

Wiesław Jerzy Cubąła

Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicznych Akademii Medycznej w Gdańsku

## Czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia zolpidemem

### *Factors contributing to the incidence of adverse drug reactions in a course of therapy with zolpidem*

#### **Abstract**

Zolpidem is a short acting hypnotic drug belonging to imidazopyridine family. It produces its hypnotic effects via the GABA-A benzodiazepine receptor complex and binds preferentially to those receptors containing the alpha-1 subunit. In comparison with benzodiazepines this mechanism is thought to reduce liability to induce dependence. However, several case reports of zolpidem abuse and dependence have been published along with a small number cases demonstrating seizures after sudden zolpidem withdrawal.

At higher doses the clinical effects of zolpidem seem to be comparable to those of benzodiazepines and abuse, dependence and withdrawal seizures belong to the spectrum of its adverse drug reactions (ADRs).

The susceptibility factors for adverse drug reactions include pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. Moreover, an important issue of patients' sex as the susceptibility factor for ADRs is addressed. The paper briefly discusses that issue and emphasizes role of susceptibility factors for zolpidem ADRs with regard to efficacy and safety in scope of patient's zolpidem pharmacotherapy.

**key words:** zolpidem, dependence, abuse, withdrawal, pharmacotherapy, pharmacokinetics, adverse drug reaction

Obecnie w leczeniu objawowym bezsenności obserwuje się spadek zastosowania benzodiazepin przy rosnącym użyciu niebenzodiazepinowych leków nasennych. Związane jest to z faktem, że w terapeutycznym zakresie dawek niebenzodiazepinowe leki nasenne wykazują selektywne działanie nasenne w przeciwieństwie do benzodiazepin, wykazujących w pełnym zakresie dawek działanie nasenne, sedatywne, anksjolityczne, przeciwdrgawkowe oraz miorelaksujące [1].

Obecnie zolpidem jest najczęściej przepisywanym lekiem nasennym w skali światowej. Duża popularność leku wiąże się również z tym, że przy zaprzestaniu terapii zolpidemem występuje niskie ryzyko wystąpienia dzia-

łań niepożądanych o charakterze reakcji z odbicia czy też wystąpienia objawów abstynencyjnych [2]. Lek charakteryzuje się krótkim czasem półtrwania, stąd rzadko powoduje występowanie senności w ciągu dnia czy też zaburzeń uwagi. Początkowo uważano, że zolpidem, w odróżnieniu od benzodiazepin, nie wykazuje efektu tolerancji oraz nie posiada potencjału uzależniającego. Jednakże po wprowadzeniu leku na rynek opisano wiele przypadków używania szkodliwego, uzależnienia oraz objawów abstynencyjnych związanych z terapią zolpidemem [3].

Zolpidem jest krótkodziałającym lekiem nasennym, należącym do rodziny pochodnych imidazopyridyny. Lek wywiera działanie nasenne przez wiązanie z kompleksem receptora benzodiazepinowego GABA-A, łącząc się preferencyjnie z tymi receptorami, które zawierają podjednostkę alfa 1 [3], w odróżnieniu od benzodiazepin, wykazujących powinowactwo względem

Adres do korespondencji: lek. Wiesław J. Cubąła  
Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicznych  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk  
tel.: (058) 349 26 50

receptorów zawierających podjednostki  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_4$  oraz  $\alpha_5$ , co wiąże się z brakiem działania przeciwlękowego oraz wpływem na funkcje poznawcze. Receptory  $\alpha_1$  znajdują się w większości struktur mózgu. Uważa się, że ich aktywacja wywołuje działanie nasenne. Receptory  $\alpha_2$  są głównie zlokalizowane w obrębie ciała migdałowatego, a ich aktywacji odpowiada działanie anksjolityczne. Receptory  $\alpha_5$  są głównie zlokalizowane w obrębie hipokampa, odpowiadającego za wiele funkcji poznawczych [4]. Dlatego w terapeutycznym zakresie dawek (5–10 mg) lek nie wywiera działania anksjolitycznego, przeciwdrgawkowego oraz miorelaksującego [3].

Zolpidem jest metabolizowany przy udziale kompleksu cytochromu P450, z następującym udziałem izoenzymów: 61% — CYP3A4, 22% — CYP2C9, 14% — CYP1A2 oraz w około 3% przez CYP 2D6 [2], z pominięciem izoenzymów 2A6, 2E1 i 2C8 [5].

Do rozwinięcia interakcji farmakokinetycznych podczas terapii zolpidemem może dochodzić wraz z leczeniem towarzyszącym przy użyciu leków przeciwbólowych, leków antyarytmicznych, antybiotyków, leków przeciwpadaczkowych, leków antyhistaminowych, leków cytostatycznych, leków przeciwparkinsonowskich, preparatów antyprogesteronowych, leków immunosupresyjnych, leków  $\beta$ -adrenolitycznych, antagonistów wapnia, inhibitorów reduktazy HMG-CoA, nienukleozydowych inhibitorów odwracalnej transkryptazy, inhibitorów proteazy, inhibitorów pompy protonowej, steroidów oraz tryptanów [6].

Szczególnie istotne jest również to, że doustne preparaty antykoncepcyjne wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z zolpidemem i powodują wzrost klirensu leku oraz skrócenie czasu półtrwania, co bezpośrednio może się przyczynić do występowania działań niepożądanych [7].

W dużych dawkach zolpidem wydaje się tracić swoją selektywność względem receptora GABA-A. Wykazuje wtedy profil działań farmakologicznych analogiczny do klasycznych benzodiazepin [4], a jego właściwości farmakodynamiczne w dużej mierze pokrywają się z właściwościami triazolamu [2]. Dlatego też w dużych dawkach zaprzestanie leczenia wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, analogicznych do działań niepożądanych obserwowanych przy zaprzestaniu terapii z użyciem benzodiazepin [4]. Literatura opisuje wiele przypadków uzależnienia od zolpidemu u osób przyjmujących 60–2000 mg leku na dobę oraz związanego z nim działania niepożądane pod postacią zespołów abstynencyjnych, włącznie ze związanymi z nim napadami drgawkowymi [3, 4]. Rozwinięcie uzależnienia w dużej mierze wiąże się z własnościami farmakodynamicznymi zolpidemu.

W związku z faktem, że zolpidem jest metabolizowany przez wątrobę, a jego stopień wiązania z białkami osocza krwi ulega znaczącej redukcji w obecności niewydolności wątroby (zolpidem w wysokim stopniu wiąże się z białkami osocza, jedynie 8% leku pozostaje w postaci wolnej), obecność zaburzeń funkcji wątroby bezpośrednio przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [8]. Również w przypadku obecności niewydolności nerek obserwuje się obniżenie wiązania zolpidemu z białkami osocza krwi [8].

Wystąpienie używania szkodliwego, uzależnienia oraz działań niepożądanych w trakcie leczenia zolpidemem prawdopodobnie wiąże się z płcią pacjenta. Płeć wpływa na właściwości farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne leku. Wydaje się to być w głównej mierze związane z czynnikami endokrynnymi, które są najbardziej zauważalne przy lekach metabolizowanych przy udziale izoenzymu CYP 3A4 kompleksu cytochromu P450, najprawdopodobniej w związku z modulacją jego działania przez hormony płciowe. Na przykład niskie stężenie wolnego testosteronu może się przyczynić do obniżenia aktywności izoenzymu CYP 3A4 i odwrotnie — wraz ze wzrostem stężenia testosteronu dochodzi do wzmożonej biotransformacji szeregu substratów dla izoenzymu CYP 3A4 [9]. W badaniach *in vitro* wykazano, że tempo biotransformacji zolpidemu do jego głównego metabolitu w mikrosomach ludzkich komórek wątrobowych ulega zwiększeniu średnio o 70% przy jednoczesnej inkubacji z ekwimolarnymi stężeniami testosteronu [9].

Na szczególną uwagę zasługuje to, że większość przypadków uzależnienia od zolpidemu odnotowano u kobiet. Częściowo może się to wiązać z wyższym rozpowszechnieniem zaburzeń snu u kobiet niż u mężczyzn (1,5:1). Odnotowywane działania niepożądane częściej występują u kobiet prawdopodobnie w związku z właściwościami farmakokinetycznymi zolpidemu. U kobiet stężenie zolpidemu w osoczu krwi może być o 50% wyższe w odniesieniu do mężczyzn przy stosowaniu tej samej dawki dobowej [10]. Także różnice w klirensie leku są wyraźne w zależności od płci pacjenta [9, 11].

Do rozwinięcia objawów abstynencyjnych wraz z towarzyszącymi napadami drgawkowymi predysponuje istniejąca najprawdopodobniej wyjściowo patologia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [3].

W przypadku leczenia benzodiazepinami rozwinięcie używania szkodliwego, uzależnienia oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zespołem abstynencyjnym zależy zarówno od stosowanej dawki leku, jak również od czasu leczenia. Dlatego

stosowanie również małych dawek powoduje rozwinięcie uzależnienia w odpowiednio długim czasie. W świetle dostępnych danych wydaje się, że analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku zolpidemu [3]. W długoterminowej farmakoterapii bezsenności przy zastosowaniu niebenzodiazepinowych leków nasennych, może dochodzić do rozwinięcia tolerancji względem działania nasennego leków wraz z towarzyszącą eskalacją dawki oraz wzrostem ryzyka wystąpienia używania szkodliwego, uzależnienia oraz powiązanych działań niepożądanych.

Postępowanie w przypadku używania szkodliwego zolpidemu lub uzależnienia jest analogiczne do podejścia stosowanego przy benzodiazepinach. Farmakoterapia objawów abstynencyjnych po stosowaniu zolpidemu może być skutecznie prowadzona przy zastosowaniu benzodiazepin [3, 10]. Objawowe leczenie napadów drgawkowych w przebiegu zespołu abstynencyjnego po odstawieniu zolpidemu należy prowadzić przy użyciu benzodiazepin o długim czasie półtrwania. Umożliwia to stopniowe obniżanie stężenia leku w surowicy krwi pacjenta [3, 10, 12].

Zarówno farmakokinetyka, jak i farmakodynamika zolpidemu przyczyniają się do ryzyka rozwinięcia działań niepożądanych leku. W trakcie prowadzenia farmakoterapii należy za każdym razem rozważyć udział

tych mechanizmów w leczeniu, również w kontekście czynników predysponujących do rozwinięcia działań niepożądanych leku, takich jak płeć pacjenta czy też równoczesne leczenie, co pozwoli na zwiększenie bezpieczeństwa prowadzonej terapii, a także wpłynie na jej skuteczność.

Podsumowując, warto jednak podkreślić, że używanie szkodliwe, uzależnienie oraz wiele działań niepożądanych obejmujących zespół abstynencyjny z napadami drgawkowymi należą do spektrum działań niepożądanych zolpidemu. Jednak lek ten pozostaje bezpieczniejszą alternatywą względem benzodiazepin w objawowej farmakoterapii bezsenności [1, 3, 13]. Należy podkreślić, że terapia bezsenności nie powinna skupiać się na leczeniu objawowym, lecz w głównej mierze na terapii zaburzeń współwystępujących, zarówno somatycznych, jak i ze spektrum zaburzeń psychicznych. Stąd, z wyjątkiem krótkoterminowego leczenia objawowego bezsenności, zolpidem nie jest idealnym lekiem w farmakoterapii bezsenności nieorganicznej czy też w leczeniu objawowym bezsenności w przebiegu innych zaburzeń psychicznych [3, 14]. Warto również podkreślić istotne znaczenie właściwej psychoedukacji pacjenta pod kątem prowadzonej terapii przy użyciu zolpidemu wraz z omówieniem potencjału uzależniającego leku.

### **Streszczenie**

*Zolpidem jest krótko działającym lekiem nasennym, należącym do rodziny pochodnych imidazopirydyny. Lek wywiera działanie nasenne przez wiązanie z kompleksem receptora benzodiazepinowego GABA-A, łącząc się preferencyjnie z tymi receptorami, które zawierają podjednostkę alfa 1. Mechanizm ten, w odróżnieniu od benzodiazepin, prawdopodobnie wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia uzależnienia. W literaturze jednak opisano wiele przypadków szkodliwego używania, uzależnienia oraz działań niepożądanych z napadami drgawkowymi włącznie, które są związane z farmakoterapią przy użyciu zolpidemu.*

*W wyższym zakresie dawek działanie kliniczne zolpidemu wydaje się porównywalne z działaniem benzodiazepin. Dlatego używanie szkodliwe, uzależnienie i napady drgawkowe w przebiegu zespołu abstynencyjnego należą do spektrum działań niepożądanych leku.*

*Rozwinięcie działań niepożądanych w dużej mierze jest zdeterminowane czynnikami farmakodynamicznymi oraz farmakokinetycznymi. Dodatkowo czynnikiem takim wydaje się płeć pacjenta. Praca stanowi zwięzły przegląd czynników przyczyniających się do zwiększonego ryzyka rozwinięcia działań niepożądanych w trakcie leczenia zolpidemem w kontekście bezpieczeństwa oraz skuteczności prowadzonej farmakoterapii.*

**słowa kluczowe:** *zolpidem, uzależnienie, używanie szkodliwe, objawy abstynencyjne, farmakoterapia, farmakokinetyka, farmakodynamika, działania niepożądane*

## PIŚMIENNICTWO

- Hajak G., Müller W.E., Wittchen H.U., Pittrow D., Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003; 98: 1371–1378.
- Cysneiros R.M., Farkas D., Harmatz J.S., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between zolpidem and caffeine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 82: 54–62.
- Cubała W.J., Landowski J. Seizure following sudden zolpidem withdrawal. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31: 539–540.
- Huang M.C., Lin H.Y., Chen C.H. Dependence on zolpidem. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007; 61: 207–208.
- Von Moltke L.L., Greenblatt D.J., Granda B.W. i wsp. Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and in vivo correlations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48: 89–97.
- Cozza K.L., Armstrong S.C., Oesterheld J.R. *Concise Guide to Drug Interaction Principles for Medical Practice.* APPI 2003.
- Olubodun J.O., Ochs H.R., Trüten V. i wsp. Zolpidem pharmacokinetic properties in young females: influence of smoking and oral contraceptive use. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42: 1142–1146.
- Pacifici G.M., Viani A., Rizzo G. i wsp. Plasma protein binding of zolpidem in liver and renal insufficiency. *Int. J. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1988; 26: 439–443.
- Olubodun J.O., Ochs H.R., von Moltke L.L. i wsp. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56: 297–304.
- Tripodanakis J., Potagas C., Papageorgiou P., Lazaridou M., Matikas N. Zolpidem-related epileptic seizures: a case report. *Eur. Psychiatry* 2003; 18: 140–141.
- Greenblatt D.J., Harmatz J.S., von Moltke L.L. i wsp. Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293: 435–443.
- Barrero-Hernandez F.J., Ruiz-Veguilla M., Lopez-Lopez M.I., Casado-Torres A. [Epileptic seizures as a sign of abstinence from chronic consumption of zolpidem] *Rev. Neurol.* 2002; 34: 253–256.
- Aragona M. Abuse, dependence, and epileptic seizures after zolpidem withdrawal: review and case report. *Clin. Neuropharmacol.* 2000; 23: 281–283.
- Lilie J.K., Lahmeyer H.W. *Insomnia: perspectives from sleep medicine and psychiatry.* W: Golbin A.Z., Kravitz H.M., Keith L.G. (red.). *Sleep Psychiatry.* Taylor & Francis, London 2004: 77–83.