MONIKA MARCINKOWSKA

Katedra Chemii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
Medyczna 9, 30-688 Kraków
E-mail: monika.marcinkowska@uj.edu.pl

STARY LEK NASENNY I JEGO SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA W SCHORZENIACH O PODŁOŻU NEUROLOGICZNYM*

WSTĘP

W latach 80. XX w. francuskie koncerny farmaceutyczne opracowały nowe leki nasenne, tzw. „Leki Z”: zaleplon, zolpidem i zopiklon (TERZANO i współaut. 2003). Powstały one z myślą o alternatywie dla ówczesnie stosowanych leków z grupy benzodiazepin, które w latach 60-70. XX w. całkowicie zdominowały farmakoterapię zaburzeń snu. Warto dodać, iż w latach 70. pochodna benzodiazepiny – diazepam, uzyskał status leku najlepiej sprzedającego się, a zyski ze sprzedaży sięgały milion dolarów rocznie (CALCATERRA i BARROW 2014). W tamtych czasach powoli rosła świadomość zarówno klinicystów, jak i samych pacjentów odnośnie działań niepożądanych oraz ryzyka związanego z terapią benzodiazepinami. Pacjenci zgłaszali nadmierną senność w ciągu dnia, pogorszenie funkcji poznawczych, a także rozwój tolerancji i uzależnienia (JAMROŹY i współaut. 2009). Stało się to główną przyczyną rozpoczęcia intensywnych prac badawczych mających na celu opracowanie nowych leków, które stanowiłyby subtelną alternatywę dla benzodiazepin. W tym celu badacze z francuskich firm farmaceutycznych postanowili zastąpić klasyczny pierścień benzodiazepiny innymi ugrupowaniami heterocyklicznymi: pirolo[3,4-b]pirazyny, imidazo[1,2-a]pirydyny oraz pirazolo[1,5-a]pirymidyny (Ryc. 1), w nadziei, iż taka zamiana pozwoli zachować powinowactwo do głównego celu biologicznego, czyli receptora kwasu γ -aminomasłowego typu A (GABA-A), a nowe struktury będą

cechować się zmniejszonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (TERZANO i współaut. 2003). W ten sposób na przełomie lat 80. i 90. XX w., na rynku farmaceutycznym pojawiły się nowe leki nasenne o strukturze „niebenzodiazepinowej”: zopiklon (1985, Rhone – Poulenc S.A., pochodna pirolo[3,4-b]pirazyny; COTREL i współaut. 1972), zolpidem (1987, Synthelabo, pochodna imidazo[1,2-a]pirydyny; KAPLAN i GEORGE 1983) oraz zaleplon (1999, King Pharmaceuticals, pochodna pirazolo[1,5-a]pirymidyny; DUSZA i współaut. 1985).

Z pośród trzech „leków Z” najczęściej przepisywanym lekiem nasennym jest zolpidem, między innymi dlatego, że wykazuje specyficzne właściwości farmakologiczne. Zolpidem stosunkowo szybko indukuje sen, a z uwagi na jego krótki okres półtrwania wynoszący ok 2-3h u ludzi, nie wpływa na aktywność pacjentów w ciągu dnia (ARBILLA i współaut. 1985). Większość pacjentów raportuje dobre samopoczucie, bez upośledzenia funkcji poznawczych i uczucia tzw. „kaca następnego dnia”, który jest związany ze stosowaniem leków z grupy benzodiazepin.

Mechanizm działania zolpidemu opiera się na pozytywnej allosterycznej modulacji receptora GABA-A, czyli nasileniu efektu endogennego agonisty kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Z kolei receptor GABA-A jest białkiem składającym się z 5 podjednostek: dwóch α ($\alpha 1-6$), dwóch β (1-3) i jednej γ (1-3) lub δ , które tworzą kanał jonowy przepuszczalny selektywnie dla jo-

Słowa kluczowe: zolpidem, udar niedokrwienny, choroba Parkinsona, transmisja GABA-ergiczna

*Praca powstała dzięki wsparciu finansowemu Narodowego Centrum Nauki – grant nr 2018/30/E/NZ7/00247

Rys 1. Struktury chemiczne leków Z

nów chlorkowych (SIGEL i STEINMANN 2012). Zolpidem, jako ligand allosteryczny, łączy się z receptorem GABA-A w innym miejscu niż naturalny agonista GABA i sam nie wywiera efektu farmakologicznego. Do wystąpienia efektu farmakologicznego w przypadku modulatorów receptora GABA-A niezbędna jest obecność endogennego agonisty: GABA. Tak zaktywowany receptor GABA-A powoduje otwarcie się kanału jonowego i nasilenie przepływu jonów chlorkowych do wnętrza komórki, co powoduje hiperpolaryzację błony i w efekcie wywołuje potencjał hamujący (ARBILLA i współaut. 1985). W przeciwieństwie do zolpiklonu i zaleplonu, zolpidem łączy się preferencyjnie z subpopulacją receptorów GABA-A zawierających z podjednostki α_1 , podczas gdy jego powinowactwo do pozostałych podjednostek α_2, α_3 jest 10 krotnie niższe, nie wiąże się z receptorami GABA_A zawierającymi podjednostkę α_5 (SANNI i współaut. 2002). Taki profil aktywności powoduje, iż zolpidem wywiera głównie działanie nasenne w dawkach terapeutycznych.

Z uwagi na pozytywny efekt terapeutyczny, zolpidem szybko zyskał status leku najlepiej sprzedającego się w USA i Europie, a liczba sprzedanych opakowań rosła progresywnie od momentu pierwszej rejestracji w Europie i USA. Według raportu Europejskiej Agencji Leków (z ang. European Medicines Agency, EMA) w 2012 r. odnotowano około 1 miliona zaordynowanych recept na zolpidem we Francji i Wielkiej Brytanii (EMA 2013). W USA, Amerykańska Agencja Żywności i Leków (z ang. Food and Drug Administration, FDA) w 2011 r. zarejestrowała ponad 39 milionów recept na zolpidem (HARWARD i współaut. 2015). Te wysokie liczby pokazują, jak dużym problemem jest bezsenność, która jednak funkcjonuje nie tylko jako pojedyncze schorzenie, ale towarzyszy pacjentom z różnymi chorobami współistniejącymi,

takimi jak: choroba Parkinsona, zaburzenia o podłożu neurologicznym czy choroby psychiczne. Na początku 2000 r. w literaturze medycznej odnotowano kilka zadziwiających przypadków dotyczących niespotykanych właściwości farmakologicznych zolpidemu.

EFEKTY ZOLPIDEMU U PACJENTÓW Z CHOROBA PAKINSONA

Choroba Parkinsona to schorzenie neurodegeneracyjne charakteryzujące się powolnym zanikiem neuronów dopaminergicznych w rejonach mózgu, kontrolujących ruchy mimowolne, co powoduje upośledzenie motoryki pacjenta. W początkowym stadium choroby chorzy zaczynają odczuwać okresowe drżenie rąk, spowolnienie ruchów czy sztywność mięśni. Wraz z progresją choroby zaburzenia stają się bardziej wyraźne, przyjmując postać znaczących ograniczeń ruchowych utrudniających codzienne funkcjonowanie, pojawiają się zaburzenia postawy oraz charakterystyczny asymetryczny chód (JANKOVIC 2008). Leczenie farmakologiczne ma charakter objawowy i polega na zwiększonej podaży lewodopy (L-DOPY), która w mózgu jest przekształcana do dopaminy. W terapii parkinsonizmu L-DOPA podawana jest w dużych dawkach w postaci preparatów łączonych z inhibitorami obwodowej dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów (karbidopa, benserazyd). L-DOPA jest uważana za złoty standard, jednak charakterystyczną cechą terapii tym lekiem jest to, że z czasem odpowiedź na terapię wyczerpuje się, a dawki trzeba zwiększać. L-DOPA może wchłaniać się wolniej, działać krócej, co powoduje charakterystyczne przerwy w dobrym funkcjonowaniu chorych (tzw. fazy off) i dyskinezy (SHIF i KEMPSTER 1994). W późnym stadium choroby, leczenie farmakologiczne jest mało skuteczne, dochodzi do znacznego

osłabienia motorycznego, a objawy są najbardziej wyniszczające i najgorzej kontrolowane przez leki.

W 1997 r. DANIELE i współaut. opisali przypadek pacjentki w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, której, ze względu na współistniejącą bezsenność, do terapii włączono zolpidem. Paradoksalnie, 30 min po podaniu pierwszej dawki zolpidemu (10 mg) w celu indukcji snu, u pacjentki nie zaobserwowano senności, lecz ustąpienie objawów parkinsonowskich (akinezji, sztywności i drżenia spoczynkowego). Efekt zolpidemu utrzymywał się przez około 3 godz., co ściśle koresponduje z właściwościami farmakokinetycznymi zolpidemu i jego krótkim okresem półtrwania (VON MOLTKE i współaut. 1999). Od tej pory zolpidem włączono pacjentce do terapii przeciwparkinsonowskiej, podając jedną tabletkę 10 mg cztery razy dziennie. Podczas 5-letniego okresu terapii zolpidemem, u pacjentki nie zanotowano żadnych działań niepożądanych. Kiedy zolpidem zastąpiono jednorazowo innymi lekami nasennymi: triazolamem czy zopiklonem, nie zaobserwowano żadnej poprawy funkcji motorycznych; leki te nie wykazywały efektu przeciwparkinsonowskiego.

Te korzystne efekty terapeutyczne zaobserwowane u pojedynczej osoby, zainspirowały autorów doniesienia do przeprowadzenia pilotażowego badania klinicznego, w którym badano skuteczność zolpidemu w redukowaniu objawów parkinsonizmu (DANIELE i współaut. 1997). Do badania zrekrutowano 10 chorych z chorobą Parkinsona, wszystkie leki przeciwparkinsonowskie, które pacjenci przyjmowali odstawiono na czas badania. W celu weryfikacji skuteczności zolpidemu, wykorzystano ujednoliconą skalę oceny choroby Parkinsona (z ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), która posłużyła do oceny funkcji motorycznych pacjentów przed podaniem leku (poziom wyjściowy; ang. base line) i 1 godz. po podaniu. Autorzy badania zaobserwowali, iż zolpidem spowodował istotną klinicznie poprawę funkcji motorycznych 1 godz. po podaniu, w porównaniu do poziomu wyjściowego. Największą skuteczność zaobserwowano wśród pacjentów będących w zaawansowanym stadium choroby. Efekt zolpidemu utrzymywał się przez 3h, co jest związane z jego właściwościami farmakokinetycznymi. Pojedyncza dawka 10 mg zolpidemu nie indukowała dyskinez u żadnego pacjenta, nawet u tych pacjentów, u których występowały już dyskinezy wywołane terapią lewodopą. Jedynym działaniem niepożądanym jakie odnotowano była senność, która wystąpiła u 4 spośród 10 pacjentów. Co ciekawe, efekt senności nie wystąpił u pacjentów w zaawansowanym

stadium choroby. Autorzy zasugerowali konieczność przeprowadzenia dalszych badań, uwzględniając niższe dawki zolpidemu, celem określenia efektu przeciwparkinsonowskiego oraz wystąpienia potencjalnej senności (DANIELE i współaut. 1997).

W 2000 r. RUZICKA i współaut. opisali przypadek kliniczny 45-letniej pacjentki, u której zdiagnozowano chorobę Parkinsona po raz pierwszy w 1987 r. W 1997 r. pojawiły się u niej fluktuacje motoryczne wywołane jednoczesnym podawaniem lewodopy. Ze względu na współtowarzyszącą bezsenność, pacjentka otrzymała zolpidem. Przez przypadek pacjentka zaobserwowała poprawę objawów motorycznych, a dyskinezy były mniej nasilone po podaniu 2,5 mg lub 5 mg zolpidemu. Ze względu na zadziwiający efekt terapeutyczny, zolpidem włączono na stałe to terapii, w dawce 5 mg podawanej 6 razy dziennie przez okres 3 lat. Co ciekawe, pacjentka nie odczuwała efektu senności w ciągu dnia przy dawce 5 mg, a podczas 3 letniego okresu terapii nie pojawiły się żadne działania niepożądane, nie rozwinęło się zjawisko tolerancji i dawkę 5 mg utrzymano w trakcie całego okresu terapii.

Podobne przypadki kliniczne zostały opisane przez innych autorów. Dotyczyły pojedynczych pacjentów, a także pilotażowych badań klinicznych z udziałem 10 pacjentów, u których zaobserwowano wyraźną poprawę funkcji motorycznych (DANIELE i współaut. 2016). Raporty dotyczyły mniejszych dawek, tj. 5 mg, po których zaobserwowano istotną kliniczną poprawę funkcji motorycznych bez współtowarzyszącej senności w ciągu dnia.

Powyższe obserwacje zainspirowały badaczy z Uniwersytetu z Aston (Wielka Brytania), którzy w 2018 r. zainicjowali II fazę badań klinicznych (numer badania klinicznego na stronie: [ClinicalTrials.gov: NCT03621046](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03621046)). Celem badania była weryfikacja efektu terapeutycznego zolpidemu podawanego w niskich dawkach (5 mg) chorym, u których zdiagnozowano chorobę Parkinsona co najmniej 5 lat temu. Ocena funkcji motorycznych pacjentów została przeprowadzona 1 godz. po podaniu za pomocą ujednoliconej skali oceny choroby Parkinsona (UPDRS), w porównaniu z poziomem wyjściowym (ang. base line). Oceniono również ewentualne reakcje niepożądane. Badanie zostało zakończone w marcu 2020, a wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

Autorzy obserwacji klinicznych zasugerowali mechanizm działania, który częściowo został potwierdzony za pomocą modeli zwierzęcych (DANIELE i współaut. 2016, ASSINI i ABERCROMBIE 2018). U zdrowego człowieka istnieje pewna równowaga pomiędzy neurotransmisją dopaminergiczną i GABA-ergiczną

Ryc. 2. Układ struktur kontrolujących ruchy mimowolne u A: zdrowej osoby, B: osoby z chorobą Parkinsona.

Cortex cerebri: kora mózgu; *Thalamus*: wzgórze; *Putamen*: skorupa; *GPe*: *Globus pallidus*; *Externus*: gałka biała zewnętrzna; *GPi*: *Globus pallidus internus*, gałka biała wewnętrzna; *Nucleus subthalamicus*: jądro niskowzgórzowe; *Substantia nigra*: istota czarna. Opis w tekście.

a aktywnością struktur mózgu kontrolujących ruchy mimowolne, które funkcjonują na zasadzie sieci wzajemnych połączeń (Ryc. 2A). W chorobie Parkinsona obserwujemy degenerację neuronów dopaminergicznych tworzących szlaki nigrostriatalne, co w efekcie zaburza funkcjonowanie odpowiednich struktur i połączeń kontrolujących ruchy mimowolne; między innymi obserwuje się nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu GABAergicznego (Ryc. 2B). Śmierć neuronów dopaminergicznych indukuje mechanizmy kompensacyjne, które mają przeciwdziałać powstałemu ubytkowi tak, aby zapewnić stabilność całego systemu. Prace na zwierzętach wykazały, iż po uszkodzeniu części zbitnej istoty czarnej (łac. *substantia nigra pars compacta*) lub jąder prążkowania, zmniejsza się aktywność neuronów GABA-ergicznym w gałce białej (łac. *globus pallidus*) i jądrze niskowzgórzowym (łac. *nucleus subthalamicus*). Zmiany te indukują kompensacyjny wzrost wrażliwości i gęstości receptorów $\alpha 1$ -GABA-A w tych strukturach. Zolpidem, łącząc się z selektywnie z receptorem $\alpha 1$ -GABA-A, powoduje nasilenie transmisji GABA-ergicznym w wymienionych strukturach, wyrównując zaburzoną neurotransmisję, co skutkuje natychmiastową poprawą funkcji motorycznych (DANIELE i współaut. 2016).

Powyższe obserwacje pozwoliły również częściowo wytłumaczyć paradoksalny efekt „ożywienia”, przejawiający się szybką poprawą funkcji motorycznych, zamiast sennałości u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. U tej części pacjentów prawdopodobnie dochodzi do nasilonej up-regulacji

GABA-ergicznym i związanym z tym wzrostem gęstości i wrażliwości receptorów $\alpha 1$ -GABA-A w odpowiednich strukturach (jądrze niskowzgórzowym, gałce białej wewnętrznej i istocie czarnej siatkowatej) (Ryc. 2B). Dlatego u pacjentów z chorobą Parkinsona zolpidem wiąże się preferencyjnie w tych strukturach, co powoduje wyrównanie zaburzonej neurotransmisji i poprawę funkcji motorycznych. U zdrowego człowieka nie obserwujemy tych zmian patologicznych, dlatego zolpidem wiąże się preferencyjnie z receptorami $\alpha 1$ -GABA-A w innych strukturach mózgu, wywołując działanie nasenne. U pacjentów z chorobą Parkinsona działanie nasenne występuje w dużo wyższych dawkach (jednorazowo 20-30 mg) (DANIELE i współaut. 2016).

WPLYW ZOLPIDEMU NA POPRAWĘ FUNKCJI POZNAWCZYCH I MOTORYCZNYCH U PACJENTÓW PO PRZEBYTYM UDARZE MÓZGU

W 2016 r. z grupą badawczą Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego skontaktowała się kobieta informując, iż zaobserwowała u swojego męża zadziwiającą poprawę objawów neurologicznych będących skutkiem niedotlenienia mózgu. W 2004 r., po incydencie określanym jako „balet serca” (franc. *torsade de pointes*) i długiej reanimacji, u męża doszło do niedotlenienia mózgu, w skutek czego zaobserwowano ubytki w płatach czołowych i skroniowych mózgu. Pacjent przebywał w stanie wegetatywnym, po kilku próbach leczenia odzyskał przytomność. Obec-

nie stan pacjenta jest stabilny, pacjent chodzi i je samodzielnie, zgłasza potrzeby, ale mowa jest bardzo niewyraźna, pacjent cierpi na deficyty pamięci krótkotrwałej. Wyraźnie objawia się u niego stan apatii poudarowej, charakteryzujący się zmniejszoną aktywnością, ogólnym spowolnieniem i biernością. Po podaniu 5 mg zolpidemu pacjent ożywia się, dyskutuje, mowa staje się płynna, chętniej współpracuje z personelem medycznym.

Podobny przypadek opisała AUTRET i współaut. (2013) u 44-letniego pacjenta, który cierpiał na zespół apatii poudarowej po przebytych udarach niedokrwiennymi. Pacjent poruszał się tylko w asyście personelu medycznego i cierpiał na niedowład lewej kończyny górnej. Po podaniu 10 mg zolpidemu zespół apatii poudarowej cofał się, zaobserwowano również poprawę motoryki pacjenta. W celu potwierdzenia efektu terapeutycznego autorzy tego przypadku postanowili przeprowadzić podwójnie zaślepioną, kontrolowaną *placebo* próbę kliniczną. Pacjent losowo otrzymywał zolpidem (jednorazowo 10 mg) lub *placebo*. Klinicysta nie wiedząc co otrzymuje pacjent, dokonywał oceny jego stanu za pomocą specjalnej skali oceny zespołu apatii (ang. apathy inventory) oraz skali oceny neuropsychologicznej (ang. behavioural assessment of dysexecutive syndrome). Wyniki analizy jasno wskazały, iż jednorazowe podanie 10 mg zolpidemu spowodowało radykalną poprawę funkcji poznawczych, behawioralnych oraz cofanie się zespołu apatii poudarowej, w porównaniu do *placebo*. Nie zanotowano u pacjenta senności ani innego działania niepożądanego. Efekt zolpidemu był przejściowy, pojawiał się 30 min po podaniu i utrzymywał się przez 3 godz. Klinicyści wskazali również, że wcześniejsze próby leczenia apatii poudarowej za pomocą leków przeciwdepresyjnych u tego pacjenta były nieskuteczne (AUTRET i współaut. 2013).

Na przestrzeni ostatnich 15 lat przedstawiono 14 podobnych, pojedynczych raportów klinicznych, w których opisano poprawę funkcji poznawczych u pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennymi mózgu czy niedotlenieniu mózgu wskutek urazów lub zatrzymania krążenia (SUTTON i CLAUS 2017). Pojedyncze raporty opisywały zazwyczaj poprawę funkcji motorycznych, odzyskiwanie funkcji mowy, zwiększoną komunikację pacjenta czy cofanie się zespołu apatii poudarowej. Pojawiły się również pilotażowe badania kliniczne obejmujące małe grupy pacjentów (3 i 12), u których zaobserwowano poprawę funkcji motorycznych i behawioralnych po jednorazowym podaniu zolpidemu (NYAKALE i współaut. 2010). Ponieważ badania te obejmowały małe grupy pacjentów, z różnymi typami schorzeń: udary, uszkodze-

nia, niedotlenienie spowodowane zatrzymaniem krążenia, autorzy doniesień zasugerowali konieczność przeprowadzenia dalszych badań klinicznych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych, z udziałem większej liczby pacjentów.

Oczywistą konsekwencją tych obserwacji klinicznych były próby wyjaśnienia mechanizmu działania zolpidemu. Do tej pory ukazały się dwie prace eksperymentalne (CLARKSON i współaut. 2010, HIU i współaut. 2016), które próbowały tłumaczyć wpływ zolpidemu na regresję objawów neurologicznych udaru. Badania te wskazały istotną rolę zaburzonej transmisji GABA-ergicznej w tzw. strefie penumbry, która bezpośrednio otacza rejon martwicy. Udar niedokrwienny mózgu powstaje w wyniku zablokowania przepływu krwi w naczyniu mózgowym. W wyniku niedotlenienia powstaje miejscowa martwica, a tkanka otaczająca ten obszar to tzw. „rejon penumby”, w którym przepływ krwi jest ograniczony. Podczas ostrej fazy udaru, w rejonie penumbry krew docierała w ograniczonej ilości, co spowodowało uruchomienie kaskady procesów patologicznych, obejmujących rozległe zmiany biochemiczne, procesy zapalne, apoptozę, jak również nadmierną aktywację tonicznego prądu GABA-ergicznego. W warunkach fizjologicznych istnieje pewna równowaga pomiędzy synaptyczną transmisją GABA-ergiczną przekazywaną przez tzw. synaptyczne receptory GABA-A a toniczną transmisją GABA-ergiczną, która powstaje w wyniku pobudzenia receptorów ekstrasynaptycznych GABA-A (Ryc. 3A). Receptory synaptyczne zlokalizowane są wewnątrz synapsy na błonie postsynaptycznej i zbudowane są z podjednostek: $\alpha 1-3\beta 2-3\gamma 1-3$. W wyniku aktywacji receptorów synaptycznych powstaje tzw. transmisja synaptyczna (fazowa), która zachodzi bardzo szybko i następuje w wyniku krótkotrwałego nagromadzenia się dużej ilości GABA w szczelinie synaptycznej. Dlatego transmisję synaptyczną możemy porównać do serii krótkich „eksplozji, wybuchów” transmisji GABA-ergicznej. Receptory ekstrasynaptyczne są zlokalizowane poza obrębem synapsy i składają się głównie z podjednostek $\alpha 4-6\beta 1-3\gamma 2$ i $\alpha 4-6\beta 1-3\delta$ (BRICKLEY i MODY 2012). Receptory ekstrasynaptyczne doświadczają stałej i długotrwałej ekspozycji na stosunkowo niskie, ale stałe stężenia GABA, który wydestkuje się z szczeliny synaptycznej. Aktywacja receptorów ekstrasynaptycznych uruchamia transmisję toniczną, która występuje spontanicznie i ma charakter powolny. W warunkach fizjologicznych natężenie prądu tonicznego jest regulowane przez wychwyt zwrotny GABA przez transportery dla GABA

Ryc. 3A. Synaptyczna transmisja GABA-ergiczna (w której pośredniczą receptory synaptyczne $\alpha 1-3 \beta 1-3 \gamma 1-3$ GABA-A, zlokalizowane wewnątrz synapsy) oraz toniczna transmisja GABA-ergiczna (przekazywana przez receptory ekstrasynaptyczne $\alpha 4-6 \beta 1-3 \gamma 1-3$ oraz $\alpha 4-6 \beta 1-3 \delta$ GABA-A). B. W wyniku udaru dochodzi do dysfunkcji transporterów GAT, co skutkuje wzmożoną transmisją GABA-ergiczną. C. Zolpidem łączy się selektywnie z podjednostką $\alpha 1$ GABA-A receptorów synaptycznych i nasila transmisję synaptyczną, co koreluje z poprawą funkcji motorycznych.

(GAT 2/3) zlokalizowane na powierzchni astrocytów (Ryc. 3B).

W skutek udaru, w rejonie penumbry dochodzi do dysfunkcji transporterów GAT. W efekcie nadmiar GABA, który nie został wychwycony przez transportery astrocytalne, zaczyna nadmiernie pobudzać ekstrasynaptyczne receptory GABA-A, co powoduje nasilenie tonicznej transmisji GABA-ergicznej (CLARKSON i współaut. 2010). W przypadku udaru mózgu, nasilona toniczna transmisja GABA-ergiczna koreluje z nasileniem deficytów neurologicznych.

Podobnie jak w przypadku choroby Parkinsona, prace eksperymentalne prowadzone w zwierzęcym modelu udaru mózgu wykazały, iż w rejonie penumbry zaobserwowano zwiększony poziom ekspresji receptorów $\alpha 1$ -GABA-A (HUI i współaut. 2016). Dlatego zolpidem, jako selektywny ligand, łączy się z receptorem $\alpha 1$ -GABA-A, nasila fazową sy-

gnalizację GABA, która bezpośrednio koreluje z poprawą funkcji motorycznych u zwierząt doświadczalnych (Ryc. 3C). Autorzy tych prac eksperymentalnych wskazali receptor $\alpha 1$ -GABA-A jako obiecujący cel terapeutyczny dla opracowania nowej generacji leków, które mogłyby poprawiać rekonwalescencję po udarze niedokrwiennym mózgu.

OPIS PRZYPADKÓW WYBUDZEŃ ZE STANU WEGETATYWNEGO PO JEDNORAZOWYM PODANIU ZOLPIDEMU

W 2000 r. CLAUSS i współaut. opisał przypadek 30-letniego wówczas pacjenta, który przebywał w stanie wegetatywnym na skutek wypadku samochodowego. Pewnego wieczoru podano mu zolpidem (10 mg), ponieważ pacjent wykazywał oznaki niepokoju i szarpał się w łóżku. Ku zdumieniu obser-

wujących, po 20 minutach pacjent odzyskał przytomność. Efekt zolpidemu był przejściowy, ponieważ okres aktywności pacjenta utrzymywał się przez 3-4 godz., po czym znowu pozostał on w stanie wegetatywnym. Badania technikami tomograficznymi (ang. single-photon emission computed tomography, SPECT) wykonane u tego pacjenta po podaniu zolpidemu uwidoczniły wyraźną, wzmożoną aktywność obszarów, które były hipoaktywne przed podaniem zolpidemu oraz zwiększoną aktywność obszarów korowych mózgu. Ten niezwykle przypadek zainspirował innych badaczy do podjęcia próby podania zolpidemu innym pacjentom, którzy znajdowali się w stanie wegetatywnym. W 2009 r. WHYTE i MYERS opisali swoje doświadczenia z badania klinicznego, gdzie oceniano efekty zolpidemu (10 mg podanego dojelitowo) u 18 pacjentów, którzy znajdowali się w stanie wegetatywnym. Wśród całej grupy, jeden pacjent zareagował pozytywnie na terapię zolpidemem i odzyskał świadomość. Kolejna grupa badawcza opisała wyniki badania SPECT u pacjentów znajdujących się w stanie wegetatywnym (Du i współaut. 2014). Godzinę po podaniu 10 mg zolpidemu przez sondę nosowo-żołądkową wykazano wzmożoną perfuzję mózgową oraz zwiększoną aktywność metaboliczną w uszkodzonych obszarach mózgu, ale pacjenci nie odzyskali świadomości. Niemniej jednak autorzy tego badania zasugerowali, iż zolpidem może służyć do stopniowego zwiększania aktywności mózgu u pacjentów znajdujących się w stanie wegetatywnym, u których aktywność mózgu jest wyjściowo na niskim poziomie. W 2014 r. CALABRO i współaut. opisali udany przypadek odzyskania przytomności u pacjentki, której podano zolpidem. Początkowo podano niskie dawki 5 mg, bez widocznej poprawy. Dopiero, kiedy dawkę zolpidemu zwiększono do 30 mg, pacjentka odzyskała pełną świadomość. Autorzy powyższych obserwacji wskazywali na konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych obejmujących szersze grupy chorych, które pozwoliłyby wskazać grupę pacjentów, u których zolpidem mógłby być skuteczny. Do tej pory nie udało się jednoznacznie ustalić mechanizmu działania odpowiedzialnego za efekt odzyskiwania świadomości przez pacjentów. Niektórzy autorzy wiążą tą aktywność z wyrównaniem zaburzonej równowagi pomiędzy transmisją GABA-ergiczną a glutaminianergiczną, ale hipoteza ta nie została potwierdzona w pracach eksperymentalnych (CLAUSS 2010).

PODSUMOWANIE

Podsumowując, liczne raporty kliniczne wykazały, iż zolpidem przejściowo poprawia zaburzenia neurologiczne, będące

wynikiem udaru mózgu lub niedotlenienia, oraz poprawia motorykę pacjentów głównie w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona. Pojawiły się również doniesienia dotyczące odzyskania stanu świadomości u pacjentów w stanie wegetatywnym po jednorazowym podaniu zolpidemu. Zaobserwowane efekty były przejściowe i utrzymywały się przez 3-4 godz., co jest związane z właściwościami farmakokinetycznymi zolpidemu. Dlatego liczni autorzy podkreślają konieczność opracowania nowych formułacji zolpidemu (np. powolnego uwalniania niskich dawek), które mogłyby być szczególnie pomocne w poprawie zaburzeń neurologicznych. Klinicyści podkreślają również konieczność przeprowadzenia szerszych badań klinicznych, które pozwoliłyby ocenić skuteczność i określić ewentualne działania niepożądane. Obecnie brakuje danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania zolpidemu u subpopulacji pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi. U pewnej grupy chorych terapia zolpidemem jest przeciwwskazana. Do tej grupy należą pacjenci, u których występuje obturacyjny bezdech senny, ponieważ zolpidem, podobnie jak inne leki GABA-ergiczne, może nasilać bezdech, powodować hipowentylację, niedotlenienie, co w efekcie może zwiększać ryzyko wystąpienia kolejnego udaru mózgu (HUANG i współaut. 2013). Niemniej jednak liczne dane kliniczne sugerują obiecujący potencjał terapeutyczny zolpidemu, a także innych cząsteczek działających w oparciu o selektywną modulację receptora $\alpha 1$ -GABA-A, w rekonwalescencji po udarze niedokrwinnym mózgu. Szereg efektów klinicznych obserwowanych po podaniu zolpidemu pozostaje jeszcze niewyjaśnionych, co przemawia za potrzebą prowadzenia badań o różnej specyfikacji i dalszego rozwijania tego nurtu badawczego.

Streszczenie

Zolpidem to lek nasenny o budowie niebenzodiazepinowej, który został wprowadzony do praktyki klinicznej na przełomie lat 80. i 90. XX w. W ciągu ostatniej dekady wzbudził szerokie zainteresowanie po opisanu kilku przypadków klinicznych, dokumentujących regresję neurologicznych objawów udaru, przywracania sprawności motorycznej u pacjentów z chorobą Parkinsona czy przypadki wybudzenia ze stanu wegetatywnego. Niniejsza praca opisuje efekty kliniczne zaobserwowane u pojedynczych pacjentów oraz przedstawia efekty zolpidemu ocenione w pilotażowych badaniach klinicznych z udziałem małej grupy chorych. Dotychczasowe obserwacje wskazują na obiecujący potencjał terapeutyczny zolpidemu w badaniach klinicznych u subpopulacji chorych cierpiących na różnorodne zaburzenia neurologiczne. Jednak autorzy licznych prac wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych obejmujących szersze grupy chorych, celem wykazania skuteczności u większej populacji pacjentów.

LITERATURA

- ARBILLA S., DEPOORTERE H., GEORGE P., LANGER S. Z., 1985. *Pharmacological profile of the imidazopyridine zolpidem at benzodiazepine receptors and electrocorticogram in rats*. Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 330, 248-251.
- ASSINI R., ABERCROMBIE E. D., 2018. *Zolpidem ameliorates motor impairments in the unilaterally 6-hydroxydopamine-lesioned rat*. Eur. J. Neurosci. 48, 1896-1905.
- AUTRET K., ARNOULD A., MATHIEU S., AZOUVI P., 2013. *Transient improvement of poststroke apathy with zolpidem: a single-case, placebo-controlled double-blind study*. BMJ Case Rep. doi: 10.1136/bcr-2012-007816.
- BRICKLEY S. G., MODY I., 2012. *Extrasynaptic GABAA receptors: Their function in the CNS and implications for disease*. Neuron 73, 23-34.
- CALCATERRA N. E., BARROW J. C., 2014. *Classics in chemical neuroscience: diazepam (Valium)*. ACS Chem. Neurosci. 5, 253-260.
- CALABRO S., ARICO I., DE SALVO S., CONTI-NIBALI V., BRAMANTI P., 2014. *Transient awakening from vegetative state: Is high-dose zolpidem more effective?* Psychiatry. Clin. Neurosci. 69, 122-123.
- CLARKSON A., HUANG B., MACISAAC S., MODY I., CARMICHAEL T., 2010. *Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke*. Nature 468, 305-309.
- CLAUSS R. P., 2010. *Neurotransmitters in coma, vegetative and minimally conscious states, pharmacological interventions*. Med. Hypotheses. 75, 287-290.
- CLAUSS R. P., GULDENPFENNIG W. M., NEL H.J., SATHEKGE M. M., VENKANNAGARI R. R., 2000. *Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem: A case report*. S. Afr. Med. J. 90, 68-72.
- COTREL C. C., JEANMART M., MESSER N., 1972. *Pyrolo (3,4-b) pyrazine derivatives*. Numer. patenty US3862149A.
- DANIELE A., ALBANESE A., GAINOTTI G., GREGORI B., BARTOLOMEO P., 1997. *Zolpidem in Parkinson's disease*. Lancet 349, 1222-1223.
- DANIELE A., PANZA F., GRECO A., LOGROSCINO G., SERIPA D., 2016. *Can a positive allosteric modulation of GABAergic receptors improve motor symptoms in patients with Parkinson's disease? The potential role of zolpidem in the treatment of Parkinson's disease*. Parkinsons Dis. 2531812.
- DU B., SHAN A., ZHANG Y., ZHONG X., CHEN D., CAI K., 2014. *Zolpidem Arouses Patients in Vegetative State After Brain Injury: Quantitative Evaluation and Indications*. Am J Med Sci. 347, 178-182.
- DUSZA J. P., TOMCUFCIK J., ALBRIGHT D., 1985. *[7-(3-disubstituted amino)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidines*. Numer. patenty US4626538A.
- EMA (Europejska Agencja Leków), 2013. *Prescribing of zolpidem in the primary care setting in France, Germany and the UK during 2012*. EMA/590514/2013/
- HARWARD J. L., CLINARD V. B., JIROTEK M. R., LINGERFELD B. H., MUZYK A. J., 2015. *Impact of a US Food and Drug Administration Drug Safety Communication on Zolpidem Dosing: An observational retrospective cohort*. Prim Care Companion. CNS Disord. 17, doi: 10.4088/PCC.14m01728.
- HIU T., FARZAMPOUR Z., PAZ J., WANG E., BADGELY C., OLSON A., MICHEVA K., WANG G., LEMMENS R., NISHIYAMA Y., LIANG X., HAMILTON S., O'ROUKE N., SMITH J. S., HUGUENARD J. R., BLISS T. M., STEINBERG G. H., 2016. *Enhanced phasic GABA inhibition during the repair phase of stroke: a novel therapeutic target*. Brain 139, 468-480.
- HUANG W. S., TSAI C. H., LIN C. C., MUO C. H., SUNG F. C., CHANG Y. J., KAO C. H., 2013. *Relationship between zolpidem use and stroke risk: A Taiwanese population-based case-control study*. J. Clin. Psychiatry 74, 433-438.
- JAMROŻY A., HABRAT B., BASINSKA-STARZYCKA A., 2009. *Uzależnienie od niebenzodiazepinowych leków nasennych: opis dziesięciu przypadków*. Alkohol. Narkom. 22, 87-105.
- JANKOVIC J., 2008. *Parkinson's disease: clinical features and diagnosis*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 79, 368-376.
- KAPLAN J. P., GEORGE P. 1983. *Imidazo[1,2-a]pyridine derivatives and their application as pharmaceuticals*. Numer. patenty US4382938A.
- NYAKALE N., CLAUSS R. C., NEL W., SATHEKGE M., 2010. *Clinical and brain SPECT scan response to zolpidem in patients after brain damage*. Arzneimittelforschung 60, 177-181.
- RUZICKA E., ROTH J., JECH R., BUSEK P., 2000. *Subhypnotic doses of zolpidem oppose dopaminergic-induced dyskinesia in Parkinson's disease*. Mov Disord. 15, 734-735.
- SANNA E., BUSONERO F., TALANI G., CARTA M., MASSA F., PEIS M., MACIOCCO E., BIGGIO G., 2002. *Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam at various GABA-A receptor subtypes*. Eur. J. Pharm. 451, 103-110.
- SHIF M., KEMPSTER P. A., 1994. *Response to L-dopa and evolution of motor fluctuations in the early phase of treatment of Parkinson's disease*. Clin. Exp. Neurol. 31, 38-42.
- SIGEL E., STEINMANN M. E., 2012. *Structure, function, and modulation of GABA-A receptors*. J. Biol. Chem. 287, 40224-40231.
- SUTTON J. A., CLAUSS R. P., 2017. *A review of the evidence of zolpidem efficacy in neurological disability after brain damage due to stroke, trauma and hypoxia: a justification of further clinical trials*. Brain Inj. 31, 1019-1027.
- TERZANO M., ROSSI M., PALOMBA V., SMERIERI A., 2003. *New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon*. Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp. 26, 261-282.
- VON MOLTKE L., GREENBLATT D., GRANDA B. W., DUAN S. X., GRASSI J. M., VENKATAKRISHNAN K., HARMATZ J. S., SHADER R., 1999. *Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and in vivo correlations*. Br. J. Clin. Pharmacol. 48, 89-97.
- WHYTE J., MYERS R., 2009. *Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial*. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 88, 410-418.

KOSMOS Vol. 69, 3, 537–545, 2020

MONIKA MARCINKOWSKA

*Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College Cracow, 9 Medyczna Str.,
30-688 Krakow, E-mail: monika.marcinkowska@uj.edu.pl*

OLD HYPNOTIC DRUG AND ITS CLINICAL EFFICACY IN NEUROLOGICAL DISEASES

Summary

Zolpidem is a hypnotic drug with a non-benzodiazepine structure, which was introduced into clinical practice at the turn of the 1980s and 1990s. During the last decade, it aroused wide interest after describing several clinical cases documenting the regression of neurological symptoms of stroke, restoration of motor performance in patients with Parkinson's disease or cases of awakening from a vegetative state. This paper describes the clinical effects observed in individual patients and presents the effects of zolpidem assessed in pilot clinical trials involving a small group of patients. The observations to date indicate the promising therapeutic potential of zolpidem in clinical trials in a sub-population of patients suffering from various neurological disorders. However, the authors of numerous studies indicate the need for further clinical trials involving wider groups of patients in order to demonstrate the effectiveness in a larger population of patients.

Key words: GABA-ergic transmission, ischemic stroke, Parkinson's disease, zolpidem