

Forgiftninger med benzodiazepinliknende legemidler

Sammendrag

Forskrivningen av hypnotika har i de senere år dreid fra benzodiazepiner til de benzodiazepinliknende legemidlene zopiklon (Imovane) og zolpidem (Stilnoct). Zopiklon (Imovane) ble markedsført i Norge i 1994, og var det første benzodiazepinliknende hypnotika på det norske markedet.

Toksisitet, symptombilde og behandling av forgiftninger med disse nye hypnotika er ikke like godt dokumentert som ved benzodiazepinforgiftninger. I tillegg blir nye benzodiazepinliknende hypnotika markedsført, og siste tilskudd til gruppen er zaleplon (Sonata).

I denne artikkelen gis en oversikt over forgiftninger ved bruk av disse legemidlene.

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Christian Haga

c.haga@giftinfo.no
Avdeling for giftinformasjon
Sosial- og helsedirektoratet
Postboks 8189 Dep
0034 Oslo

I år 2001 utgjorde zopiklon 59 % av totalforbruket målt i definerte døgndoser av gruppen N05C hypnotika og sedativer. Zolpidem (Stilnoct) utgjorde 2,5 % av salget (1) (fig 1). Denne forandringen i forskrivningspraksis har medført en økning i antall henvendelser til Giftinformasjonen angående overdosering av spesielt zopiklon. I år 2001 hadde Giftinformasjonen 220 henvendelser om inntak av zopiklon. I 15 av tilfellene ble det vurdert at det var fare for alvorlig forgiftning eller etablert alvorlig forgiftning. I fire av disse 15 tilfellene var det inntatt enten alkohol eller andre legemidler i tillegg til zopiklon.

Zopiklon, zolpidem og zaleplon skiller seg kjemisk fra benzodiazepinene ved at

zopiklon er et syklopyrrolonderivat, zolpidem er et imidazolpyridin, og zaleplon er et pyrazolopyridimidin. Farmakodynamisk er effekt av zopiklon, zolpidem og zaleplon relativt lik benzodiazepinene. De virker alle på GABA(gammaaminosmørsyre)-reseptorkomplekset og øker aktiviteten i GABA-systemet (2, 3).

Det finnes minst tre ulike typer av benzodiazepinbindingssteder på GABA_A-reseptoren. Zolpidem og zaleplon er selektive for BZ1-subtype av GABA_A-reseptorer, og har liten affinitet for BZ2- og BZ3-subtypene. Benzodiazepiner og zopiklon er mindre selektive og binder seg også til BZ2 og BZ3. Forskjellen i affinitet for BZ2 og BZ3 kan være forklaringen på at zolpidem og zaleplon har mindre antikonvulsive og muskelrelaxerende egenskaper enn både benzodiazepiner og zopiklon (4, 5).

Erfaringen med forgiftninger med zaleplon er minimal, og derfor vil det videre bli lagt vekt på zopiklon og zolpidem.

Toksisitet

Dødsfall på grunn av rene zolpidem- eller zopiklonforgiftninger er, på samme måte som dødsfall pga. rene benzodiazepinforgiftninger, sjeldne, og ofte er det spesielle omstendigheter rundt disse dødsfallene. Blant annet er det sett dødsfall hos kritisk syke pasienter som kun har inntatt zopiklon (6).

Ved vurdering av forgiftninger med zolpidem eller zopiklon er den kliniske tilstanden viktigere enn inntatt mengde. Det er i utgangspunktet store individuelle forskjeller i toksisiteten av disse legemidlene, og det er vanskelig å fastsette noen entydig toksisk grense. Brukere og misbrukere av zopiklon og zolpidem vil trolig, i likhet med benzodiazepinbrukere, over tid utvikle toleranse slik at toksisk dose vil være høyere enn hos ikke-brukere (7, 8). Generelt er eldre mer følsomme for denne type legemidler. Alvorlige forgiftninger hos barn med zopiklon og zolpidem forekommer sjelden, men erfaringen er begrenset. Pga. liten erfaring, og fordi barn oftere får ubehaglige symptomer (eksitasjon og hallusinasjoner) bør terskelen være lav for å legge inn barn til observasjon.

Interaksjoner

Blandingsforgiftninger med zopiklon eller med zolpidem er vanlige, og blandingen av zopiklon/zolpidem og andre midler som virker dempende på sentralnervesystemet (for



Hovedbudskap

- Rene zopiklon- og zolpidemforgiftninger er normalt lite alvorlige
- Pasienter forgiftet med zopiklon, zolpidem og zaleplon bør behandles på samme måte som pasienter forgiftet med benzodiazepiner
- Antidoten flumazenil reverserer toksiske symptomer ved zopiklon- og zolpidemforgiftninger, men skal ikke brukes som rutinepreparat ved disse forgiftningene

eksempel opiat, antipsykotika, benzodiazepiner eller etanol) vil øke den toksiske effekten. Den vanligste alvorlige komplikasjonen ved kombinasjonen av zopiklon/zolpidem og f.eks. etanol er hemmet respirasjon, eventuelt respirasjonsstans. Derfor er det viktig ved vurdering av disse forgiftningene å bringe på det rene om andre midler som virker dempende på sentralnervesystemet også er inntatt.

Farmakokinetikk

Zopiklon, zolpidem og zaleplon har alle en rask absorpsjon med maksimal plasmakonsentrasjon etter henholdsvis 1–2 timer, 1/2–3 timer og ca. 1/2–2 timer, ved terapeutiske doser. Zopiklon, zolpidem og zaleplon har kort halveringstid på henholdsvis 4–6 timer, 0,8–4 timer og 50–70 minutter. Elimineringen skjer ved metabolisering. Metabolittene er uten klinisk betydning. Dette skiller zopiklon, zolpidem og zaleplon fra benzodiazepiner, som ofte har lang halveringstid og farmakologisk aktive metabolitter med klinisk betydning (9–11). Disse forskjellene i farmakokinetikk er vanligvis ikke av klinisk betydning ved akutt forgiftning.

Forgiftninger med zolpidem og zaleplon vil teoretisk kunne være av noe kortere varighet enn forgiftninger med zopiklon eller benzodiazepiner, vurdert ut fra halveringstiden ved terapeutiske doser. Det er imidlertid ukjent om halveringstiden og absorpsjonshastigheten er konstant også ved massive overdoseringer. I tillegg våkner erfaringsmessig pasienten, selv ved inntak av benzodiazepiner med svært lang halveringstid, senest 12–36 timer etter inntak. En del av forklaringen er redistribusjon av legemiddel fra

hjerne til fettvev og akutt adaptasjon i sentralnervesystemet til høye benzodiazepin-nivåer. Måling av plasmakonsentrasjonen av zopiklon/zolpidem eller benzodiazepiner er derfor av liten verdi ved vurdering av disse forgiftningene.

Forgiftningsforløp

Symptomer ved forgiftninger med zopiklon og zolpidem preges av forskjellige grader av nedsatt bevissthet (tab 1). Symptomene kommer raskt. Kardiovaskulære effekter ved overdosering av zolpidem eller zopiklon er uvanlig, og kraftige kardiovaskulære effekter kan tyde på at også andre stoffer er inntatt. Ved zopiklonforgiftninger er det også sett sjeldne tilfeller av hypokalemi, hyperglykemi og hyperbilirubinemi.

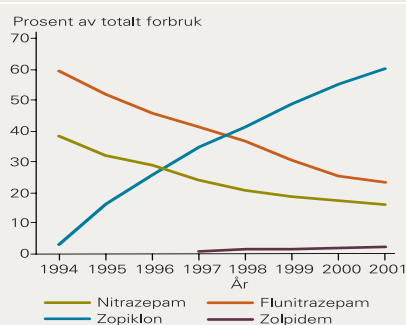
Behandling

Ved potensielt alvorlig forgiftning kan pasienten ventrikkel-tømmes hvis vedkommen- de kommer raskt til behandling (innen to timer etter inntak). Pasienten skal intuberes før ventrikkelskylling ved alvorlig bevisstetsnedsattelse med aspirasjonsfare. Tilførsel av aktivt kull vil kunne begrense forgiftningen hvis det blir gitt kort tid etter inntak. Dersom det er aspirasjonsfare, må pasienten intuberes og kull gis via sonde. Fordi det er risiko for at pasienten raskt får nedsatt bevissthet med aspirasjonsfare, er brekkmiddel kontraindisert. Pasienten observeres med henblikk på bevissthetsgrad, respirasjonshemming og blodtrykkspåvirkning. Den viktigste behandlingen er symptomatisk, med observasjon av bevissthet, sirkulasjon og respirasjon.

Motgift

Flumazenil (Anexate) er en spesifikk reseptorantagonist for benzodiazepinsetet i GABA-reseptorkomplekset, og har effekt også ved zopiklon- og zolpidemforgiftninger, mens effekten ved zaleplonforgiftninger ikke er dokumentert (9). Flumazenil er i hovedsak aktuelt å bruke ved forgiftninger der pasienten får dårlig respirasjon/respirasjonsstans, for å unngå intubering. Som rutine-

Figur 1



Salg av hypnotika/sedativa i Norge i perioden 1994–2001. Verdien i tabellen er prosent av totalt salg regnet i definerte døgndoser (DDD). DDD for nitrazepam, flunitrazepam, zopiklon og zolpidem er henholdsvis 5 mg, 1 mg, 7,5 mg og 10 mg

preparat har flumazenil ingen dokumentert plass i behandlingen (10).

Flumazenil bør ikke gis til pasienter med lav krampeterskel, enten dette skyldes inntak av stoff/legemidler som senker krampe-terskelen, for eksempel trisykliske antidepressiver, eller det gjelder epileptikere behandlet med benzodiazepiner.

Benzodiazepiner gir en kardioprotektiv effekt mot en del hjertetoksiske stoffer, blant annet kokain og klorokin. Om dette også er tilfellet for zopiklon og zolpidem er uvisst, men det er grunn til å være svært varsom ved bruk av flumazenil ved inntak av hjertetoksiske stoffer, også ved forgiftninger med zopiklon og zolpidem (10).

Bruk av flumazenil til kroniske brukere av benzodiazepiner gir fare for å utløse abstinensreaksjoner. Høyst sannsynlig gjelder dette også for zolpidem og zopiklon, da det er rapportert abstinensreaksjoner ved lang tidsbruk også av disse midlene (7, 8). Pasienter med akutt hodeskade bør ikke gis flumazenil (11).

Flumazenil har en halveringstid på 50–60 minutter, som er kortere enn for zopiklon og

zolpidem. Pasienter som har fylt kriteriene for å få flumazenil og som har hatt effekt av dette, må overvåkes intensivt fordi effekten er relativt kortvarig. Det kan være aktuelt å gi gjentatte doser, alternativt kontinuerlig infusjon.

Flumazenil gis langsomt intravenøst (0,1–0,3 mg/min) inntil ønsket effekt (effekten inntreffer raskt). Alternativt kan flumazenil gis som kontinuerlig infusjon hvis dette er hensiktsmessig (0,1–0,4 mg/t), men erfaring med gjentatte injeksjoner er god.

Maksimal dose til voksne er angitt å være 2–5 mg. Man har liten erfaring med dosestørrelse til barn. Men ved administrasjon til barn kan en dose redusert i forhold til barnets vekt brukes. Vekt av en voksen person kan regnes som 70 kg ved omregning.

Konklusjon

Ut fra det vi vet i dag er det ingen grunn til å behandle rene forgiftninger med benzodiazepiner, zopiklon eller zolpidem forskjellig. Erfaringen fra forgiftninger med zaleplon er liten, men det samme behandlingsopplegget gjelder sannsynligvis også for dette medikamentet. Disse forgiftningene er vanligvis lite alvorlige, men ved inntak av svært store doser og spesielt ved blandingsforgiftninger har man sett alvorlige tilfeller, også dødsfall.

Litteratur

- Legemiddelforbruket i Norge 1997–2001. København: WHO Collaborating centre for drug statistics methodology, 1997.
- Product information: Ambien®, zolpidem tartrate. Chicago: GD Searle & Co, 1993.
- Langtry HD, Benfield P. Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 40: 291–313.
- Garnier R, Guerault E, Muzard D, Azoyan P, Chaumet-Riffaud A, Efthymiou M. Acute zolpidem poisoning – analysis of 344 cases. *Clin Toxicol* 1994; 32: 391–404.
- Mitler MM. Nonselective and selective benzodiazepine receptor agonists – where are we today. *Sleep* 2000; 23: 39–47.
- Bramness JG, Arnestad M, Karinen R, Hilberg T. Fatal overdose of zopiclone in an elderly woman with bronchogenic carcinoma. *J Forensic Sci* 2001; 46: 1247–9.
- Cavallaro R, Regazzetti MG, Covelli G, Smeraldi E. Tolerance and withdrawal with zolpidem. *Lancet* 1993; 342: 374–5.
- Jones IR, Sullivan G. Physical dependence on zopiclone: case reports. *BMJ* 1998; 316: 117.
- McMahon LR, Gerak LR, Carter L, Ma C, Cook JM, France CP. Discriminative stimulus effects of benzodiazepine (BZ) (1) receptor-selective ligands in rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 505–12.
- Mathieu-Nolf M, Babe MA, Coquelle-Couplet V, Billaut C, Nisse P, Mathieu D. Flumazenil use in an emergency department: a survey. *Clin Toxicol* 2001; 39: 15–20.
- Weinbroum AA, Flaishon R, Sorkine P, Szold O, Rudick V. A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose. *Drug Safety* 1997; 17: 181–96.

Tabell 1 Symptomer som er observert ved forgiftninger med zopiklon og zolpidem (4)

	Lette symptomer	Alvorlige symptomer
Zopiklon	Ataksi Amnesi Vertigo Somnolens Paradoksale reaksjoner (vanligere hos barn): agitasjon, hallusinasjoner	Dyp koma Respirasjonshemming Hypotensjon Bradykardi Takykardi AV-blokk grad 1
Zolpidem	Ataksi Amnesi Vertigo Somnolens Hodepine Brekninger Paradoksale reaksjoner (vanligere hos barn): agitasjon, hallusinasjoner	Koma Respirasjonshemming Hypotensjon