

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Podíl neurodormance na klinickém projevu mozkových poruch a možnosti léčby aplikací zolpidemu

Augustini Lucie¹, Gabrhelík Tomáš², Adamus Milan²

¹Rehabilitační oddělení NsP Nový Jičín

²KARIM FN a LF UP v Olomouci, Olomouc

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 1, s. 26–32

SOUHRN

Většina patologických stavů mozkové tkáně je pravděpodobně spojena s protektivním útlumem neuronální aktivity, tzv. neurodormancí. Smyslem tohoto přepnutí na úsporný režim je ochrana nervových buněk před hrozící destrukcí.

Útlum neuronální aktivity však vede k tomu, že klinický projev vzniklé poruchy je výraznější, než by odpovídalo samotnému rozsahu strukturální léze.

Po skončení akutní fáze se proto neurodormance stává nadbytečnou až nežádoucí. K jejímu odstranění se experimentálně používá řada farmakologických i nefarmakologických metod. Jednou z účinných látek používaných k léčbě neurodormance je zolpidem.

KLÍČOVÁ SLOVA

neurodormance – poškození mozkové tkáně – GABA, zolpidem – vegetativní stav – léčba následků mozkových poruch

ABSTRACT

Contribution of brain dormancy to clinical signs of brain damage and the possibility of its treatment by zolpidem

Most of the various types of brain injury are supposed to be connected with neuroprotective suppression of brain activity, so-called brain dormancy. The reason for this suppressed neuronal activity is protection of brain tissue from damage. However reduction in neuronal energy metabolism and function makes the clinical symptoms more serious. Later after brain injury inception, brain dormancy and suppression offer no benefit. Currently many experimental advances, pharmacological and non-pharmacological, are being made to achieve brain dormancy switch-off. One of drugs frequently used to restore brain function is zolpidem.

KEYWORDS

brain dormancy – brain tissue damage – GABA – zolpidem – vegetative state – treatment of brain injury consequence

ÚVOD

V souvislosti s poškozením mozku dochází napříč centrálním nervovým systémem (CNS) k řadě různých patofyziologických dějů a změn. Tyto změny ve svém důsledku narušují strukturu a funkci primárně nezasažených neuronů.

Obecně probíhají v akutním stadiu neuronálního poškození reakce dvojího druhu. Jednak reakce vedoucí k destrukci dalších neuronů, jednak reakce

vedoucí k ochraně nervových buněk před hrozícím poškozením. Důsledkem druhých jmenovaných dějů je vznik neuroprotektivního útlumu neboli neurodormance. Neurodormancí zasažené neurony se dostávají do metabolického a funkčního útlumu, nevykazují aktivitu, ale zachovávají si integritu a potencionální funkceschopnost. Z toho důvodu lze neurodormanci považovat za reverzibilní.

PATOFYZIOLOGICKÉ ZMĚNY PŘI POŠKOZENÍ CNS

Celkový neurologický deficit vzniklý v důsledku poškození mozkové tkáně se na buněčné úrovni v různém poměru skládá z:

1. Primární strukturální poruchy neboli destrukce neuronů způsobené primární vyvolávající příčinou.
2. Sekundární strukturální poruchy vzniklé v důsledku stresových autodestrukčních reakcí.
3. Primární funkční poruchy způsobené disfacilitací a širokou pasivní inhibicí okolních intaktních neuronů.
4. Sekundární funkční poruchy neboli přetrvávající neurodormance živých, ale funkčně němých neuronů.

Strukturální poškození nervových buněk je způsobeno nejen primární vyvolávající příčinou, ale také vznikem sekundárních autodestrukčních kaskád, které mohou zapříčinit rozsáhlé poškození primárně intaktních neuronů. Posttraumatická destrukce primárně intaktních neuronů je způsobena zvýšeným uvolňováním excitačních aminokyselin, nedostatkem neurotrofických faktorů, zaplavením buňky vápníkem a vznikem volných radikálů [1]. Jednou z hlavních příčin autodestrukce je zvýšené vyplavování excitačních aminokyselin. Termínem excitotoxicita je charakterizován stav následné nadměrné aktivace receptorů okolních nervových buněk. Z poškozených buněk se uvolňuje velké množství excitačních neurotransmiterů, zejména glutamátu a aspartátu. Aktivací N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů dochází k otevření kanálů pro vstup vápníku do buňky. Masivní zvýšení intracelulárního vápníku vede k řadě dějů, poškozujících buněčnou membránu, cytoplazmu i jádro zasažených neuronů [2]. Vysoká koncentrace vápníku zároveň zvyšuje syntézu NO, který ve vysokých koncentracích podporuje tvorbu volných kyslíkových radikálů. Na jejich vzniku se podílí i porucha rozložení okysličené tkáně. Tenze kyslíku se může zvyšovat i snižovat, anoxie bývá následována reoxygenací. Na tvorbu volných radikálů navazuje řetězová oxidace a polymerace lipidních membrán [3]. Rozsah této sekundární destrukce neuronů však lze v akutní fázi do určité míry ovlivnit (baklofen, dopamin, serotonin, zolpidem). U obratlovců tolerujících určitou míru anoxie převažují při mozkové hypoxii metabolické změny, které spějí k zachování mozkové tkáně. Podstatou těchto změn je snížení spotřeby ATP a prevence influxu kalcia do buněk. Tyto změny jsou iniciovány markantním zvýšením neurotransmiteru gama-aminomáselné kyseliny (GABA), kdežto excitační neurotransmitery, jako jsou glutamát a aspartát, jsou zvýšeny pouze mírně [4].

U obratlovců netolerujících anoxii, tedy i u člověka, se patofyziologických pochodů účastní jak excitační neurotransmitery s výše popsanými důsledky, tak inhibiční neurotransmitter GABA. Předpokládá se, že po poškození mozkové tkáně se snížením metabolických nároků na živiny a kyslík rozvinou mechanismy vedoucí k ochraně centrálního nervového systému (CNS). Tento efekt je přičítán právě mediátoru GABA, který se významně podílí na vzniku neuroprotektivního útlumu metabolismu mozku provázeného snížením perfuze příslušných oblastí CNS (5).

Zvýšení hladiny GABA, v hypoxii zasažené mozkové tkáni, je patrné zejména v prvních hodinách po poranění. Naproti tomu později se jeho hladina snižuje na normální nebo subnormální úroveň a takto snížená zůstává i v chronických stadiích mozkových patologií. Útlum aktivity a metabolismu mozku však i přesto přetrvává. Tento fenomén lze vysvětlit následujícím způsobem: v poškozených oblastech mozku a jejich okolí je nouze o energii. Díky zvýšenému vyplavování mediátoru GABA z intracelulárních zásob je docíleno neuroprotektivního útlumu metabolismu mozku. Pro další syntézu GABA je ale také potřeba určitých zdrojů a určitého množství energie. Při vyčerpání lokálních zásob glykogenu (zejména v poškozených oblastech mozku) se mozek snaží šetřit a uchovávat alespoň nějakou zásobu glykogenu a zdrojů GABA. Toho docílí supersenzitizací receptorů pro GABA, takže i nízké hladiny tohoto mediátoru nadále způsobují neuroprotektivní útlum. Neurodormanci zasažené neurony sice přežijí, ale vzhledem k velice nízké úrovni metabolismu, kterou jsou nuceny udržovat, se nemohou jakkoli funkčně zapojit. Tyto neurony jsou pak ve stavu neurodormance schopny setrvat řadu let [4].

Různé patofyziologické mechanismy spojené s poškozením mozku mohou způsobovat abnormální dynamické změny v obou mozkových hemisférách. Vzniká fenomén „disfacilitace“, jehož podkladem je absence excitačního synaptického přenosu vzruchu z poškozených neuronů na neurony intaktní spojené s trvalou hyperpolarizací jejich membrán. Multifokální poranění mozku mohou tedy vést k široké pasivní inhibici neuronových sítí, zvláště pak, byly-li poškozeny rozhodující subkortikální struktury. Disfacilitace může hrát klíčovou roli v nízké úrovni mozkové aktivity pacientů ve vegetativním stavu a u jiných posttraumatických poruch CNS [6].

MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ NEURODORMANCE POMOCÍ ZOLPIDEMU

Předněkolikalety pozoroval dr. Wally Nelus svého pacienta v permanentním vegetativním stavu po

autonehodě paradoxní nabytí vědomí po podání zolpidemu, který se už desítky let používá jako hypnotikum či sedativum. Klinický stav a reakci tohoto pacienta na zolpidem popsali Nel a Clauss v kazuistice publikované roku 2000 v *South African Medical Journal*.

Kvadruspastický pacient byl již tři roky zcela závislý na okolí, nekomunikoval a nejvyšší Glasgow Coma Scale (GCS), kterého dosáhl, bylo 9/15. Zolpidem byl předepsán pro motorický neklid a nespavost. Patnáct minut po užití léku nečekaně nabyl pacient vědomí a poprvé za 3 roky promluvil. Lék byl nemocnému podáván i následující dny, klinický stav nemocného se vždy zlepšil natolik, že dokázal krátkými větami odpovídat na jednoduché otázky, hyperestezie a spasticita se snížily a pacient se dokázal sám najíst. Hodnota GCS se u něj zvýšila na 15. Toto zlepšení trvalo po dobu účinku léku (cca 4 hodiny od aplikace). Po jejím uplynutí upadl pacient zpět do předchozího stavu [7].

Podobné klinické zlepšení pozorovali Clauss a Nel u dalších dvou pacientů v permanentním vegetativním stavu (PMVS). Příčinou poškození mozku prvního pacienta bylo polytrauma při automobilové nehodě, u druhého pacienta došlo k hypoxickému poškození při tonutí. Oba pacienti po podání zolpidemu dokázali adekvátně reagovat na jednoduché povely a dosáhli vyššího GCS než před jeho podáním. U prvního pacienta se GCS zvýšilo z 6 na 10, u druhého z 9 na 14 [4]. Ke zlepšení klinických obtíží po podání zolpidemu došlo také u 4 z 5 členů rodiny, trpící spinocerebelární ataxií II. typu nebo u nemocných s poruchou lokomoce po úrazech nebo ischemických cévních mozkových příhodách (CMP) [8].

Cohen et al. popsali případ 52leté ženy s afázií v důsledku mozkové mrtvice [9]. Třicet minut po užití zolpidemu došlo u pacientky nejen ke zlepšení komunikace, ale také k 35–40% zvýšení regionálního cerebrálního průtoku v Brocově areě a dalších oblastech.

Shames a Ring popsali případ 50leté ženy s těžkým anoxickým poškozením mozku, v minimálním stavu vědomí (Minimal Conscious State – MCS) [10]. Po podání 10 mg zolpidemu se klinický stav pacientky zlepšil po dobu 4 hodin natolik, že dokázala číst, psát, odpovídat na jednoduché otázky a uchopovat předměty.

Cohen a Duong zaznamenali případ 35letého muže s postanoxickým poškozením mozku po resuscitaci [11]. Po aplikaci 10 mg zolpidemu byl muž po dobu 6 hodin schopen sebeobsluhy a s dopomocí i chůze. Úroveň vědomí tohoto pacienta kolísala v závislosti na hladině zolpidemu v krvi od minimální potřeby asistence po úplnou závislost na okolí.

Účinnost zolpidemu byla prokázána také v psychiatrii při léčbě katatonie i dalších psychomotorických poruch. Thomas et al. aplikovali zolpidem

skupině 10 katatonických pacientů [12]. U 8 z nich došlo mezi 10.–30. minutou po podání k potlačení symptomů, trvajícím 2–5 hodin. Práh účinnosti zolpidemu byl stanoven na 80–150 ng/l. U menší části pacientů nebyl zolpidem účinný.

Daniele et al. popsali efekt zolpidemu u 10 pacientů s Parkinsonovou chorobou [13]. U pacientů s pozitivní reakcí na zolpidem došlo k ústupu parkinsonských symptomů o 21–59 %, trval 2–4 hodiny. Efekt byl srovnatelný s účinkem levodopy, autoři navrhli zolpidem jako alternativní způsob léčby pacientů s Parkinsonovou chorobou, u nichž levodopa způsobuje nepříznivé vedlejší účinky. K podobným závěrům dospěli i Chen et al. [14].

Shadan et al. popsali snížení rezistentní globální spasticity u muže s anoxickou encefalopatií po zástavě oběhu [15]. Pacient byl sledován následující 4 roky, pro účinnost zolpidemu se stala dostačující dávka 2,5 mg každé 4 hodiny.

Navzdory publikovaným případům zolpidemem navozených klinických zlepšení se objevují také studie s negativním stanoviskem.

Singh et al. pozoroval účinek zolpidemu u 44letého pacienta s MCS po autonehodě [5]. Pacient byl ve studii 1 týden léčen zolpidemem a 1 týden byl bez léčby. Funkční testy neukázaly žádný rozdíl v chování nebo komunikaci pacienta. Whyte a Myers zařadili do placebem kontrolované studie 12 pacientů ve vegetativním stavu (VS) a 3 pacienty s MCS bez ohledu na etiologii, kteří nevykazovali konzistentní známky komunikace [16]. Klinicky signifikantní odpověď na zolpidem (10 mg) byla prokázána jen u 1 pacienta.

MOŽNÝ MECHANISMUS ÚČINKU ZOLPIDEMU PŘI ODSTRANĚNÍ NEURODORMANCE

Zolpidem je imidazopyridinové hypnotikum, čímž se chemicky liší od benzodiazepinových hypnotik. Zatímco benzodiazepiny se váží neselektivně na všechny tři podjednotky omega-receptoru pro mediátor GABA, zolpidem má 10krát větší afinitu k omega-1 podjednotce receptoru pro mediátor GABA ve srovnání s podjednotkami omega-2 a 3 [12, 17]. Zolpidem se chová jako omega-1 GABA agonista, vykazuje tedy obdobné účinky jako GABA [10]. Podjednotce omega-1 se proto přisuzuje sedativní a amnestický efekt.

Zolpidem nepůsobí anxiolyticky, antikonvulzivně ani myorelaxačně. Rychle se vstřebává z trávicího ústrojí a má biologický poločas eliminace 1,5–2,4 hodiny při orálním podání.

Zolpidem neovlivňuje krátkointervalovou intrakortikální inhibici, na rozdíl od benzodiazepinů, které ji zvyšují [17].

GABA receptory se nacházejí v celém mozku. Největší výskyt omega-1 receptorů je v lamina IV

senzomotorických kortikálních oblastí a v extrapyramidovém motorickém systému (globus pallidus, ventrální talamický komplex, subtalamická jádra, substantia nigra a mozeček). Vysoká hustota omega-1 a zároveň omega-2 receptorů je zejména v lamina IV neokortexu, substantia innominata a molekulární vrstvě gyrus dentatus [7].

Jak již bylo výše popsáno, neurodormance nervových buněk vzniká v důsledku nadměrného vyplavování mediátoru GABA, následovaného poklesem jeho hladiny v kombinaci se supersenzitizací receptorů pro tento mediátor.

Při navázání zolpidemu na omega-1 receptor pro GABA na neurodormantních buňkách dojde k modifikaci těchto receptorů a povel k udržování nízké úrovně metabolismu přestane platit. Zasáhla-li neurodormance rozsáhlé nebo důležité oblasti mozku, mohou být klinické důsledky jejího odstranění dramatické, jako jsou nabytí vědomí pacientů ve vegetativním stavu u různých etiologicky zdánlivě nesouvisejících poruch mozku [4].

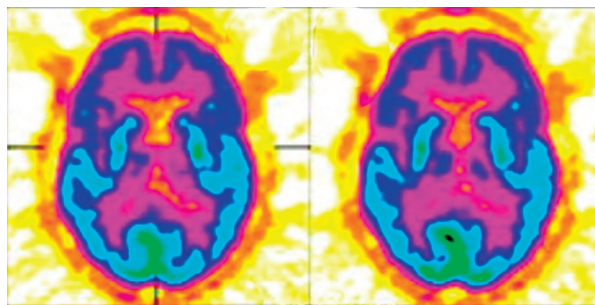
OBJEKTIVIZACE ÚČINKŮ ZOLPIDEMU

Brefel-Courbon et al. [18] popsali v placebem kontrolované studii účinek zolpidemu u 48leté pacientky s postanoxickým poškozením mozku po suicidálním pokusu s následným vývojem akinetického mutismu. Pacientce byl předepsán zolpidem v dávce 20 mg 3krát denně. Po této medikaci byla žena schopna komunikovat s rodinou, přijímat potravu bez polykacích potíží a samostatně se pohybovat na posteli i chodit. Účinek zolpidemu/placeba na mozkovou aktivitu byl měřen pozitronovou emisní tomografií a sérií funkčních testů. Vyšetření PET-CT FDG (fluoro-deoxyglukózová pozitronová emisní tomografie) po aplikaci zolpidemu ukázalo až 30% zvýšení

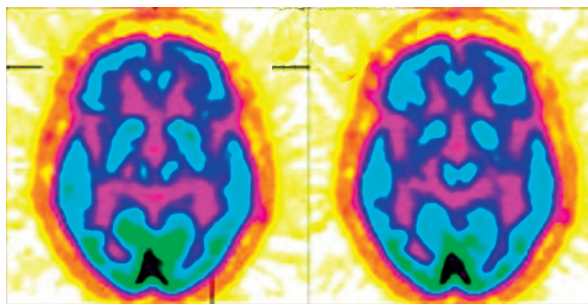
cerebrálního metabolismu zejména v mediální a orbitofrontální kůře (obr. 1a, 1b), thalamu a přední části gyrus cinguli (obr. 2a, 2b). PET odhalila zolpidemem indukované zvýšení regionálního cerebrálního průtoku převážně v předním gyrus cinguli a orbitofrontální kůře, které jsou zapojeny do limbických okruhů. Porucha těchto korových oblastí způsobuje behaviorální a kognitivní změny, zejména snížení motivace. Akinetický mutismus je spojován právě s bilaterální lézí předního gyrus cinguli.

Pomocí cerebrální SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) lze zmapovat změny průtoku krve mozkem. Po podání zolpidemu jsou sledovatelné změny prokrvení, především zvýšení regionální cerebrální perfuze v poškozených oblastech, které následují bezprostředně po zvýšení neuronální metabolické aktivity. Tyto změny jsou klinicky provázeny ústupem neurologických symptomů, zlepšením stavu vědomí a úpravou spánkových abnormalit.

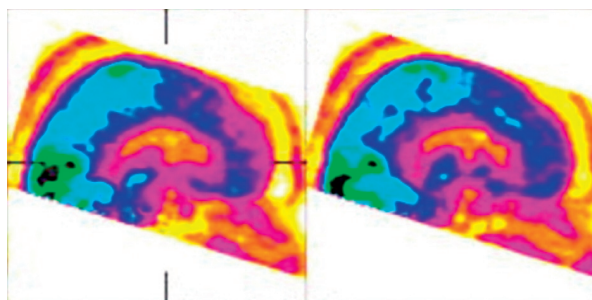
Hall et al. [19] demonstrovali účinky zolpidemu pomocí farmako-magnetoencefalografie (pharmac-MEG) u pacienta s motorickým a kognitivním deficitem po mozkové mrtvici. Elektrická aktivita mozku tohoto pacienta vykazovala silné perzistující patologické théta a beta vlny nejen v oblasti polostínné léze, ale i v okolním kortexu. Účinek zolpidemu byl hodnocen v dvojité zaslepeném pokusu v době 60 minut od jeho podání. Byl zjištěn silný desynchronizační efekt zolpidemu na zvýšenou théta a beta aktivitu, pozorovanou v ipsilaterálním kortexu. Naproti tomu nebyl pozorován žádný vliv zolpidemu na normální nízkofrekvenční aktivitu kortexu kontralaterální hemisféry. Klinicky byl tento stav provázen ústupem symptomů. Po podání placebo nebyl pozorován terapeutický benefit, ani s tím



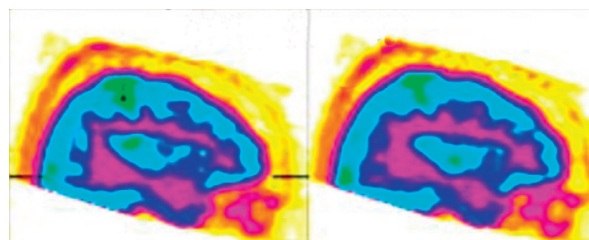
Obr. 1a Zobrazení cerebrálního metabolismu pacientky s akinetickým mutismem pomocí PET-CT v transversální rovině po podání placebo: tmavě modrá barva značí nízkou aktivitu v oblastech frontálního kortexu (volně podle [18])



Obr. 1b Zobrazení cerebrálního metabolismu pacientky s akinetickým mutismem pomocí PET-CT v transversální rovině po podání zolpidemu: světle modrá barva značí výrazný vzestup aktivity v oblastech frontálního kortexu (volně podle [18])



Obr. 2a Zobrazení cerebrálního metabolismu pacientky s akinetickým mutismem pomocí PET-CT v sagitální rovině po podání placeba: oranžová barva značí nízkou aktivitu v oblasti gyrus cinguli (volně podle [18])



Obr. 2b Zobrazení cerebrálního metabolismu pacientky s akinetickým mutismem pomocí PET-CT v sagitální rovině po podání zolpidemu: světle modrá barva značí výrazný vzestup aktivity v oblasti gyrus cinguli (volně podle [18])

spojené potlačení patologických vln. Testován byl také zolpiklon, který patří mezi neselektivní modulátory GABA receptorů. Zolpiklon, podobně jako nesespecifické modulátory GABA receptorů, vykazoval opačný efekt, tedy markantní bilaterální zvýšení beta frekvence. Nyakale et al. prokázali prostřednictvím SPECT snížení neurologického deficitu u 42 % pacientů s poškozením mozku různé etiologie [20].

Základním jevem normální mozkové aktivity je tzv. ERD (Event-Related Desynchronization) neboli na podnětu závislá desynchronizace EEG rytmu. ERD je ukazatelem fungujících senzomotorických a kognitivních procesů v CNS. Synchronizace rytmu spolu s nadměrným zpomalením vlnové aktivity mozku je běžně pozorována u různých patologií nervového systému včetně úrazů mozku. Desynchronizace této patologické aktivity jde ruku v ruce se zlepšením funkcí CNS. Zolpidem představuje jednu z možností suprese této funkční bariéry s následnou obnovou takto zasažených mozkových funkcí. Druhou možnou teorií, vysvětlující účinek zolpidemu, je, že desynchronizace patologického rytmu není prvotní příčinou, ale až důsledkem zvýšené neuronální aktivity [22].

DISKUSE

Zolpidem představuje nové možnosti v léčbě poruch vědomí různé etiologie. Tato látka může přinést bez závažných vedlejších účinků příznivý, i když krátkodobý, efekt u mnoha různých mozkových poruch a onemocnění. Skutečnost, že je zolpidem účinný u řady různých, na první pohled nesouvisejících patologických stavů mozku, vypovídá o tom, že princip patofyziologických změn se u různých patologií mozku určitým způsobem shoduje. Naproti tomu zolpidem není účinný u všech pacientů se stejným onemocněním. Pacienti citliví na zolpidem jsou zřejmě v určitém směru kvalitativně

odlišní od pacientů na zolpidem nereagujících. Rozdíl pravděpodobně spočívá ve schopnosti mozku konkrétního jedince vyvolat neuroprotektivní útlum neboli neurodormanci. U skupiny pacientů na zolpidem nereagujících pravděpodobně převažují strukturální změny. U nemocných reagujících na zolpidem dominují naopak funkční změny na podkladě neuroprotektivního útlumu metabolismu nervových buněk. Většina autorů zabývajících se využitím zolpidemu u patologických stavů mozku spojuje jeho účinek právě s odstraněním neuroprotektivního útlumu vzniklého v akutní fázi. Jinými slovy mechanismus účinku zolpidemu je spojován s navrácením funkce inhibovaných neuronů. Při dlouhotrvajícím bezvědomí dojde k supersenzitizaci receptorů pro GABA, a proto i nízké hladiny mediátoru vyvolávají neuroprotektivní útlum. U některých pacientů lze tuto situaci pomocí zolpidemu změnit. Navázáním zolpidemu na omega-1 receptory pro GABA na neurodormantních buňkách dojde k modifikaci těchto supersenzitivních receptorů a povel k udržování nízké úrovně metabolismu přestane platit. Zasáhl-li neuroprotektivní útlum neboli neurodormance, rozsáhlé, či klíčové oblasti, mohou být klinické důsledky jeho odstranění dramatické [21].

Neurodormance má v akutní fázi prvních několika dnů až týdnů od vzniku poškození jednoznačně pozitivní efekt. Přetrvává-li ale po dobu mnoha měsíců i let, stává se její přítomnost nadbytečnou až nežádoucí. Neuroprotektivní útlum zachovávající funkci nervových buněk může přetrvávat po značně dlouhou dobu, až 6 a více let po primárním poškození [22].

Účinek zolpidemu pozorovatelný u části pacientů s poškozením mozku je sice okamžitý, ale jen dočasný. Otázkou pro další výzkum proto je, zda lze aplikaci zolpidemu neurodormanci lépe odstranit v subakutním stadiu než ve stadiu chronickém

a dosáhnout tak lepších nebo trvalejších výsledků. Je teoreticky možné, že v době, kdy útlum neuro-nů není chronický, lze neurodormanci potlačit trvale.

Zolpidem je nejčastější chemickou látkou, která je mnoha zahraničními autory spojována s potlačením neurologických symptomů u různých pacientů. Podobné účinky byly ale také zaznamenány v několika případech u baklofenu a monoaminů – dopaminu, noradrenalinu a serotoninu. Přítomnost vědomí a správná funkce mozku je spojená s udržováním fyziologické hladiny všech neurotransmiterů v kortikálních i subkortikálních oblastech. Je-li ale tvorba mediátorů nedostatečná nebo nevyvážená, zůstává funkce některých mozkových oblastí částečně nebo plně potlačena [21]. Individuální různorodost v poruše tvorby neuromediátorů, ať už na lokální či globální úrovni, je další možnou příčinou toho, proč není zolpidem účinný u všech pacientů.

Oliveira a Fregni provedli metaanalýzu studií, které se zabývají farmakologickou (zolpidem, baklofen, levodopa, amantadine) i nefarmakologickou (hluboká mozková stimulace, stimulace zadního sloupce) intervencí u pacientů s poruchou vědomí v průběhu posledních 10 let. Tato analýza dospěla k závěru, že většina studií demonstruje u pacientů významné zlepšení stavu, ale pro nízký stupeň průkaznosti nelze jejich výsledky zobecnovat. Vedlejší účinky těchto experimentálních metod jsou mírné. U aplikace zolpidemu nebyly zaznamenány či zmíněny žádné nepříznivé vedlejší účinky léčby [23].

Zolpidem sice není určen k dlouhodobému užívání, ale je to lék poměrně bezpečný s malými vedlejšími účinky. Zolpidem u všech sledovaných zůstal stále stejně účinný i bez nutnosti zvyšovat jeho dávku [4].

V roce 2007 byla představena nová forma zolpidemu v sublingválním spreji, u které jsou potlačeny sedativní účinky a je účinná i v malých dávkách. Tato látka je dále podrobována klinickým testům [24].

ZÁVĚR

Útlum neuronální aktivity po poranění mozku má protektivní charakter. Po skončení akutní fáze se však neurodormance stává nežádoucí a podílí se na hloubce poruchy vědomí pacienta. Odlišit podíl neuroprotektivního útlumu metabolismu od strukturálních změn mozkové tkáně se snaží řada experimentálních metod léčby. Zolpidem představuje jednu z možností léčby neurodormance, která může ovlivňovat hloubku poruchy vědomí různé etiologie. U některých pacientů se jedná o účinnou a poměrně bezpečnou léčbu s minimálními

nežádoucími účinky. Přesto využití zolpidemu nebo dalších látek v léčbě poruch vědomí vyžaduje další výzkum. Je nezbytné zjednodušit a zdokonalit diagnostiku neurodormance a upřesnit, u kterých pacientů je tato léčba účinná. Zároveň je možné věnovat se otázce, zda by určitý způsob dávkování zolpidemu mohl navodit trvalý účinek. Toto téma naznačuje jeden ze směrů vývoje budoucích terapeutických intervencí u pacientů s poškozením mozku.

Literatura

1. **Lippertová-Grünerová, M.** *Trauma mozku a jeho rehabilitace*. 1. vyd. Praha: Galen, 2009, ISBN 978-80-7262-569-7.
2. **Kuschinsky, W.** *Krevní oběh mozku, hematoencefalická bariéra, mozkomíšní mok*. In Folsch, S. et al. *Patologická fyziologie*. Praha: Grada Publishing, 2003, s. 163–172, ISBN 80-247-0319-X.
3. **Vožeh, F.** *Mechanismy excitotoxicity*. In Hulín, V. et al. *Patofyziologie*. 7. vyd. Bratislava: FABER, 2009, s. 1119–1122, ISBN 978-80-8095-043-9.
4. **Clauss, R. P., Nel, W.** Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *NeuroRehabilitation*, 2006, roč. 21, s. 23–28.
5. **Singh, R., McDonald, C., Dawson, K., Lewis, S., Pringle, A. M., Smith, S., Pentland, B.** Zolpidem in a minimally conscious state. *Brain Injury*, 2008, roč. 22, 1, s. 103–106.
6. **Giacino, J. T., Hirsch, J., Schiff, N., Laureys, S.** Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2006, roč. 87, 2, s. 67–76.
7. **Clauss, R. P., Güldenpfennig, W. M., Nel, H. W., Sathekge, M. M., Venkannagari, R. R.** Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem. *SAMJ*, 2000, roč. 90, s. 68–72.
8. **Clauss, R. P.** Evidence for zolpidem efficacy in brain damage. *Pharm. Pract.*, 2005, roč. 47, 3, s. 49–50.
9. **Cohen, L., Chaaban, B., Habert, M.** Transient improvement of aphasia with zolpidem. *N. Engl. J. Med.*, 2004, roč. 350, 9, s. 949–950.
10. **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, roč. 89, 2, s. 386–388.
11. **Cohen, S., Duong, T.** Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2008, roč. 87, 3, s. 229–931.
12. **Thomas, P., Cottencin, O., Rascle, C., Vaiva, G., Goudemand, M., Bieder, J.** Catatonia in French Psychiatry: Implications of the zolpidem challenge test. *Psychiatric. Annals*, 2007, roč. 37, 1, s. 45–54.
13. **Daniele, A., Albanese, A., Gainotti, G., Gregori, B., Bartolomeo, P.** Zolpidem in Parkinson's disease. *Lancet*, 1997, roč. 349, s. 1222–1223.
14. **Chen, Y., Sy, H., Wu, S.** Zolpidem improves akinesia, dystonia and dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.*, 2008, roč. 15, s. 955–956.

15. **Shadan, F., Poceta, J., Kline, L.** Zolpidem for postanoxic spasticity. *Southern Medical Journal*, 2004, roč. 97, 8, s. 791–792.
16. **Whyte, J., Myers, R.** Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2009, roč. 88, 5, s. 410–418.
17. **Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Ranieri, F., Ricci, V., Profice, P., Bria, P., Tonali, P.A., Ziemann, U.** GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.*, 2006, roč. 575, 3, s. 721–726.
18. **Brefel-Courbon, C., Payoux, P., Ory, F., Sommet, A., Slaoui, T., Raboyeau, G. et al.** Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Annals of Neurology*, 2007, roč. 62, 1, s. 102–105.
19. **Hall, S., Yamawaki, N., Fisher, A. E., Clauss, R. P., Woodhall, G. L., Stanford, I. M.** Desynchronization of pathological low-frequency brain activity by the hypnotic drug zolpidem. *Nature Precedings*, 2008, roč. 23, s. 6–11.
20. **Nyakale, N. E., Clauss, R. P., Nel, W., Sathekge, M.** Clinical and brain SPECT scan response to zolpidem in patients after brain damage. *Arzneimittelforschung*, 2010, roč. 60, 4, s. 177–181.
21. **Clauss, R. P.** Neurotransmitters in coma, vegetative and minimally conscious states, pharmacological interventions. *Medical hypotheses*, 2010, roč. 75, 3, s. 287–290.
22. **Hall, S., Yamawaki, N., Fisher, A. E., Clauss, R. P., Woodhall, G. L., Stanford, I. M.** GABA(A) alpha-1 subunit mediated desyn-

chronization of elevated low frequency oscillations alleviates specific dysfunction in stroke – A case report. *Clinical neurophysiology*, 2010, roč. 121, 4, s. 549–555.

23. **Oliveira, L., Fregni, F.** Pharmacological and electrical stimulation in chronic disorders of consciousness: New insights and future directions. *Brain Injury*, 2011, roč. 25, 4, s. 315–327.

24. ReGen Therapeutics. Pharmaceuticals – Zolpidem. [online]. 2009 Dec; [cit. 2012-4-28]. Dostupné na: www.regentherapeutics.com/rtl/products/zolpidem/

Do redakce došlo dne 10. 10. 2012.

Do tisku přijato dne 13. 11. 2012.

Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D.

KARIM FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: tomas.gabrhelik@fnol.cz

Inzerce A13100112

POZVÁNKA

PRACOVNÍ SKUPINA
**KARDIOVASKULÁRNÍ
REHABILITACE ČKS**

pořádá za organizačního zajištění



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



KONSTANTINOVY LÁZNĚ
LÉČEBNĚ LÁZNĚ A.S.
www.konstantinovy.cz



XXII. LÁZEŇSKÉ KARDIOVASKULÁRNÍ DNY V KONSTANTINOVÝCH LÁZNÍCH 15.–16. BŘEZNA 2013

Registrace a další informace naleznete na www.medical-services.cz