

Zolpidem Kullanımı Sırasında Gelişen Jeneralize Nöbet: Olgu Sunumu

Semih Giray¹, Yarkın Özenli², İbrahim Bilgen², Sibel Benli³

ÖZET:

Zolpidem kullanımı sırasında gelişen jeneralize nöbet: Olgu sunumu

İmidazopiridin türevi olan zolpidem hipnotik ve anksiyete giderici olarak kullanılan bir ilaçtır. Non-benzodiazepin hipnotik bir ajan olan zolpidem benzodiazepin (BD) tip 1 reseptörlerine bağlanarak λ -aminobutyrik asit (GABA) aracılı inhibisyonu artırır. Diğer benzodiazepin BD türevlerinden farklı olarak uzun süre tedavide tolerans ve bağımlılık potansiyelinin düşük olduğu kabul edilir. Önerilen dozlarda (5-20 mg) yan etki oldukça az yaşanmasına rağmen daha yüksek dozlarda Merkezi Sinir Sistemi (MSS) depresanlarıyla birlikte kullanıldığında anterograd amnezi, halüsinasyonlar, delüzyon, ataksi, motor koordinasyon bozukluğuna yol açabilir. Zolpidem'i yüksek dozda (160-450 mg/gün) alırken ani kesilme ile jeneralize nöbet gelişimi bildirilmesine karşılık kesilme olmaksızın nispeten daha düşük dozlarda kullanımı sırasında jeneralize nöbet geçirme bildirilmemiştir. Bu olguda, uzun süredir klinik dozun üstünde (80 mg/gün) düzenli zolpidem alan erkek hastada, jeneralize epileptik nöbet gelişmesi literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Zolpidem, jeneralize epileptik nöbet, ilaç bağımlılığı

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:197-200

ABSTRACT:

Generalized seizure developing in the course of the administration of zolpidem: a case report

Zolpidem, a derivative of imidazopyridine, is a drug used as a hypnotic and anxiolytic. Zolpidem is a non-benzodiazepine type hypnotic that potentiates the λ -aminobutyric acid (GABA) by binding to benzodiazepine type1 receptors. As opposed to the other benzodiazepine (BD) derivatives, zolpidem is regarded to have a low potential of tolerance and addiction in long-term treatment. While very few adverse side effects are experienced when taken at the suggested dosage (5-20 mg), it may lead to anterograd amnesia, hallucinations, delusion, ataxia, and disorder in motor coordination when used along with central nervous system depressants at higher dosages. Although no experience of generalized seizure during treatment with relatively low dosage has been reported, at higher dosages after sudden zolpidem withdrawal, generalized seizures have been observed.

In this case report, the development of generalized seizure in a male patient regularly taking zolpidem at a higher than suggested clinical dosage (80 mg/day) for a long time was presented with related literature.

Key words: Zolpidem, generalized epileptic seizure, drug dependence

Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2008;18:197-200

GİRİŞ

GABA (λ -aminobutyrik asit) ve benzodiazepin (BD) sistemi hem anksiyetenin giderilmesi hem de hipnotik etkide önemli role sahiptir. GABA'erjik reseptörlerin belli başlı 3 alt tipi vardır: GABA_A, GABA_B, GABA_C. GABA_A: Bicucullin bu reseptörün antagonistidir. Reseptör kortekste yaygın olarak bulunur. Konvülzan özellik gösterir. GABA_B: Bicuculline, BD'lere ve barbitürlara karşı duyarlıdır. Reseptörün fizyolojik işlevleri tam olarak bilinmemektedir. GABA_C: Bicucullin ve baklofene duyarlıdır. Bu reseptör GABA analogu olan

cis-4-aminokrotonik asite duyarlıdır. BD'lerin bağlanma alanları GABA_A da bulunur. BD'lerin klinik etkiyi oluşturmaları için sadece kendi bağlanma alanlarına bağlanması yetmez. Klinik etki ancak GABA'nın reseptörlerine bağlanması ile oluşur. Bu reseptörlere BD'lerden başka Zolpidem, Zaleplon, barbitüratlar ve bazı duygudurum dengeleyiciler de bağlanır (1).

İmidazopiridin türevi olan zolpidem hipnotik ve anksiyete giderici olarak kullanılan bir ilaçtır. Zolpidem invivo ve invitro olarak BD omega 1 reseptörüne aşırı ilgi gösterir. Sonuç olarak BD dışı hipnotik bir ajan olan zolpidem BD tip 1

Bu olgu sunumu 43. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster-bildiri olarak sunulmuştur.

¹Yrd. Doç. Dr., ²Prof. Dr., Nöroloji AD, ³Uzm. Dr., Psikiyatri AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Yarkın Özenli, Başkent Üniversitesi, Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Dadaoğlu Mah. 39. Sk. No:6 01250 Yüreğir, Adana-Türkiye

Telefon / Phone: +90-322-327-1272/2270

Faks / Fax: +90-322-327-1276

Elektronik posta adresi / E-mail address: ozyarkin@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 8 Mayıs 2008 / May 8, 2008

reseptörlerine bağlanarak GABA aracılı etkiyi, artırır. İlaç oral alımının ardından hızla emilir ve yarı ömrü 2,5 saattir. Her ne kadar terapotik dozlarda (5-20 mg) etkinliğine karşı tolerans gelişmediği, rebound uykusuzluk yapmadığı kısa süreli çalışmalarla gösterilmişse de diğer BD türevleri gibi uzun süre tedavide tolerans ve bağımlılık potansiyelinin olduğu kabul edilir (2,3). Zolpidem uyku bölünmesinden çok uykuya dalma zorluğu olanlarda yarar sağlar. Kas gevşetici ve antikonvülsan etkinlik göstermez. Mutat dozlarda yan etki oldukça az yaşanmasına rağmen daha yüksek dozlarda ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS) depresanlarıyla birlikte kullanıldığında anterograd amnezi, halüsinasyonlar, delüzyon, ataksi, psikomotor koordinasyon bozukluğu yapabilir (2).

Zolpidem'in yüksek dozlarda kullanımı sırasında aniden kesildiğinde (160-450mg) jeneralize nöbet geçiren olgular bildirilmiştir (3,4). Bununla birlikte önerilen klinik dozun üstünde ancak nispeten daha düşük dozlarda (80 mg/gün) kullanımı esnasında nöbet gelişimi daha önce bildirilmemiştir.

Zolpidem (Ambien 5mg, 10mg) ülkemizde bulunmayan bir ilaçtır. Ancak dünya genelinde uyku sorunları olan birçok hastaya reçete edilmektedir. Ülkemize gerek turistik amaçla, gerekse ticaret sebebiyle bir çok yabancı gelmektedir. Olgumuz turistik amaçla uzun süreli ülkemize gelmiş zolpidem kullanan bir hastadır.

OLGU

Elliyedi yaşında erkek hasta, İngiltere vatandaşı, 2 ay süreyle turist olarak ülkemize gelmiş olduğu tespit edilmiştir. Bilinç bozukluğu ve kasılmalarının olması nedeniyle acil servise getirilen olgunun hastaneye nakli sırasında jeneralize tonik klonik nöbet geçirdiği saptanmıştır. Hastanemiz acil servisinde jeneralize tarzda ikinci bir nöbet geçiren hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır.

Olgunun eşinden alınan öyküde, olgunun İngiltere'nin Bristol şehrinde 4 yıl önce depresif belirtileri nedeniyle ayaktan tedavi gördüğü, 2 yıl süreyle antidepresan (sertralin 50mg/gün) tedaviyi düzensiz olarak kullandığı ve tedavinin 1. yılında uykusuzluk ile gün içindeki sıkıntılarının giderilmesi için zolpidem'in

10mg/gün (2 doz halinde) olarak tedaviye eklendiği öğrenilmiştir. Bir süre sonra sertralin'i kendiliğinden kesen ve psikiyatriste gitmekten vazgeçerek aile hekimi tarafından reçete edilen zolpidem'e devam eden olgunun son 2 yıldır kendi başına ilacın dozunu arttırarak tedaviye devam ettiği ve son bir yıldır ilacı 80 mg/gün (10mg'lık tabletlerden, 2x4 tb/gün) olarak kullandığı saptanmıştır. Öyküde olgunun alkol ve başka madde bağımlılığı tanımlanmamıştır.

Olgunun 10 yıl önce tanımlanmış fiziksel hastalık olarak hipertansiyonu mevcuttur. Son üç yıldır hipertansiyonu için bir ACE inhibitörünü (lisinopril, 1x10 mg/gün) sabahları tek doz halinde, düzenli ve sorunsuz bir şekilde kullanmaktadır. Lisinopril yanında zolpidem'in sabah dozunu alan ancak akşam dozundan hemen önce nöbet geçirdiği tespit edilen ve takiben acilde jeneralize tarzda kısmen uzun süreli ikinci bir nöbet daha geçiren olguda diazepam'la (10 mg iv. bolus) nöbet kontrolü sağlanmıştır. Yoğun bakımda izleme alınan olguya toplam iki nöbetinden dolayı antiepileptik tedavi başlanması kararı verilmiş ve difenilhidantoin (DFH) yükleme dozunda (500 mg. iv) başlanılmıştır. Takibinde nöbet izlenmeyen olguda tedaviye önce 250 mg/gün, (iv) sonrada 300mg/gün, (po) DFH ile devam edilmiştir. Olguda ilaçla nöbetin uyarıldığı da düşünülerek zolpidem'in kesilmesi planlanmış ve bu dönemde kesilme bulguları için klonazepam (3mg/gün,po) başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Aynı dönemde 300 mg/gün, (po) uygulanan DFH tedavisi de birinci ayın sonunda kesilmiştir.

Fizik muayene bulguları doğal olan olgunun nörolojik muayenesinde fokal nörolojik defisit saptanmamıştır. Yapılan tetkiklerinde SGOT:46 IU/L (N:10-42), SGPT:66 IU/L (N:10-60), GGT:45 IU/L (N:7-40) bulunmuştur. Diğer biyokimyasal incelemeler, tam kan sayımı, enfeksiyöz testler (toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, ebstein-barr virüs, herpes simpleks virüs ve hepatit paneli) ile magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı beyin tomografisi normal olarak izlenirken elektroensefalografi'de ağırlıklı olarak teta aktivitesinin oluşturduğu zemin ritminde yaygın yavaşlama bulunmuştur. Jeneralize nöbeti açıklayacak bir başka neden saptanamayan olguda uzun süreli zolpidem kullanımına bağlı tolerans ve bağımlılık olduğu ve bunların sonucu olarak olgunun çekilme sendromu yaşayarak nöbet geçirdiği kanaatine varılmıştır.

TARTIŞMA

Zolpidem, diğer anksiyolitik ilaçlar gibi, uykusuzluk tedavisinde gerek tek başına gerekse diğer psikotrop ilaçlarla kullanılabilen bir seçenektir (5,6). Zolpidem'in ortalama terapötik dozlarda kullanıldığında bile anterograd amnezi, kompulsif tekrarlı davranışları artırma (7), uykuda yürüme (8) ve amnestik nokturnal yeme davranışı (9) gibi yan etkiler bildirilmiştir. Başka psikotrop ilaçlarla (metilfenidat, venlafaksin) kombine edildiğinde ya da yüksek doz kullanırken ani kesilme ile epileptik nöbet gelişimi vaka çalışmalarıyla gösterilmiştir (3,10). Yüksek doz (450-600 mg/gün) zolpidem tedavisinin ani olarak kesilmesi sonrası jeneralize nöbet gelişen olgular bildirilmiştir (11). Bu hastalar uzun süre (birkaç ay üstü) ve yüksek miktar kullanımında (≥ 10 -30 mg/gün) doz alışı aralarının 12 saatlik periyotları geçtiği durumlarda ağır çekilme sendromu yaşayabilmektedirler. Bazen jeneralize tonik klonik nöbette bu durumun bir sonucu olabilmektedir. Literatürde uzun süredir yüksek dozda zolpidem kullanan (160 mg/gün, 2x80 mg) bir olguda, 12 saati aşan doz alışı arasını takiben jeneralize tonik klonik nöbet bildirilmiştir (4). Zolpidem'in yarı ömrü 2.5 saat gibi kısa bir süre olduğundan dolayı bu ilacı uzun süre ve yüksek miktarda kullananlarda saatler içinde çekilme bulguları ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle sık aralıklarla alınması önerilmekte ve çekilme bulguları gösteren olguların tedavisinde yarılanma ömrü uzun olan BD'ler tercih edilmektedir (11,12).

Olgumuz ilacı toplam 3 yıldır, son bir yıldır 80 mg/gün dozunda, kullanmakta iken nöbet gelişmiştir. Daha önce literatürde bu dozda ilacı kullanırken nöbet geçiren olgu bildirilmemiştir. Olgumuz da gelişen nöbet hakkında yapılabilecek yorum akşam dozunu geciktirdiği ve dolayısıyla çekilme sendromu yaşadığıdır. Zolpidem kullanımı ile ilgili diğer çekilme bulguları ise; psikomotor ajitasyon, anksiyete, yüzde kızarma, halsizlik, jeneralize tremor, yorgunluk ve iritabilitedir (13). Ayrıca bir diğer ilginç durumda zolpidem kullanımı ile ilişkili ortaya çıkan hastalıklarda bildirilen olguların büyük kısmının kadın oluşudur. Aksine bizim bu bildirimizdeki olgu erkektir. Zolpidem'in yatalak kadın hastalarda yatalak erkek hastalara göre 4 kat fazla reçete edildiği bildirilmiştir. Bu olguların büyük bir kısmında takiben (muhtemelen kötüye kullanım sonucu) delir-

yum geliştiği saptanmıştır (14). Bu bilgi kadınlarda yan etkilerin fazla olmasının bir göstergesi olabilir. Ayrıca aynı doz zolpidem kullanımı ile kadın olgularda erkek olgulara göre %50 daha fazla plazma zolpidem seviyesi saptanması yan etkiler açısından dikkat çekici bir bilgidir (15).

Sedatif-hipnotik-anksiyolitiklere bağımlılık yetersiz doz antidepresan kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Hastalar genelde tedavi edilmemiş semptomlarının giderilmesinde o an için iç sıkıntılarını geçiren sedatif, anksiyolitik ilaçlarını bırakamamakta ve bir müddet sonra tolerans gelişmekte ve doz artırılmaktadır (16). Hastamız da 4 yıl önce başlamış olduğu bir antidepresanı 2. yıl sonunda psikiyatr kontrolü dışında sonlandırmış ve tedavinin 1.yılında anksiyetesini ve gece uykusuzluğunu gidermek amacıyla başladığı zolpidem dozunu ise giderek artırmış ve uygunsuz dozlarda kullanmaya başlamıştır. Zolpidem için, her ne kadar terapötik dozlarda (5-20 mg) tolerans gelişmediği bilinse de diğer BD türevleri gibi uzun süre tedavide tolerans ve bağımlılık potansiyelinin olduğu kabul edilir (2,3).

Yan etkilerinin tartışılmasında diğer önemli bir faktör ise ilaç-ilacı etkileşimleridir. Zolpidem karaciğerde CYP-2D6 aracılığıyla metabolize edilen bir ilaçtır (1,2). Bizim olgumuz hipertansiyon tedavisi için ACE inhibitörü (lisinopril) kullanmaktaydı. Lisinopril metabolize olmayan ve değişmeden idrar yoluyla atılan bir antihipertansif ilaçtır. Psikotrop ilaçlarla belirgin bir etkileşimi bildirilmemiştir (17,18). Sadece lityum tuzları ile kullanımı lityum intoksikasyonuna yol açabilmektedir (19). Lisinopril kullanımı ile nöbet gelişen bir olguda şiddetli hiponatremi saptanmıştır (20). Özellikle sistemik hastalığı olan ve yaşlı olgularda lisinopril kullanımı esnasında serum elektrolitleri yakından takip edilmelidir. Bu olgularda nörolojik ve kardiyolojik problemler açısından hiponatremi ve hiperkalemi gelişme riski bulunmaktadır (21,22). Bizim olgumuzda ise başvuru anında serum elektrolitleri normal sınırlardaydı.

Zolpidem ile yüksek doz kullanma (160 ve 400 mg/gün) ve ani kesilme sonrası nöbet gelişimi bildirilmiştir. Ancak bu olguda izlendiği üzere çok yüksek olmayan dozlarda da (80 mg/gün) ilaç kullanılırken nöbet görülebilir. Uzun süre kullanımda, sadece doz alımının geciktirildiği durumlarda dahi olgularda nöbet gelişebileceği bu yazının vurgulamak istediği bir diğer önemli noktadır. Bu tip olgularda zolpidemin artırılma-

sında BD'ler başarıyla kullanılmaktadır.

Sonuç olarak hem BD hem de BD dışı hipnotiklerin organik olmayan uykusuzluğun tedavisinde kısa süreli

ve düşük dozlarda kullanımlarının uygun olduğu ve klinisyenlerin bu konuda daha özenli bir yaklaşımla davranması gerektiği söylenebilir.

Kaynaklar:

1. Yüksel N. Psikofarmakoloji. 2. Baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003:333-375.
2. Ballenger JC. Benzodiazepine receptor agonists and antagonist. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry. Kaplan HI, Sadock BJ (editors). 7th ed., Baltimore: Williams&Wilkins; 2000:2317-2324.
3. Aragona M. Abuse, dependence and epileptic seizures after withdrawal: review and case report. Clin Neuropharmacol 2000; 23: 281-283.
4. Cubala W, Landowski J. Seizure following sudden zolpidem withdrawal. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007;31:539-540.
5. Roth T, Roehrs T, Vogel G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. Sleep 1995; 18: 246-251.
6. Danacı AE, Şen FS, Aydemir Ö, İçelli İ. Depresif bozukluk tanılı hastalarda benzodiazepin kullanımı. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:16-20.
7. Tsai MJ, Tsai YH, Huang YB. Compulsive activity and anterograde amnesia after zolpidem use. Clin Toxicol; 2007; 45: 179-181.
8. Yang W, Dollear M, Muthukrishnan SR. One rare side effect of zolpidem-sleepwalking: case report. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86:1265-1266.
9. Morgenthaler TI, Silber MH. Amnesic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. Sleep Med 2002;3: 323-327.
10. Sirpa AT, Ondria CG. Seizures associated with venlafaxine, methylphenidate and zolpidem. Psychosomatics 2003; 44:262-264.
11. Tripodianakis J, Potagas C, Papageorgiou P, Lazaridou M, Matikas N. Zolpidem-related epileptic seizures: a case report. Eur Psychiatry 2003;18:140-141.
12. Cavallaro R, Regazzetti MG, Covelli G, Smeraldi E. Tolerance and withdrawal with zolpidem. Lancet 1993; 342: 374-375.
13. Madrak LN, Rosenberg M. Zolpidem Abuse. Am J Psychiatry 2001; 158:1330-1331.
14. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older people. J Am Geriatr Soc 2001;49:1685-1690.
15. Markowitz JS, Brewerton TD. Zolpidem-induced psychosis. Ann Clin Psychiatry 1996;8:89-91.
16. Craulo DA, Sarid-Segal O. Sedatif hipnotik ve anksiyolitiklerle ilişkili bozukluklar. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry Sekizinci baskı. Aydın H, Bozkurt A (Çeviri Editörleri). Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1300-1317.
17. Nayak V, Patil PA. Antidepressant activity of fosinopril, ramipril and losartan, but not of lisinopril in depressive paradigms of albino rats and mice. Indian J Exp Biol 2008; 46: 180-184.
18. Darcourt G, Pringuey D, Salliere D, Lavoisy J. The safety and tolerability of Zolpidem. J Psychopharmacol 1999; 13: 81-93.
19. Baldwin CM, Safferman AZ. A case of lisinopril-induced lithium toxicity. DICP 1990; 24: 946-947.
20. Subramanian D, Ayus JC. Case report: severe symptomatic hyponatremia associated with lisinopril therapy. Am J Med Sci 1992;303:177-179.
21. Shaikh ZH, Taylor HC, Maroo PV, Llerena LA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with lisinopril. Ann Pharmacother 2000; 34: 176-179.
22. Izzedine H, Fardet L, Launay-Vacher V, Dorent R, Petitclerc T. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 503-507.