



Nadzwyczajna poprawa stanu neurologicznego po podaniu zolpidemu u chorej z przebyłym niedokrwiennym udarem mózdzku, wtórnym wodogłowiem i uszkodzeniem pnia mózgu: opis przypadku

An extraordinary improvement of neurological condition following zolpidem administration to a patient with ischemic cerebellar stroke, secondary hydrocephalus and brain stem damage: a case report

GRAŻYNA ADAMIAK¹, AGNIESZKA STETKIEWICZ¹, ALEKSANDRA LEWANDOWSKA^{1,2},
ALINA BORKOWSKA¹

1. Zakład Psychologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

2. Klinika Psychiatrii Młodzieżowej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. W piśmiennictwie odnotowano wpływ zolpidemu, leku stosowanego w bezsenności, na poprawę stanu neurologicznego u osób z dysfunkcjami mózgu o różnej etiologii. W pracy przedstawiono przypadek tego rodzaju wpływu.

Przypadek. 34-letnia pacjentka przeżyła niedokrwienny udar mózdzku, który spowodował uszkodzenie pnia mózgu i wtórne wodogłowie. Przedstawiono historię jej choroby i proces leczenia z zastosowaniem zolpidemu.

Komentarz. Zolpidem może być efektywnym lekiem przywracającym niektóre funkcje mózgu po niedokrwiennym uszkodzeniu tkanki mózgowej.

SUMMARY

Objectives. Zolpidem, a sedative drug used for insomnia, has been reported in the literature to produce beneficial neurological effects in patients with brain dysfunctions of various origin. The paper presents a case of such effects.

Case report. The medical history and process of zolpidem treatment of a 34-year-old woman with ischemic cerebellar stroke resulting in a brain stem damage and secondary hydrocephalus are presented.

Commentary. The patient's medical history shows that zolpidem may be an effective drug restoring some functions of the brain after ischemic damage to the cerebral tissue.

Słowa kluczowe: zolpidem / uszkodzenie mózgu / opis przypadku

Key words: zolpidem / brain damage / case report

Zolpidem jest krótkodziałającym lekiem nasennym o szybkim czasie działania (zazwyczaj 15–30 minut) i krótkim czasie połowicznego rozpadu (2–3 godziny). Właściwości i działanie nasenne zolpidemu są podobne do działania benzodiazepin [1]. Postulowany jest centralny mechanizm działania zolpidemu poprzez wybiórcze hamowanie inhibitorów neuronów GABAergicznym [2].

W literaturze przedmiotu pojawiają się nieliczne doniesienia mówiące o poprawie stanu neurologicznego po terapii zolpidemem u pacjentów z różnego rodzaju patologiami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [3]. Niektórzy badacze wysuwają hipotezę, że zolpidem działając poprzez receptory GABA, zmienia metabolizm uszkodzonych komórek mózgu, powodując ich reaktywację [4]. Praca Claussa i wsp. [1] opisuje wpływ zolpidemu na trwały stan wegetatywny u trzech pacjentów.

Jeden z nich, to 31-letni mężczyzna po wypadku komunikacyjnym; okres trwałego stanu wegetatywnego (PVS – *permanent vegetative state*) – 3 lata. Obserwowano porażenie czterokończynowe, brak reakcji na „bodźce wzrokowe, słuchowe i dotykowe” (*visual, auditory or physical*),

brak kontroli zwieraczy, obecny był krzyk. Po podaniu zolpidemu badany nie krzyczał, prawidłowo reagował na bodźce słuchowe i wzrokowe, zaczął oglądać telewizję, adekwatnie reagował na wydawane polecenia, zaczął rozmawiać z rodziną i opiekunami. Najlepszą odpowiedź na lek obserwowano w godzinę po jego podaniu, działanie leku utrzymywało się przez 4 godziny. Odnotowano poprawę w *Glasgow Coma Scale (GC Scale)* z 6 do 10 punktów, w *Rancho Los Amigos Cognitive Scale (RLA Scale)* z II do V. W badaniu ^{99m}Tc HMPAO Brain SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography* ^{99m}Tc-hexamethylpropylene amine ozime) widoczna była poprawa aktywności w strukturach czołowych mózgu.

Drugim pacjentem był 29-letni mężczyzna „bliski utonięcia” (*near drowning*), PVS trwał przez 5 lat przed podaniem zolpidemu. Obserwowano porażenie połowicznie lewostronne i spastyczność mięśni po prawej stronie, brak kontroli zwieraczy, brak odpowiedzi na bodźce wzrokowe, słuchowe i dotykowe. Po podaniu zolpidemu działanie widoczne było po 30 minutach, maksymalna odpowiedź po godzinie, a czas działania 4 godziny, okres farmakoterapii

trwał 3 lata, nie obserwowano efektów ubocznych. Po podaniu leku pacjent zaczął adekwatnie reagować na bodźce, nawiązał kontakt z rodziną. Poprawa w *GC Scale* z 9 do 14 punktów, w *RLA Scale* poprawa z II do VI–VII. Pozytywny wpływ tego leku nie zmniejszał się w miarę upływu czasu i nie obserwowano żadnych efektów ubocznych po 3 do 6 latach codziennego zażywania zolpidemu u badanych pacjentów [1].

Amerykańscy naukowcy opisują przypadek 35-letniego mężczyzny, u którego po zawale serca doszło do uszkodzenia struktur mózgowia w mechanizmie niedotlenienia. U pacjenta obserwowano letarg i brak odpowiedzi na bodźce. Pomimo prób podawania kilkunastu różnych leków nie uzyskano poprawy. Kolejnym krokiem było podanie mężczyźnie zolpidemu w dawce 8 mg/die. Uzyskano natychmiastową poprawę, pacjent zaczął mówić i chodzić, po odstawieniu tego leku obserwowano w bardzo krótkim okresie regresję [5].

Z badań Claussa i wsp. [6] wynika, że w badaniu mózgu metodą SPECT przed rozpoczęciem terapii zolpidemem u pacjentów w półśpiączce obserwowano duże hipoaktywne ogniska w centralnych częściach mózgu. Badanie SPECT mózgu po terapii zolpidemem pokazało zwiększenie ogólnej aktywacji korowej mózgu, proporcjonalnej w obrębie mózdzku oraz aktywacji tych obszarów, które były hipoaktywne przed rozpoczęciem leczenia [6].

Działanie zolpidemu na uszkodzony mózg jest prawdopodobnie spowodowane odwróconym zjawiskiem *diaschisis* [7].

W pracy z 2004 r. Cohen i wsp. obserwowali całkowitą stabilizację afazji pod wpływem zolpidemu w przeciągu lat i większy regionalny przepływ krwi w polu Broca, środkowej części lewego zakrętu czołowego i nadbrzeżnego oraz obustronnie w części oczodołowej kory czołowej. Autorzy ci stwierdzili, że polepszenie mowy u pacjentów miało związek z terapią zolpidemem [8].

OPIS PRZYPADKU

Chora urodzona w 1970 r. mężatka, z dwoma kilkuletnimi synami. W grudniu 2004 r. doznała niedokrwiennego udaru mózdzku, z wtórnym wodogłowiem i uszkodzeniem pnia mózgu. Początkowo w śpiączce, z prężeniami i czterokończynowym niedowładem spastycznym. Badanie CT głowy ujawniło obustronny rozległy udar niedokrwienny obu półkul mózdzku z uciskiem IV komory i wodogłowiem. Chorej implantowano zastawkę komorowo-otrzewnową i wykonano tracheotomię. Podczas hospitalizacji w kwietniu 2005 r. opisywano zaburzenia świadomości, zespół opuszkowy, niedowład spastyczny czterech kończyn z przykurczami, kacheksję, odleżyny na kości krzyżowej. Karmiona była sondą do żołądka. W badaniu SPECT obserwowano upośledzenie perfuzji tkanki w rzucie lewej półkuli mózdzku oraz jąder podstawy po stronie prawej i w rzucie prawego płata czołowego w znacznym stopniu oraz w rzucie przyśrodkowej części płata czołowego lewego w umiarkowanym stopniu. Od tego czasu chora wielokrotnie hospitalizowana w oddziałach neurologicznych i rehabilitacyjnych.

W dniu 5 marca 2006 r. wystąpiły narastające zaburzenia świadomości, chora wysoko gorączkowała. W stanie

ogólnym ciężkim, nieprzytomna, wyniszczona z czterokończynowym niedowładem spastycznym i odleżyną kości krzyżowej była hospitalizowana w Oddziale Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie, gdzie rozpoznano ropne zapalenie opon mózgowych i mózgu, zakażenie układu moczowego i wyniszczenie białko-energetyczne znacznego stopnia. W pierwszej dobie pobytu w szpitalu obserwowano epizod drgawek uogólnionych. Pacjentka wymagała intubacji, pozostawała na oddechu własnym z suplementacją tlenu. Założono drenaż lędźwiowy zewnętrzny.

Po intensywnej antybiotykoterapii i leczeniu przeciwobrzękowym uzyskano poprawę stanu ogólnego, usunięto rurkę intubacyjną, utrzymywała się odleżyna okolicy krzyżowej.

W dniach 22.03–12.04.2006r chora przebywała w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie. Przy przyjęciu w stanie ciężkim, skrajnie wyniszczona, z drenażem lędźwiowym, przytomna, bez kontaktu słownego, z przykurczami kończyn, wydolna krążeniowo i oddechowo. W CT mózgu wykluczono obecność zmian ogniskowych oraz wzmocnienia kontrastowego w łoży po zastawce, uwiidoczniło wodogłowie czterokomorowe z cechami przesiąkania. Po intensywnej antybiotykoterapii wypisana z rozpoznaniem: Bakteryjne zakażenie OUN w przebiegu zakażenia układu komorowo-otrzewnowego. Wodogłowie. Posocznica (*Acinetobacter baumannii*). Lewostronne zapalenie płuc (*Serratia marcescens*). Stan po udarze mózdzku (2004 r.) powikłany wodogłowiem. Niedokrwistość makrocytarna. Skrajne wyniszczenie. Odleżyna okolicy krzyżowej.

Ze względu na rozwijające się zapalenie opon mózgowych i mózgu usunięto układ drenujący (16.03.2006 r.), natomiast w dniu 13.04.2006 wszczepiono zastawkę typu DELTA niskociśnieniową do lewej komory bocznej i usunięto drenaż lędźwiowy.

Podczas jednej z hospitalizacji w Oddziale Wewnętrznym Szpitala w Pabianicach rozpoznano odwodnienie i zaburzenia elektrolitowe, znacznego stopnia kacheksję, odleżynę okolicy krzyżowej i anemię. Wielokrotne próby pionizacji nie przyniosły efektu. Chora została przystosowana do wózka inwalidzkiego, z uwagą, że nie rokuje poprawy sprawności ruchowej.

Dwufazowa tomografia komputerowa głowy wykonano w 2007 r. i powtórzono we wrześniu 2008 r.: badanie trudne do oceny ze względu na liczne artefakty ruchowe, pacjentka silnie pobudzona, bez kontaktu logicznego; cień zastawki komorowo-otrzewnowej w rzucie komory III i komór bocznych; układ komorowy w całości miernie poszerzony, symetryczny, nieprzemieszczony; rozległy obszar poudarowy obejmujący lewą półkulę mózdzku, fragmenty robaka mózdzku oraz obszary przyśrodkowe prawej półkuli mózdzku; niewielki obszar poudarowy w płatach potylicznych i w okolicy szczeliny międzypółkulowej; poza tym mózgowie bez zmian ogniskowych, bez cech patologicznego wzmocnienia pokontrastowego, rezerwa płynowa podpajęczynówkowa zachowana (ryc. 1–3).

W naszej obserwacji chora pozostaje od początku 2008 r.

Początkowo leżąca, z powierzchownym kontaktem logicznym (spełnia niektóre polecenia), bez kontaktu słownego. Reaguje niezwykle głośnym krzykiem na bodźce dotykowe, często krzyk jest samoistny, spełnia niektóre



Rycina 1. Zdjęcie CT mózgu wykonane dnia 26.12.2004 r. Rozległy obszar o charakterze niedokrwiennym w obrębie lewej półkuli mózdzku, robaka mózdzku i części przyśrodkowych prawej półkuli mózdzku.

Figure 1. CT brain scan of 26 Dec. 2004.

An extensive ischemic area within the left cerebellar hemisphere, vermis of the cerebellum, and medial surface of the right cerebellar hemisphere.



Rycina 2. Zdjęcie CT mózgu wykonane dnia 04.06.2007 r. Obszar poudarowy obejmujący lewą półkulę mózdzku, fragmenty robaka mózdzku, część przyśrodkową prawej półkuli mózdzku, płaty potyliczne i okolice szczeliny międzypółkulowej.

Figure 2. CT brain scan of 04 Jun. 2007.

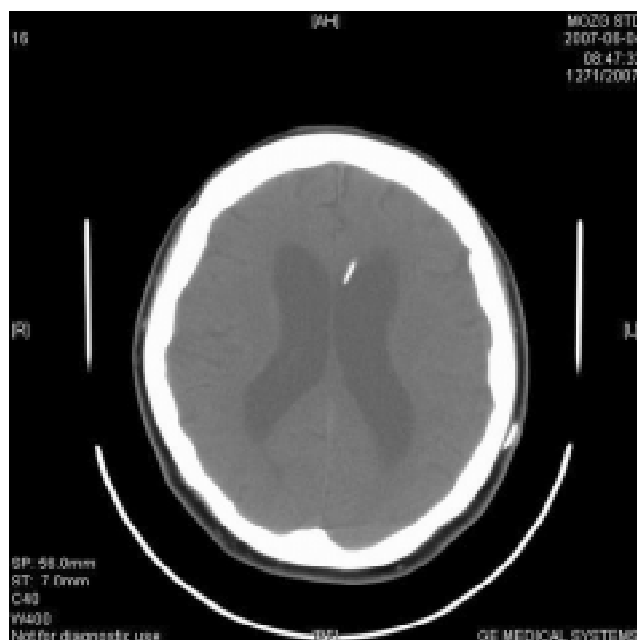
The post-stroke area includes the left cerebellar hemisphere, partly the vermis of the cerebellum, medial surface of the right cerebellar hemisphere, occipital lobes, and tissue adjacent to the intrahemispheric fissure.

polecenia (ruchy głową i kończynami górnymi), siada z pomocą, siedzi biernie ze stabilizacją głowy, agresywna.

Stan neurologiczny: niedowład spastyczny czterech kończyn z pełnym zakresem ruchomości biernej w obrębie kończyn górnych. Ruchomość czynna zachowana w obrębie głowy i kończyn górnych. Brak ruchomości czynnej kończyn dolnych, w stawach kolanowych i biodrowych pełen zakres ruchomości biernej. Brak ruchomości biernej w stawach skokowych, końsko-szpotaawe ustawienie obu stóp. Przykurcz spastyczny mięśni trójgłowych obu łydek i zginaczy palców I–V obu stóp.

Konsultujący ortopeda zalecił wykonanie zabiegów operacyjnych wydłużenia ścięgna Achillesa i zginaczy palców I–V obu stóp, na co rodzina chorej nie wyraziła zgody. Należy zaznaczyć, że stan ogólny chorej w ciągu ostatniego roku znacząco się poprawił. Waga chorej wzrosła o około 6–7 kg, została wyleczona odleżyna w obrębie kości krzyżowej. Nastąpiła normalizacja morfologii krwi. Największym problemem opiekunów pacjentki, poza brakiem kontaktu słownego i unieruchomieniem pacjentki w łóżku, był wielokrotny w ciągu dnia i w nocy, niezwykle głośny krzyk, prowokowany zwłaszcza próbami mycia pacjentki, albo podczas zabiegów rehabilitacyjnych. Krzyk ten w bardzo znacznym stopniu zaburzał sen domowników oraz sąsiadów chorej.

W dniu 21 maja 2008 r. w trakcie kolacji chorej podano 10 mg zolpidemu. Po około 45 minutach nastąpiła natychmiastowa niezwykle poprawa; chora po raz pierwszy od początku choroby zaczęła mówić, rozmawiała całymi zdaniami, przez kilka godzin odpowiadała na pytania rodziny,



Rycina 3. Zdjęcie CT mózgu wykonane dnia 04.06.2007 r. Układ komorowy w całości miernie poszerzony, symetryczny i nieprzesunięty. Cień zastawki komorowo-otrzewnowej w rzucie komory III i komór bocznych.

Figure 3. CT brain scan of 04 Jun. 2007 disclosing a moderately enlarged ventricular system, symmetrical and not shifted. A shadow of the ventriculoperitoneal shunt can be seen in the projection of the third ventricle and lateral ventricles.

wszystkich poznawała, zadawała bardzo troskliwe pytania dotyczące np. nauki dzieci, tego czy w domu jest posprzą-tane, planowała uszycie nowej sukienki. Rodzina zaobser-wowała, że czas choroby jest dla niej pokryty całkowitą nie-pamięcią (sądziła np. że dzieci są o 4 lata młodsze). Już następnej doby po odstawieniu zolpidemu obserwowano regresję. Natomiast po podaniu kolejnej dawki (10 mg) w ciągu godziny pacjentka odzyskiwała możliwość mówie-nia, rozpoznawała najbliższych, nie obserwowano zaburzeń świadomości, chętnie poddawała się zabiegom pielęgnacyj-nym i rehabilitacji, dobrze spała, chętnie jadła samodzielnie siedząc przy stole i znacznie rzadziej reagowała krzy-kiem i agresją. W chwili obecnej krzyk pojawia się jedynie po przebudzeniu i niekiedy podczas pielęgnacji. Zolpidem w dawce około 10 mg jest podawany dwa razy na dobę o godzinie 9 i 15. Sen jest prawidłowy.

Chora nawiązuje prawidłowe relacje z rodzicami i leka-rzem, prawidłowo reaguje na bodźce słuchowe, wizualne i fizyczne, adekwatnie reaguje na zadawane pytania, cho-ciaż mowa ma charakter dyzartryczny, rozmawia przez te-lefon. Najlepszą odpowiedź na lek obserwuje się w godzinę po jego podaniu, działanie leku trwa około 4 godziny.

Rano przed podaniem zolpidemu jest bardzo niespokoj-na, mowa ma charakter bełkotliwy nieomal niezrozumiały.

Uczestniczy w spacerach (na wózku) nawet do trzech godzin dziennie, chętnie ogląda telewizję, sama nie czyta (mówiąc, że nie jest tym zainteresowana), czyta natomiast przy logopedzie. Nadal nie sygnalizuje potrzeb fizjologicz-nych, nie chce korzystać z basenu. Rozpoznaje kwiaty i ko-lory. Bardzo martwi się losem dzieci, postęпами w nauce, pyta czy dzieci się odpowiednio ubierają, mówi, że chcia-łyby sprzątać i prowadzić dom. Zna tabliczkę mnożenia. Ostatnio chciała ufarbować sobie włosy, interesuje się modą. Afekt adekwatny.

Pionizacja nadal niemożliwa ze względu na znaczna spastyczność w obrębie kończyn dolnych i brak ruchomości biernej w stawach skokowych, końsko-szpota-we ustawienie

obu stóp oraz przykurcz spastyczny mięśni zginaczy pal-ców I–V obu stóp.

Po ponad półrocznej terapii nie obserwuje się efektów ubocznych działania zolpidemu.

KOMENTARZ

Zolpidem w pewnych przypadkach może być efek-tywnym lekiem przywracającym niektóre funkcje mózgu u pacjentów po przebytych ciężkich uszkodzeniach tkanki mózgowej. Z piśmiennictwa wynika, że zolpidem znacząco wpływał na zmniejszenie spastyczności kończyn, czego nie obserwowaliśmy u opisywanej chorej [2].

PIŚMIENICTWO

1. Clauss R, Nel W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *NeuroRehabilitation*. 2006; 21 (1), 23–8.
2. Shadan F, Poceta J, Kline L. Zolpidem for postanoxic spasticity. *South Med J*. 2004; 97 (8): 791–2.
3. Shames J, Ring H. Transient reversal of anoxic brain injury-related minimally conscious state after zolpidem administration: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89 (2): 386–8.
4. Clauss R, Dormehl I, Kilian E. Measurement of cerebral perfu-sion after zolpidem administration in the baboon. *Arzneim-Forsch/Drug Res*. 2001; 51, 619–622.
5. Cohen S, Duong T. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008; 87 (3), 229–31.
6. Clauss R, Guldenfennig W, Nel W, Sathekge M, Venkannagari R. Extraordinary arousal from semi-comatose state on zol-pidem. A case report. *S Afr Med J*. 2000; 90 (1): 68–72.
7. Clauss R, Sathekge M, Nel W. Transient Improvement of Spinocerebellar Ataxia with Zolpidem. *N Engl J Med*. 2004; 351 (5): 511–12.
8. Cohen L, Chaaban B, Habert M. Transient Improvement of Aphasia with Zolpidem. *N Engl J Med*. 2004; 350: 949–50.

Wpłynęło: 05.03.2009. Zrecenzowano: 18.05.2009. Przyjęto: 18.05.2009.

*Adres: mgr Agnieszka Stetkiewicz, Zakład Psychologii Lekarskiej Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Pomorska 251 bud.C5 92-213 Łódź, astet@interia.pl*