

ŚWIĄDER, Kinga, SZYMAŃSKA, Ewa, OSTASZEWSKA, Sandra, AUGUSTYNOWICZ, Kinga, CHRZANOWSKI, Jakub, ŁOGINOFF, Jan, MORAWSKI, Przemysław, POPIŃSKA, Zuzanna & PACTWA, Filip. An insight into zolpidem abuse and dependence. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(3):245–251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.033>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41801>
<https://zenodo.org/record/7615649>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 09.01.2023. Revised: 18.01.2023. Accepted: 06.02.2023.

An insight into zolpidem abuse and dependence

Kinga Świąder

Faculty of Medicine, Uniwersytet Medyczny w Łodzi Plac Gen. Józefa Hallera 1, 90-647 Łódź
ORCID 0000-0003-0185-6524

<https://orcid.org/0000-0003-0185-6524>

Sandra Ostaszewska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów
Stefana Żeromskiego 113, 90-549 Łódź
ORCID 0000-0003-3708-6920

<https://orcid.org/0000-0003-3708-6920>

Ewa Szymańska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu Aleja Wincentego Witosa 26, 46-020 Opole
ORCID 0000-0002-3091-7122

<https://orcid.org/0000-0002-3091-7122>

Kinga Augustynowicz

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów
Stefana Żeromskiego 113, 90-549 Łódź
ORCID 0000-0003-4547-9599

<https://orcid.org/0000-0003-4547-9599>

Jakub Chrzanowski

Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
ORCID 0000-0002-5077-4755

<https://orcid.org/0000-0002-5077-4755>

Jan Loginoff

Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava
ORCID 0000-0002-9239-1920

<https://orcid.org/0000-0002-9239-1920>

Przemysław Morawski

Faculty of Medicine, Uniwersytet Medyczny w Łodzi al. Tadeusza Kościuszki 4, 90-419 Łódź
ORCID 0000-0002-1975-4350

<https://orcid.org/0000-0002-1975-4350>

Zuzanna Popińska

Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava
ORCID 0000-0002-8224-6770

<https://orcid.org/0000-0002-8224-6770>

Filip Pactwa

Faculty of Medicine, Uniwersytet Medyczny w Łodzi al. Tadeusza Kościuszki 4, 90-419 Łódź

ORCID 0000-0002-9559-5072

<https://orcid.org/0000-0002-9559-5072>

Abstract

Background: Z-drugs (zopiclone, zaleplon, and zolpidem) are commonly prescribed medicine classes associated with a risk of abuse, dependence or withdrawal.

Objective: The purpose of our work is to review the current knowledge on the evidence for z-drugs harms and estimate the prevalence of dispensed prescriptions.

Material and Methods: A literature review was conducted in PubMed database using the key words: “Zolpidem”, “Z-drugs”, “Abuse”, “Dependence”

Results: According to our findings, zolpidem should be prescribed with the same caution as BZDs, especially in patients with a history of drug abuse or in the elderly.

Conclusion: Psychiatrists and physicians should be aware of the misuse potential of zolpidem and adopt measures restricting its use.

Keywords: zolpidem, z-drugs, abuse, drug misuse

Wprowadzenie

Leki Z (zolpidem, zopiklon, zaleplon) zostały wprowadzone w latach 80 XX wieku w celu leczenia bezsenności. [1] W przeciwieństwie do doskonale już znanych benzodiazepin czy barbituranów, miały mieć niski potencjał nadużycia, uzależnienia i występowania działań niepożądanych, takich jak uczucie nadmiernego zmęczenia następnego dnia czy zespół odstawienny. [2] Zalecenie dotyczące stosowania zolpidemu obejmuje przyjęcie minimalnej dawki tuż przed snem. W literaturze opisano natomiast wiele przypadków związanych z nadużywaniem tego leku klasy “Z” - szczególnie u osób starszych, osób z zaburzeniami nastroju, zaburzeniami lękowymi czy u osób z tendencjami do nadużywania substancji psychoaktywnych. [3]

Farmakologia, farmakodynamika, farmakokinetyka

Zolpidem to lek uspakajająco-nasenny stosowany w leczeniu bezsenności u dorosłych. Występuje zarówno w postaci o natychmiastowym, jak i o przedłużonym uwalnianiu. Preparaty o natychmiastowym uwalnianiu (w dawce 5-10 mg) stosuje się w leczeniu objawów związanych z opóźnionym zasypianiem. Lek przyjmuje się doustnie bezpośrednio przed udaniem się do

łóżka, co najmniej 30 minut po posiłku I tylko wtedy jeśli pacjent ma 7-8 godzin snu przed powrotem do codziennej aktywności. Leczenie powinno trwać jak najkrócej, maksymalnie 4 tyg. włącznie z okresem stopniowego zmniejszania dawki leków. [4]

Zolpidem należy do grupy związków imidazopirydynowych. [5] Jest agonistą receptora benzodiazepinowego ale różni się strukturalnie od benzodiazepin. [6] W przeciwieństwie do pochodnych benzodiazepiny łączących się ze wszystkimi typami receptora beznodiazepinowego (omega-1, -2, -3), zolpidem wiąże się wybiórczo z receptorem omega-1, który jest częścią receptora zwanego GABA-A. Receptor GABA-A ma zdolność wiązania wielu substancji, między innymi kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest neuroprzekaznikiem hamującym. Zolpidem zwiększa hamujące działanie kwasu gamma-aminomasłowego, poprzez nasilenie zdolności wiązania GABA z receptorem GABA-A, poprzez selektywny agonizm na receptor benzodiazepinowy typu 1. Powoduje to zwiększenie przewodnictwa chlorków, hiperpolaryzację neuronów I zahamowanie potencjału czynnościowego, co prowadzi do zmniejszenia pobudliwości neuronów I zaobserwowania działania uspokajającego I nasennego. Działanie to jest odwracalne przez flumazenil - antagonistę benzodiazepin. Ze względu na wybiórczość do receptora omega-1, zolpidem zapewnia fazy snu głębokiego (faza 3 I 4 snu wolnofalowego). [6]

Zolpidem charakteryzuje się wchłanianiem dwufazowym. Po podaniu doustnym wykazuje szybkie początkowe wchłanianie w przewodzie pokarmowym oraz wydłużone stężenie w osoczu powyżej 3 godzin po przyjęciu. Biologiczny czas półtrwania wynosi około 2,8 h. Metabolizowany jest głównie przez enzym CYP3A4 a w mniejszym stopniu przez enzymy CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6 I CYP2C19, dlatego należy brać pod uwagę możliwe interakcje z lekami będącymi substratami bądź induktorami tych izoenzymów.[7] Przekształcany jest do nieaktywnych metabolitów, które wydalane są w większości przez nerki. [5]. Zaleca się zmniejszenie dawki zolpidemu u pacjentów starszych a także z chorobami nerek lub wątroby. [6]

Działania niepożądane

Zolpidem, jak każdy lek, ma wiele działań niepożądanych które mogą wystąpić po zażyciu preparatu. Długotrwałe stosowanie przez kilka tygodni może spowodować tolerancję, czyli zmniejszenie skuteczności leku a także duże ryzyko uzależnienia psychicznego I fizycznego, które wzrasta wraz z dawką I czasem leczenia. Nagłe odstawienie może spowodować pojawienie się tak zwanych objawów odstawiennych, które obejmują bóle głowy, mięśni, lęk, pobudzenie, drażliwość a także napady padaczkowe. Z powodu nagłego odstawienia leku może dojść również do powstania zespołu z odbicia, czyli powrotu objawów, z powodu których lek został przepisany (bezsenna, niepokój, lęk). Wykazano, że działania niepożądane związane z uzależnieniem I odstawieniem, stanowią aż 11,35% wszystkich działań niepożądanych podczas stosowania zolpidemu, dlatego aby ich uniknąć zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. [9]

W trakcie stosowania zolpidemu mogą wystąpić działania niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym takie jak zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia pamięci, dezorientacja, zawroty głowy, senność. [10] Ponadto u pacjentów, którzy przyjęli zolpidem I nie w pełni się wybudzili, może występować chodzenie we śnie, i inne podobne rodzaje zachowań, takie jak prowadzenie pojazdów, przygotowywanie i spożywanie posiłków, prowadzenie rozmów telefonicznych czy współżycie płciowe – połączone z późniejszą niepamięcią tych

wydarzeń. [11] Odnotowano 5 przypadków zabójstw związanych ze stosowaniem zolpidemu u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami nastroju lub lękowymi, którzy przyjmowali leki przeciwdepresyjne. [12] U niektórych pacjentów po zastosowaniu leku mogą pojawić się także halucynacje, koszmary senne, somnambulizm, psychozy oraz napady szału. [13] Stosowanie dużych dawek (600-2000 mg dziennie) zolpidemu wiązało się z efektami psychostymulującymi, takimi jak dobre samopoczucie, euforia, energia, czujność, towarzyskość, gadatliwość. [14,15]

Opis wybranych publikacji:

Przypadek kliniczny opisany przez G. Chiaro, A. Castelnovo i G. Bianco przedstawia ciężkie i przewlekłe nadużywanie zolpidemu w opornej na leczenie bezsenności. 70-letnia pacjentka cierpiała od 35 lat na pierwotną bezsenność i nadużywała leki nasenne, miewała napady odstawienne. Była kilka razy hospitalizowana w celu odstawienia leków, lecz bezskutecznie. W pewnym momencie pacjentka przyjmowała 1200 mg/d zolpidemu, co odpowiada 120 tabletkom. Pomimo przyjmowania tak dużych dawek leku, pacjentka miała problemy z zasypianiem, a stan ogólny i neurologiczny pacjentki był dobry, nie majaczyła i nie miała depresji oddechowej. W czasie hospitalizacji wykonano polisomnografię wideo (VPSG). Badanie potwierdziło fragmentację struktury snu, znaczne skrócenie czasu snu, jego wydolność i sen wolnofalowy oraz zwiększoną latencję snu REM. Nie wykryto nieprawidłowości w oddychaniu lub motoryce podczas snu. Drugi VPSG, wykonany 7 dni po pierwszym, nadal wykazywał ciężką bezsenność. Postanowiono całkowicie odstawić zolpidem i stopniowo zastąpić go sertralina, klonazepamem i pregabalina. Po dwóch miesiącach zapis jednotygodniowej aktygrafii wykazał normalizację cyklu sen-czuwanie i silną poprawę bezsenności.

Z opisanego przypadku można wysunąć wniosek, iż podczas stosowania zolpidemu może wystąpić uzależnienie, a także może być bezskuteczny w leczeniu bezsenności niezależnie od dawki. U pacjentki nie zaobserwowano również innych typowych działań obserwowanych u innych pacjentów tj. uspokojenia, efektów psychostymulujących, depresji oddechowej lub majaczenia. Być może związane to jest z długotrwałą tolerancją zolpidemu, a sama tolerancja, jak również skuteczność, mogą zależeć od indywidualnych cech, takich jak płeć. [8]

Hockenhull J, Black JC, Haynes CM, Rockhill K, Dargan PI, Dart RC, Wood DM w swojej pracy omówili rozpowszechnienie niemedycznego użycia benzodiazepin oraz leków Z (w tym zolpidemu) w przeciągu roku w Wielkiej Brytanii. Niezbędne dane uzyskali za pomocą ankiety internetowej "Non-Medical Use of Prescription Drugs" przeprowadzonej między 23 marca a 23 kwietnia 2018 roku. W badaniu wzięło udział 10 006 kwalifikujących się uczestników, reprezentujących 52 927 000 Brytyjczyków. Respondentów zapytano czy kiedykolwiek w swoim życiu zażywali benzodiazepiny lub leki Z. Jeśli odpowiedź była twierdząca, pytano ich czy było to użycie z innego powodu niż zalecony przez lekarza, jaką substancję stosowali oraz w jaki sposób ją nabyli. Szacowana częstość niemedycznego użycia benzodiazepin i/lub leków Z w przeciągu 12 miesięcy w populacji Wielkiej Brytanii w wieku 16 lat lub starszej wynosiła 1,2%, co odpowiada około 635 000 dorosłych, a samych leków Z (w tym zolpidemu) 0,5% co odpowiada około 250 000 dorosłych. Oszacowano że pozamedyczne stosowanie leków Z jest częstsze wśród kobiet niż mężczyzn oraz częstsze wśród osób które

również używały nielegalnych narkotyków, niż w populacji ogólnej. Leki były nabywane głównie bez recepty, najczęściej przyjmowane od kogoś z rodziny lub kupowane przez internet. Współzażywanie heroiny było najbardziej rozpowszechnione wśród osób, które niemedycznie stosowały tylko leki Z. Podsumowując, badanie to pokazuje że niemedyczne stosowanie leków Z jest istotnym problemem. Przez to że leki nabywane są bez recepty, a więc bez wskazówek i monitorowania ze strony lekarza niesie za sobą wiele niebezpiecznych konsekwencji w tym wystąpienia działań niepożądanych. [16]

Schifano, Chiappini, Corkery i Guirguis w swojej pracy w oparciu o zbiory danych o działaniach niepożądanych leków dostarczanych przez Europejską Agencję Leków (EMA) za pośrednictwem systemu EudraVigilance (EV) ocenili możliwości nadużywania, uzależnienia oraz odstawienia leków Z (między innymi zolpidemu). Analizując bazy danych działań niepożądanych każdego leku Z, przeprowadzono analizy opisowe przypadków i obliczono proporcjonalne współczynniki raportowania (PRR). Analiza obejmowała przypadki nadużywania, niewłaściwego użycia, uzależnienia, skupiając się również na przypadkach śmiertelnych. Spośród całkowitej liczby działań niepożądanych zolpidemu 11,35% stanowiło te związane z problemami nadużywania, uzależnienia, odstawienia i ocenione przez zgłaszającego jako „podejrzane”. Najczęściej były to „zaburzenia związane z zażywaniem leków” (40%), „przedawkowanie” (23,7%) i „celowe przedawkowanie” (16,7%). Zazwyczaj dotyczyło to dorosłych kobiet w wieku 18-64 lat. Odnotowano również liczne jednoczesne stosowanie zolpidemu z lekami na receptę (głównie leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny, opioidy), narkotykami (kokainą, amfetaminą oraz konopią) a w szczególności z alkoholem. Zgłoszono nietypowe sposoby przyjmowania dożylnego, donosowego i podjęzykowego. Częstość działań niepożądanych ze skutkami śmiertelnymi była najwyższa w porównaniu z pozostałymi lekami “Z”. [9]

Wnioski:

Zolpidem, który miał być bezpiecznym lekiem nasennym, okazał się lekiem o dużym potencjale nadużycia. Może rozwijać tolerancję, wskutek czego nie przynosi zamierzonych efektów nasennych. Niektórzy pacjenci łączą zolpidem z alkoholem, czy niektórymi narkotykami, stosując go rekreacyjnie w celu odurzenia. [9] U zdrowych osób działanie nasenne odnotowuje się już po zażyciu dawki 5-10 mg, a najczęstsze nadużywanie przez pacjentów obejmuje dawki 60-2000 mg/dobę. Zazwyczaj po odstawieniu zolpidemu przyjmowanego w dawkach powyżej 160 mg/dobę można było zaobserwować objawy odstawienne, napady padaczkowe, wystąpienie psychozy. [8] Publikowane w ostatnich latach badania dotyczące bezpieczeństwa zolpidemu, utwierdzają w przekonaniu, że przepisywanie zolpidemu powinno być bardziej kontrolowane, zwłaszcza u osób, które leczą się psychiatrycznie czy mają problemy z nadużywaniem alkoholu czy innych środków psychoaktywnych. [8,9]

Bibliografia:

- [1] Marsden J, White M, Annand F, Burkinshaw P, Carville S, Eastwood B, Kelleher M, Knight J, O'Connor R, Tran A, Willey P, Greaves F, Taylor S. Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England. *Lancet Psychiatry*. 2019 Nov;6(11):935-950.
- [2] Orsolini L, Chiappini S, Grandinetti P, Bruschi A, Testa R, Provenzano A, Berardis D, Volpe U. 'Z-trip'? A Comprehensive Overview and a Case-series of Zolpidem Misuse. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021 May 31;19(2):367-387.
- [3] Davies J, Rae TC, Montagu L. Long-term benzodiazepine and Z-drugs use in England: a survey of general practice [corrected]. *Br J Gen Pract*. 2017 Sep;67(662):e609-e613.
- [4] Edinoff AN, Wu N, Ghaffar YT, Prejean R, Gremillion R, Cogburn M, Chami AA, Kaye AM, Kaye AD. Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia. *Health Psychol Res*. 2021 Jun 18;9(1):24927
- [5] Drover D, Lemmens H, Naidu S, Cevallos W, Darwish M, Stanski D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and relative pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles of zaleplon and zolpidem. *Clin Ther*. 2000 Dec;22(12):1443-61.
- [6] Salvà P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*. 1995 Sep;29(3):142-53.
- [7] Byeon JY, Kim YH, Kim SH, Lee CM, Jung EH, Chae WK, Jang CG, Lee SY, Lee YJ. The influences of CYP2C9*1/*3 genotype on the pharmacokinetics of zolpidem. *Arch Pharm Res*. 2018 Sep;41(9):931-936.
- [8] Chiaro G, Castelnovo A, Bianco G, Maffei P, Manconi M. Severe Chronic Abuse of Zolpidem in Refractory Insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2018 Jul 15;14(7):1257-1259.
- [9] Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Apr 1;22(4):270-277.
- [10] Mahoney JE, Webb MJ, Gray SL. Zolpidem prescribing and adverse drug reactions in hospitalized general medicine patients at a Veterans Affairs hospital. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004 Mar;2(1):66-74.
- [11] McMahon M. Zolpidem, Complex Sleep-Related Behaviour and Volition. *J Law Med*. 2016;24(2):455-77.
- [12] Westermeyer J, Carr TM. Zolpidem-Associated Consequences: An Updated Literature Review With Case Reports. *J Nerv Ment Dis*. 2020 Jan;208(1):28-32.
- [13] Wong CK, Marshall NS, Grunstein RR, Ho SS, Fois RA, Hibbs DE, Hanrahan JR, Saini B. Spontaneous Adverse Event Reports Associated with Zolpidem in the United States 2003-2012. *J Clin Sleep Med*. 2017 Feb 15;13(2):223-234

- [14] Sabe M, Kashef H, Gironi C, Sentissi O. Zolpidem stimulant effect: Induced mania case report and systematic review of cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Aug 30;94:109643.
- [15] Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;64(2):198-209.
- [16] Hockenhull J, Black JC, Haynes CM, Rockhill K, Dargan PI, Dart RC, Wood DM. Nonmedical use of benzodiazepines and Z-drugs in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Apr;87(4):1676-1683.