

· 病例报告 ·

唑吡坦所致躁狂发作2例并文献复习

杜鹏宇 李金阳 王纯

210008 南京大学医学院(杜鹏宇、王纯); 210029 南京医科大学附属脑科医院精神四科(李金阳)

通信作者: 王纯, Email: fm51109@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.04.012

【关键词】 唑吡坦; 躁狂发作; 剂量; 心境稳定剂; 病例报告

基金项目: 江苏省重点研发计划(BE2019609)

Manic episode induced by Zolpidem: two cases report and literature review Du Pengyu, Li Jinyang, Wang Chun

Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China (Du PY, Wang C); Fourth Department of Psychiatry, The Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China (Li JY)

Corresponding author: Wang Chun, Email: fm51109@163.com

【Key words】 Zolpidem; Manic episode; Dose; Mood stabilizers; Case report

Fund program: Jiangsu Province Key R & D Program (BE2019609)

唑吡坦作为非苯二氮草类安眠药,具有卓越的镇静、催眠和轻微的抗焦虑作用,较弱的肌松、抗惊厥作用,较低的依赖和耐受性,因此备受多国青睐,包括中国及欧盟、美洲等全球多个国家。其疗效肯定,临床应用较广泛,一般认为依赖性较小,且有关其临床依赖性所致不良反应的研究报道也较少^[1]。本文回顾2例因服用酒石酸唑吡坦所致躁狂发作患者的诊疗经过,并结合文献进行讨论分析,旨在增强精神科医生对该病的认识,以便早期发现、确诊和治疗。本病例报告已获得南京医科大学附属脑科医院医学伦理委员会审批(批件号:2021-KY114-01)。

临床资料 患者1,女,26岁,汉族,因“情绪不稳、睡眠差4年,滥用唑吡坦3年”于2023年3月20日首次入住南京医科大学附属脑科医院精神科。患者2019年因工作原因经常作息不规律,渐出现情绪低,入睡困难,眠浅易醒,白天感觉精力不足,做事动力差,不想与人交流。2020年上半年自行服用酒石酸唑吡坦(思诺思)半片/d,间断服用艾司唑仑(剂量不详),症状稍有改善。服药数月之后,出现晚上服药后兴奋、话多,在网上频繁与异性聊天、视频,言行随意、轻佻,性欲亢进,甚至与陌生男性发生关系,但白天仍感精力差,不想与人聊天,睡眠增多。为睡眠及获得兴奋的感觉,

对唑吡坦的用量剧增,最多的时候每天服用20~40片/d。期间几年,不间断服用唑吡坦,晚上服药以后兴奋、随意,白天则情绪低落,精力差。2023年1月份家人觉其异常,带其至外院就诊,服用喹硫平(剂量不详)治疗,服药后困倦明显,但期间仍服用唑吡坦,用药后仍会出现兴奋、轻率表现,喹硫平则在服用1个月后自行停药。2月初家人严格控制患者,未再服用酒石酸唑吡坦,时有手抖不适。2月中下旬至我院门诊就诊,服用艾司西酞普兰、米氮平、佐匹克隆治疗,服药后情绪渐平稳,未再出现兴奋、话多,但体重明显增加。2023年3月11日患者为获得愉悦感,顿服唑吡坦20粒后外出,家人报警,警察发现其在河边徘徊,否认轻生意念。于3月20日至我院住院治疗。患者入院后,睡眠饮食欠佳,大小便正常,体重较前增加。既往史、个人史、家族史:患者既往无基础躯体疾病,否认食物药物过敏史。病前性格开朗外向,吸烟7年余,平均20支/d,近3年吸电子烟,无饮酒史,无其他精神活性物质接触史。否认两系三代精神异常史。

入院体格检查及神经系统查体:入院时体温36.4℃,血压104/74 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),呼吸18次/min,心率88次/min,心律齐,未闻及明显杂音、干湿啰音,双肺呼吸音清,腹软,无压痛、反

跳痛,肝脾肋下未及,双下肢无浮肿。十二对颅神经粗测未见异常,颈软,深浅感觉反射存在,四肢肌力V级,肌张力无异常,生理性反射存在,病理性反射未引出。入院精神检查:意识清楚,接触合作,问答切题,注意力欠集中,思维联想速度稍慢,记忆力差,回忆困难,未引出幻觉或妄想,情绪低落,精力下降,动力不足,意志行为减退,自知力不全;可引出既往有轻躁狂体验,起病初期存在短时间情绪不稳、易激惹、自我评价高、睡眠需求减少、行为轻率等表现。入院后辅助检查:患者入院后血细胞分析、尿常规、肝功能、脂蛋白相关磷脂酶A2、高尔基体蛋白73、甲状腺激素组合、性激素组合、传染病组合未见明显异常;心电图正常。

诊疗经过及转归:入院后进行量表评估,HAMD-17总分14分,杨氏躁狂评定量表(Young Manic Rating Scale, YMRS)总分为4分。经过三级查房后,根据ICD-10诊断标准,考虑患者为:(1)心境[情感]障碍;(2)使用镇静剂或催眠剂引起的精神和行为障碍。患者入院后表现易激惹,挑剔,不安心住院,调整精神科用药,予以阿立哌唑(10 mg/d)联合丙戊酸钠(500 mg/d)稳定情绪治疗,同时予以劳拉西泮抗焦虑、助眠,佐匹克隆助眠,并加强疾病宣教,告知药物滥用的危害,改善服药依从性。住院10 d后,患者家属反映患者情绪较入院前稳定,睡眠、饮食、大小便均正常,并要求提前办理出院,于2023年3月30日结束在本院的治疗。出院1个月后随诊情况:患者已返回工作岗位,且未再服用唑吡坦。家属诉未再见兴奋、欣快、易激惹、对唑吡坦渴求等表现。

患者2,男,25岁,汉族,因“睡眠差、唑吡坦滥用11年,情绪不稳7年余”于2023年3月26日首次入住我院精神科。患者2012年无明显诱因出现入睡困难,眠浅易醒,至外院就诊,每晚服用酒石酸唑吡坦(思诺思)5 mg治疗,症状渐缓解。后长期服用唑吡坦,剂量逐渐增大,最多时可致7~8片/d。患者于2017年开始赌球,在服用唑吡坦后出现兴奋、话多,言行随意,在赌球下注时轻率,金额最大可达20万元左右。最近1周家人发现患者情绪低落明显,闷闷不乐,经常表述轻生倾向。2023年3月26日顿服酒石酸唑吡坦28片,言行冲动,并声称要跳楼,家人阻止后将其送往我院急诊洗胃处理,并于同日入住我院。患者入院后,饮食一般,睡眠差,大小便正常,体重无明显变化。既往史、个人史、家族史:患者既往体健,个人史无特殊;外祖母有抑郁

症病史,具体治疗经过不详,目前病情稳定。

入院体格检查及神经系统查体:入院时体温36.5℃,血压129/80 mmHg,心率78次/min,呼吸21次/min,心律齐,无杂音,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,腹软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,双下肢无浮肿。十二对颅神经粗测未见异常,颈软,深浅感觉反射存在,四肢肌力V级,肌张力正常,生理性反射存在,病理性反射未引出。入院精神检查:意识清,接触欠合作,情绪不稳定,易激惹,行为冲动,挣扎吵闹,消极想死,不安心住院,自知力缺如。入院后辅助检查:患者入院后血细胞分析、肝功能、维生素组合、甲状腺激素组合、性激素组合、急性心肌梗死标志物检测组合、凝血检测、传染病组合、尿常规未见明显异常,心电图、脑电图、肺部CT平扫未见明显异常。头颅MRI示双侧额叶皮层下异常信号,脱髓鞘改变可能;透明隔增宽;蝶窦炎;头颅MRA未见明显异常。

诊疗经过及转归:入院后量表评估中,HAMA总分为29分,HAMD-17总分为39分。经过三级医生查房后,根据ICD-10诊断标准,考虑患者为:(1)复发性抑郁障碍,目前为不伴有精神病性症状的重度发作;(2)使用镇静剂或催眠剂引起的精神和行为障碍;(3)蝶窦炎。患者入院后予以阿戈美拉汀(25 mg/d)联合喹硫平(50 mg/d,3 d后100 mg/d,出院时200 mg/d)改善情绪及睡眠,在患者本人及家属知情同意下行无抽搐电休克治疗4次。患者情绪较入院前稳定,同其他患者相处融洽,患者家属及本人自觉症状改善明显,未再出现悲观消极、冲动言行等,睡眠稍差,眠浅,白天精力尚可,饮食可,大小便正常。住院20 d后在家属陪伴下于2023年4月14日予以好转出院。出院1个月后随诊情况:患者未再服用酒石酸唑吡坦,情绪较稳定,未再见冲动行为、随意言行等,家属诉未再见患者有赌博行为。

讨论 2例患者起病初主要表现为以情绪稍低、动力不足、精力差、不想社交、焦虑、烦躁、易发脾气、睡眠差等为主的情绪体验,同时存在唑吡坦滥用;2例患者均对唑吡坦出现一定耐受性,且服药剂量逐渐增大,在服用较大剂量唑吡坦后会出现易激惹、兴奋、话多、精力旺盛、性欲亢进、言行轻率、冲动投资等躁狂症状,停用唑吡坦或换用其他安眠药后症状消失,存在服药剂量、时间和症状产生的强关联性;且患者对唑吡坦存在精神依赖,为获得服药后的愉悦感,不断增加服用剂量及服用频次,

在药效结束后,社会功能明显受损。通过排查未发现其他典型原因,故该2例患者的躁狂症状均考虑为唑吡坦所致。

酒石酸唑吡坦是新一代的咪唑并吡啶类镇静催眠药,其分子特性能与GABA-A受体的 $\alpha 1$ 亚单位(苯二氮型受体)选择性结合并发挥药理作用。作为高效安眠药,其吸收迅速,口服后迅速融入血浆,生物利用度的优越性则体现在高达92%的血浆蛋白结合率。其达峰时间为0.5~2.0 h,药效持续6 h,显著缩短入睡潜伏期,增强慢波深睡阶段(Ⅲ、Ⅳ期),削减快动眼期活动,从而延长总睡眠时间,优化睡眠结构^[2]。相较于传统苯二氮草类,唑吡坦具有镇静催眠特性,无显著抗焦虑、抗惊厥及肌松效应,且依赖性、耐受性风险较低,是改善睡眠质量的首选方案^[3]。但近期国外一项包含18例相关病例的研究中,唑吡坦服用时间平均为35.20个月,15.7%的病例表现为药物性躁狂伴妄想^[4]。实际上,在国外唑吡坦所引起的解除抑制、欣快甚至躁狂的矛盾作用并不鲜见,且成为一种广泛使用的娱乐性药物,导致大多数国家限制使用或禁止使用^[5-6]。但我国针对这种诱发躁狂的现象或其相关效应的研究及相关报道仍较少,主要关注于服药后的谵妄及行为障碍^[7]。

本文报道病例均为年轻患者,既往无精神异常史,除服用唑吡坦外无其他药物滥用史,患病前睡眠质量较差,辅助检查无明显与病情相关的阳性发现;单次服用剂量为常规剂量上限的数倍,服用时间较长,期间并无明显间歇期,呈缓慢加重态势,其躁狂症状与药物存在明显的剂量效应关系。国外研究表明,30~40 mg酒石酸唑吡坦可能引发愉悦感,而更高剂量(200 mg)会引起欣快感,如果空腹服用,这种情况则更为显著^[8]。当唑吡坦以高剂量(40 mg/d)治疗眼睑痉挛时,则会出现兴奋、欣快而不是嗜睡^[9]。近期也存在一项针对服用酒石酸唑吡坦的患者主观影响的研究,其中10 mg被评为“令人不愉快的”,而20 mg被评为“带来快感”^[10]。另一项案例研究记录1例33岁的男性每天服用1 700 mg唑吡坦,且服药后感到欣快、健谈,以及食欲亢进^[11]。在我国,1例46岁的藏族女性间歇性过量使用唑吡坦(最大剂量280 mg/d),并在自行增加剂量后感到欣快、兴奋、情绪不稳定以及易激惹^[12]。对于唑吡坦滥用的症状,可能药代动力学和药效学解释如下:(1)唑吡坦可能存在多种具有不同大脑定位的受体亚型,且在较高剂量(> 600 mg/d)下,唑吡坦可能会失去

对GABA-A受体 $\alpha 1$ 亚型的选择性,无选择性地作用于其他受体,从而脱离其镇静催眠的特性,导致精神兴奋作用,包括欣快感、语速增快、语量增多、社交能力增强以及妄想在内的精神病性症状^[13-14];(2)唑吡坦不会像大多数镇静催眠药和自然睡眠那样降低脑葡萄糖代谢,高剂量的唑吡坦能通过影响大脑的代谢水平从而产生与镇静催眠相矛盾的效果^[15]。这些研究提示其长时间过量服用唑吡坦与兴奋、欣快、冲动等躁狂症状的产生存在不可忽视的因果关系。

目前,在多份病例报告和病例系列研究中,唑吡坦滥用和依赖的记录越来越多,例如,在国外包含唑吡坦在内的Z类药物的不良使用率从1999—2000年的0.05%上升到2013—2014年的0.47%,绝对和相对增长分别为0.42%和840%^[16];在唑吡坦药物替代性反应总数(206 315例)中,与误用、滥用、依赖、戒断等问题有关,并被报告者判断为“可疑”的药物滥用的不良反应则高达11.35%^[17]。

综上所述,2例患者在长期大剂量服用唑吡坦后均呈现了和服药时效高度关联的、突出的躁狂表现,诊断明确。通过病例报道并结合国内外相关文献,本文描述了过量使用唑吡坦所导致的躁狂症状及其滥用的主要原因,可以帮助精神科医师增强对酒石酸唑吡坦所致的此类精神行为异常的认识,提高对其病因的临床甄别诊断能力。在我国,大部分临床医生普遍了解唑吡坦依赖的可能性并严格按照说明开具处方,但唑吡坦滥用的现象仍然存在,理应加强对唑吡坦处方的监管并对非法分销行为进行查处。此外,关于唑吡坦成瘾的健康教育、对高危人群的早期干预以及对并发症的积极管理也至关重要,尤其是存在较大社会压力的青年人群和存在较多睡眠问题的老年人。未来的研究方向可以关注于不同人群的个体化用药方案,需要对动物和人类进行进一步研究,以评估不同剂量唑吡坦的适应证和安全性,尤其是在不同人群中的剂量选用。在临床过程中,建议广大精神科医师在临床工作中严格把关,若发现唑吡坦等镇静催眠药物的滥用以及类似症状的发生,做好相应处置,可以有效预防错误诊断与治疗,并节约医疗资源,维护患者健康。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 案例提供为李金阳,资料收集、论文撰写、文献收集为杜鹏宇,论文修订、审校为杜鹏宇、李金阳、王纯

参 考 文 献

- [1] Monti JM, Spence DW, Buttoo K, et al. Zolpidem's use for insomnia[J]. Asian J Psychiatr, 2017, 25: 79-90. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.10.006.
- [2] Wisden W, Yu X, Franks NP. GABA receptors and the pharmacology of sleep[J]. Handb Exp Pharmacol, 2019, 253: 279-304. DOI: 10.1007/164_2017_56.
- [3] 黄薛冰, 杨德森. 新一代镇静催眠药唑吡坦[J]. 临床精神医学杂志, 2000, 10(4): 253-254. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2000.04.048.
- [4] Sabe M, Kashef H, Gironi C, et al. Zolpidem stimulant effect: induced mania case report and systematic review of cases[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 94: 109643. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.109643.
- [5] Ahmadi J. Misuse of Zolpidem to get high: a distinguished mystery[J]. Neuropsychiatry(London), 2016, 6(2): 64-67. DOI: 10.4172/Neuropsychiatry.1000120.
- [6] Hill KP, Oberstar JV, Dunn ER. Zolpidem-induced delirium with mania in an elderly woman[J]. Psychosomatics, 2004, 45(1): 88-89. DOI: 10.1176/appi.psy.45.1.88.
- [7] 杨勇, 陈琴, 陈双, 等. 29 例唑吡坦不良反应文献的回顾性分析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(43): 151-152. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.43.073.
- Yang Y, Chen Q, Chen S, et al. Retrospective analysis of 29 cases of Zolpidem adverse reactions[J]. World Latest Medical Information (Electronic Version), 2019, 19(43): 151-152.
- [8] Lyu X, Hu Y, Zhao Y, et al. Euphoric effect induced by Zolpidem: a case study of magnetoencephalography[J]. Gen Psychiatr, 2022, 35(1): e100729. DOI: 10.1136/gpsych-2021-100729.
- [9] Garretto NS, Bueri JA, Rey RD, et al. Improvement of blepharospasm with Zolpidem[J]. Mov Disord, 2004, 19(8): 967-968. DOI: 10.1002/mds.20085.
- [10] Licata SC, Mashhoon Y, Maclean RR, et al. Modest abuse-related subjective effects of zolpidem in drug-naive volunteers[J]. Behav Pharmacol, 2011, 22(2): 160-166. DOI: 10.1097/FBP.0b013e328343d78a.
- [11] Chattopadhyay AC, Shukla L, Kandasamy A, et al. High-dose zolpidem dependence -psychostimulant effects? A case report and literature review[J]. Ind Psychiatry J, 2016, 25(2): 222-224. DOI: 10.4103/ipj.ipj_80_14.
- [12] Xie F, Liu B, Yang L, et al. Zolpidem-related euphoria, addiction and detoxification: a case report and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(44): e40280. DOI: 10.1097/MD.00000000000040280.
- [13] Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, et al. Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management[J]. J Psychopharmacol, 2003, 17(1): 131-135. DOI: 10.1177/0269881103017001723.
- [14] Moshfeghinia R, Jazi K, Kabaranzadghadim S, et al. Severe chronic abuse of zolpidem for over 10 years: a case report and review of similar cases[J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1252397. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1252397.
- [15] Hoque R, Chesson AL. Zolpidem-induced sleepwalking, sleep related eating disorder, and sleep-driving: fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography analysis, and a literature review of other unexpected clinical effects of zolpidem[J]. J Clin Sleep Med, 2009, 5(5): 471-476. DOI: 10.5664/jesm.27605.
- [16] Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, et al. An Insight into Z-drug abuse and dependence: an examination of reports to the european medicines agency database of suspected adverse drug reactions[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2019, 22(4): 270-277. DOI: 10.1093/ijnp/pyz007.
- [17] Orsolini L, Chiappini S, Grandinetti P, et al. 'Z-trip'? A comprehensive overview and a case-series of zolpidem misuse[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2021, 19(2): 367-387. DOI: 10.9758/cpn.2021.19.2.367.

(收稿日期: 2024-11-07)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志关于启用新域名的通知

《神经疾病与精神卫生》杂志网站新版本已正式上线, 现已启用新域名(www.jnmh.cn), 原域名(www.ndmh.com)已停止使用。欢迎通过新域名访问我刊官方网站(<http://www.jnmh.cn/>)。如有疑问请致电: (010) 83191160、83191161。

本刊编辑部