describes two cases of paradoxical reactions after a single ingestion of hypnotic – diazepam and zolpidem. (*Farm Współ* 2016; 9: 231-233)

Keywords: paradoxical reactions, insomnia, hypnotics

Wstęp

Sen jest jedną z najbardziej podstawowych biologicznych potrzeb organizmu człowieka. Jego zaburzenia prowadzą do dezorganizacji funkcjonowania indywidualnego i społecznego. Zaburzenia snu

należą do najczęstszych problemów zdrowotnych osób dorosłych [1]. Szczególnie często dotyczą one osób w wieku podeszłym [2]. Dominującym problemem zgłaszanym przez pacjentów jest bezsenność, której niezbędnym kryterium diagnostycznym jest zależność

między krótkim czasem snu oraz jego niską jakością a pogorszeniem funkcjonowania dziennego. Jedną z metod leczenia bezsenności, zwłaszcza krótkotrwałej, jest farmakoterapia z zastosowaniem leków z grupy benzodiazepin oraz niebenzodiazepinowych leków nasennych (zaleplon, zolpidem, zopiklon) [3]. Obie grupy leków należą do agonistów receptorów GABA_A, a ich działanie obejmuje obniżenie niepokoju, rozluźnienie, senność oraz możliwą niepamięć następczą [4]. Choć są to leki zazwyczaj dobrze tolerowane, to jednak znane są ich działania niepożądane, takie jak uczucie zmęczenia, bezsenność z odstawienia oraz rozwój tolerancji i uzależnienia [5]. Rzadko obserwowanym (poniżej 1% w populacji osób stosujących te leki) działaniem niepożądanym jest wystąpienie reakcji paradoksalnych [6], które mogą pojawić się po każdym leku będącym pochodną benzodiazepinową [7]. Do objawów reakcji paradoksalnych należą niepokój, pobudzenie psychoruchowe, splątanie, odhamowanie, a także zachowania agresywne [7, 8]. Pomimo, iż nieznanym jest mechanizm wywołujący reakcje paradoksalne, wyodrębniono szereg czynników predysponujących do ich wystąpienia – bardzo młody oraz podeszły wiek pacjentów, alkoholizm oraz obecność zaburzeń psychotycznych i osobowości [6, 9]. Wystąpienie reakcji paradoksalnej w przeszłości dyskwalifikuje pacjenta do terapii pochodnymi benzodiazepin. W artykule przedstawiono dwa przypadki reakcji paradoksalnych, spontanicznie zgłoszone przez rodziny pacjentek do Regionalnego Ośrodka Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu – jedną po leku benzodiazepinowym – diazepamie, drugą po niebenzodiazepinowym leku nasennym – zolpidemie.

Opis przypadków

Pacjentka, lat 34, po zabiegu chirurgicznym (zcięcie paznokcia) przeprowadzonym w warunkach ambulatoryjnych po powrocie do domu, wieczorem zażyła 5 miligramów diazepam i 500 mg metamizolu. Diazepam zaordynowany został przez lekarza prowadzącego, z zaleceniem zastosowania w przypadku wystąpienia trudności z zaśnięciem. Godzinę po przyjęciu leku pacjentka zaczęła przejawiać agresywne zachowanie, była wyraźnie pobudzona.

Pacjentka, lat 82, z rozpoznaniem i leczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (amlodypina 10 mg/dobę, hydrochlorotiazyd 25 mg/dobę, walsartan 160 mg/dobę) oraz chorobą wrzodową żołądka (pantoprazol 20 mg/dobę), zgłosiła się do lekarza rodzinnego

skarżąc się na trudności w zasypianiu, występujące od kilku dni. Chora wiązała je z dużym obciążeniem psychicznym w opisywanym okresie. Otrzymała zalecenia doraźnego zażycia zolpidemu w dawce 10 miligramów przed zaśnięciem. Dwie godziny po jednorazowym wieczornym zażyciu leku pacjentka została znaleziona przez rodzinę niedaleko swojego domu. Była pobudzona i splątana, nie pamiętała w jaki sposób znalazła się w opisanym miejscu.

W opisanych przypadkach zastosowano leki rekomendowane dla danych grup wiekowych oraz wykluczono przeciwwskazania do farmakoterapii. Obie pacjentki nie były w przeszłości leczone psychiatrycznie, nie spożywały alkoholu ani nigdy wcześniej nie przyjmowały leków nasennych, nie wystąpiły u nich również wcześniej reakcje podobne do opisanych. Pacjentki nie zażywały równocześnie innych leków mogących wywołać reakcje paradoksalne.

Dyskusja

Zarówno benzodiazepiny, jak i niebenzodiazepinowe leki nasenne uznawane są za bezpieczne oraz skuteczne w leczeniu krótkotrwałej bezsenności pierwotnej. Jednak ich stosowanie stwarza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, do których należą między innymi: splątanie, zawroty głowy, osłabienie mięśniowe, niezbornosc, drżenie czy wystąpienie objawów depresji utajonej. Niektóre grupy pacjentów są bardziej podatne na wystąpienie powikłań polekowych – do czynników ryzyka należą zwłaszcza podeszły wiek, predyspozycje genetyczne oraz współistniejące zaburzenia psychiczne [10, 11]. Leki oddziałujące na układ GABA-ergiczny wpływając na funkcjonowanie wielu struktur ośrodkowego układu nerwowego (prze-groda, ciała migdałowe i hipokamp) uczestniczących w regulacji emocji, stwarzają ryzyko wystąpienia po nich reakcji paradoksalnych związanych z pobudzeniem i agresywnością [12]. Mogą one wystąpić również u osób pierwszy raz zażywających lek. Niektóre pozycje piśmiennictwa wskazują na możliwy udział zmian w receptorach cholinergicznym i serotoninergicznym w powstawaniu reakcji paradoksalnych [13]. W doraźnym odwracaniu reakcji paradoksalnych skutecznym lekiem jest flumazenil, antagonistą leków benzodiazepinowych [14].

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji paradoksalnych po lekach nasennych, zarówno z grupy benzodiazepin, jak i niebenzodiazepinowych sugeruje się ich stosowanie w najmniejszej zalecanej

dawce przez jak najkrótszy okres. Zalecenia stosowania niższych dawek niż standardowa dotyczą przede wszystkim populacji osób w wieku podeszłym, która z różnych wskazań klinicznych bardzo często stosuje obie grupy leków [11,15]. Od wielu lat w terapii bezsenności zaleca się identyfikację pierwotnej przyczyny bezsenności i leczenie na nią ukierunkowane. Ponadto w przypadku chorób współistniejących wybór leku powinien wykluczyć stosowanie tych, które mogą wchodzić w istotne klinicznie interakcje z agonistami receptorów GABA_A. Należy pamiętać o możliwości nasilenia działania sedacyjnego i depresyjnego na układ oddechowy zarówno leków z grupy benzodiazepin, jak i niebenzodiazepinowych leków nasennych u pacjentów przyjmujących leki o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe oraz przeciwhistaminowe. Innym przykładem interakcji

jest wzrost stężenia wolnej frakcji diazepamu we krwi u pacjentów stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe. Działanie zarówno benzodiazepin, jak i niebenzodiazepinowych leków nasennych jest nasilane przez inhibitory izoenzymów CYP3A4 i CYP2C19, co należy brać pod uwagę przy zlecaniu leków takich jak omeprazol, cymetydyna czy ketokonazol [16].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Pawlaczyk

Pracownia Neuropsychobiologii, Klinika Psychiatrii UM

☎ (+48 22) 627 39 86

📧 redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Sieradzki A, Kiejna A, Rymaszewska J. Epidemiologia zaburzeń snu w Polsce i na świecie – przegląd piśmiennictwa. *Sen*. 2002;2(1):33-8.
2. Bloom H, Ahmed I, Alessi C i wsp. Evidence-Based Recommendations for the Assessment and Management of Sleep Disorders in Older Persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(5):761-89.
3. Piotrowicz K. Wybrane zagadnienia dotyczące oceny i leczenia zaburzeń snu u osób w podeszłym wieku w świetle zaleceń Evidence Based Medicine. *Gerontol Pol*. 2010;18(2):95-9.
4. Williams D, McBride A. Benzodiazepines: time for reassessment. *Brit J Psychiat*. 1998;173(5):361-2.
5. Roth T, Roehrs T. Issues in the use of benzodiazepine therapy. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:14-8.
6. Mancuso C, Gabay M, Tanzi M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy* 2004;24(9):1177-85.
7. Robin C, Trieger N. Paradoxical reactions to benzodiazepines in intravenous sedation: a report of 2 cases and review of the literature. *Anesth Progress*. 2002;49(4):128-32.
8. Bramness JG, Skurtveit S, Mørland J. Flunitrazepam: Psychomotor impairment, agitation and paradoxical reactions. *Forensic Sci Int*. 2006;159(2-3):83-91.
9. Cole J, Kando J. Adverse behavioral events reported in patients taking alprazolam and other benzodiazepines. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:49-61.
10. Griffin C, Kaye A, Rivera Bueno F i wsp. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. *Ochsner J*. 2013;13(2):214-23.
11. Sobów T. Benzodiazepiny u pacjentów w wieku podeszłym. *Psychiatria*. 2010;7(6):244-9.
12. McKenzie WS, Rosenberg M. Paradoxical Reaction Following Administration of a Benzodiazepine. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(12):3034-6.
13. Gutierrez M, Roper J, Hahn P. Paradoxical reactions to benzodiazepines: when to expect the unexpected. *Am J Nurs* 2001;101(7):34-9.
14. Santana Cabrera L, Sánchez Santana A, Robaina P. Paradoxical reaction to midazolam reversed with flumazenil. *J Emerg Trauma Shock*. 2010;3(3):307.
15. Cosci F, Mansueto G, Faccini M i wsp. Socio-demographic and clinical characteristics of benzodiazepine long-term users: Results from a tertiary care center. *Compr Psychiatry*. 2016;69:211-15.
16. Hesse L, von Moltke L, Greenblatt D. Clinically Important Drug Interactions with Zopiclone, Zolpidem and Zaleplon. *CNS Drugs*. 2003;17(7):513-32.