

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Spørsmål til RELIS

Kan zolpidem ha positive effekter hos pasienter med hjerneskade?

Svar

Zolpidem er et benzodiazepinliknende legemiddel som binder seg til og stimulerer en undertype av benzodiazepinreseptorene, de såkalte BZ₁- eller omega-1-reseptorene. Virkningsmekanismen er således mer spesifikk enn for benzodiazepiner og zopiklon, som binder seg til flere undertyper av BZ-reseptorer. Zolpidems virkningsmekanisme og midlets plass i behandlingen av søvnforstyrrelser er nærmere omtalt i en artikkel i Tidsskrift for Den norske Lægeforening nylig¹. Halveringstiden til zolpidem er én til fire timer.

Det er publisert flere kasuistikker som omtaler en mulig effekt av zolpidem ved ulike former for hjerneskade. I en kasuistikk beskrives det at zolpidem fikk en 28 år gammel mann med hjerneskade etter motorsykkelulykke til å våkne opp av en semikomatøs tilstand. Pasienten hadde vært i denne tilstanden i tre år, og etter å ha fått 10 mg zolpidem kunne han for første gang gjenkjenne og hilse på sin mor. Effekten oppsto 15 minutter etter inntak, og gjentok seg ved reeksponering².

En annen kasuistikk beskriver en 52 år gammel kvinne som tre år tidligere hadde gjennomgått hjerneslag og fått uttalt afasi og som fikk 10 mg zolpidem på grunn av insomni. Etter den første dosen opplevde hun en dramatisk bedring av taleevnen. Undersøkelse viste en økning på 35–40 prosent i blodgjennomstrømningen i visse områder i hjernen etter inntak av zolpidem³. Forfattere gjentok senere denne undersøkelsen hos fire menn med hjerneskade før og én time etter administrering av zolpidem. Hos tre av pasientene så man en økning av blodgjennomstrømningen i de skadede delene av hjernen etter inntak av zolpidem, og symptomene (blant annet hemiplegi, nedsatt koordinasjon, ataksi, tremor, svakhet, diaskisis) ble reversert hos alle fire pasientene⁴.

I 2006 beskrev de samme forfatterne effekt av langvarig behandling med zolpidem hos tre pasienter som hadde vært i

en permanent vegetativ tilstand før behandlingen startet. Én pasient hadde brukt zolpidem i seks år, én i fem år og én i tre år, uten at de hadde fått toleranseutvikling for effekten⁵.

I en kasuistikk beskrives en 28 år gammel mann med anok-sisk hjerneskade etter hjertestans som hadde god effekt av zolpidem 10 mg hver fjerde time mot muskulær rigiditet, spastisitet og dystoni. Effekten inntrådte 40–60 minutter etter inntak, var doseavhengig og varte i 2–4 timer. Pasienten ble fulgt i fire år og hadde ved vedlikeholdsbehandling god effekt av 2,5 mg zolpidem hver fjerde time. Det var ingen tegn til toleranseutvikling hos pasienten⁶.

Man har spekulert i om den tilsynelatende effekten av zolpidem ved hjerneskade har sammenheng med at hjerneskaden kan resultere i en dvaletilstand (hibernerings) i normalt hjernevev i nærheten av det skadede vevet og at symptomene som opptrer således skyldes en kombinasjon av funksjonelt hjernevev i dvale, og dødt, ikke-funksjonelt hjernevev. Hypotesen er at zolpidem kan reversere denne dvalen og dermed også symptomene som skyldes den «sovende» delen av hjernen⁴.

Foreløpig er det svært mange ubesvarte spørsmål rundt bruken av zolpidem ved hjerneskade. Virkningsmekanismen er ikke kjent, men det påstås at benzodiazepiner ikke har den samme effekten. Vi har ikke funnet studier der zopiklon har vært brukt. Vi vet ikke noe om hva som avgjør om en pasient eventuelt vil ha effekt av zolpidem; om det er variasjoner i effekt ut fra hvilken type hjerneskade eller hvilke symptomer pasienten har. Det finnes ikke klare doseringsanbefalinger⁷, men på grunn av den korte halveringstiden ser det ut til at midlet må gis mange ganger daglig. I kasuistikkene kom effekten vanligvis 20–60 minutter etter tablettinntak og varte i tre til fire timer. Den oftest rapporterte enkeltdosen har vært 10 mg, og noen har måttet bruke denne dosen inntil hver fjerde time for å opprett-

holde en kontinuerlig effekt. Dermed blir resultatet døgndoser på 40–60 mg. Dette er doser som langt overstiger de som brukes ved insomni. Bivirkningsrisikoen ved bruk av slike høye doser er ukjent. Den lengste rapporterte behandlingsvarigheten har vært seks år. Selv om det hevdes at pasienter har brukt zolpidem daglig i flere år med vedvarende effekt og uten toleranseutvikling, vet vi ikke noe om forekomsten av eventuelle langtidsbivirkninger.

Det er påfallende at de fleste kasuistikkene er publisert av én og samme forfattergruppe^{2,4-5}. Siden det helt mangler randomiserte, placebokontrollerte studier, må behandlingen ses på som eksperimentell. Det er også viktig å huske på at det påhviler forskrivende lege et spesielt ansvar ved bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon og i høyere doser enn det som vanligvis brukes.

Referanser

1. Mellingsæter TC, Bramness JG et al. Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemedisiner enn benzodiazepiner? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2954–6.
2. Clauss RP, Güldenpfennig WM et al. Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem: A case report. S Afr Med J 2000; 90: 68–72.
3. Shadan FF, Poceta JS et al. Zolpidem for post-anoxic spasticity. South Med J 2004; 97 (8): 791–2.
4. Clauss RP, Nel WH. Effect on zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by 99mTc HMPAO brain SPECT in humans. Arzneimitt Forsch 2004; 54: 641–6.
5. Clauss R, Nel W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. NeuroRehab 2006; 21: 23–8.
6. Cohen L, Chaaban B et al. Transient improvement of aphasia with zolpidem. N Engl J Med 2004; 350: 949–50.
7. Clauss RP. Evidence for zolpidem efficacy in brain damage. S A Fam Pract 2005; 47: 49–50.

Av Linda Amundstuen, farmasøyt
og Olav Spigset, overlege

RELIS Midt-Norge,
Aveling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital, Trondheim.



Nasjonalt senter for distriktsmedisin

PROSJEKTMIDLER FOR DISTRIKTSMEDISINSK FAGUTVIKLING OG FORSKNING

Fra 2007 er Program for distriktsmedisinsk fagutvikling og forskning et nasjonalt program. Programmets formål er todelt:

Det skal bidra til stabilisering og rekruttering av allmennleger og helsepersonell i distriktene, og fremme fagutvikling og forskning om spørsmål som er relevante for medisinsk praksis og helsetjenestene i distriktene.

Gjennom dette programmet kan primærleger med distriktstilhørighet søke om støtte til fagutviklings- og forskningsprosjekter. Det er også mulig for medisinstudenter, og annet helsepersonell i samarbeid med primærlege, å søke om prosjektstøtte. Prosjektene må ha distriktsmedisinsk relevans. Programmet skal sikre hovedfinansiering av mindre, lokale prosjekter, men også hjelpe i gang større prosjekter med startfinansiering.

Øvrige søknadsopplysninger fås ved henvendelse til Nasjonalt senter for distriktsmedisin.

Se kontaktinformasjon nedenfor.

Søknadsfrist: 15. oktober 2007

For nærmere opplysninger om Programmet, ta kontakt med

Per Stensland
Leder Programråd
E-POST: per.stensland@isf.uib.no
TLF.: 57 62 97 00

Eivind Merok
Prosjektleder
E-POST: eivind.merok@ism.uit.no
MOBIL: 958 23 422

Søknadsskjema fås ved henvendelse til
Per Baadnes, Institutt for samfunnsmedisin,
Universitetet i Tromsø, 9037 Tromsø.
TLF.: 77 64 55 12
E-POST: per.baadnes@ism.uit.no

Søknadsopplysninger
finnes også på vår hjemmeside
<http://uit.no/distriktsmedisin/nyheter/3879>