

唑吡坦不良反应文献分析

时萌萌, 刘春芳, 郭岳瀚, 王晓露, 房茂胜*

武汉市精神卫生中心, 湖北 武汉 430000

摘要: **目的** 分析唑吡坦不良反应的发生情况及特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索中国生物医学文献数据库、中国科学引文数据库、中文科技期刊全文数据库(维普)、中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库、PubMed 数据库有关唑吡坦不良反应个案报道, 进行回顾性分析。**结果** 共纳入文献病例 55 例, 男女比例 1:1.12, 年龄 ≥ 65 岁者 24 人, 构成比为 43.64%; 不良反应多发生于服药后 1 d 内, 共 34 例, 构成比为 61.82%; 累及系统/器官主要以中枢神经系统为主, 表现为睡行症、精神异常、幻觉、睡眠饮食障碍等, 其次为泌尿生殖系统。**结论** 临床应高度重视唑吡坦的不良反应, 加强用药监护, 确保用药安全。

关键词: 唑吡坦; 不良反应; 文献分析

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)04-1252-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.078

Literature analysis of adverse reactions induced by zolpidem

SHI Meng-meng, LIU Chun-fang, GUO Yue-han, WANG Xiao-lu, FANG Mao-sheng

Mental Health Center in Wuhan, Wuhan 430000, China

Abstract: **Objective** To analyze the occurrence and characteristics of adverse reactions induced by zolpidem in order to provide reference for clinical safe medication. **Methods** China Biology Medicine disc, Chinese Science Citation Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), Chinese Academic Journal (online), Wangfang Database, and PubMed Database were searched for adverse drug reactions induced by zolpidem, and were made a retrospective analysis. **Results** Totally 55 cases were included in the literature, and the ratio of male to female was 1:1.12. Patients older than 65 years accounted for 43.64%. Patients (34 cases) had adverse reactions within 1 d after taking the medicine, constituting 61.28%. The system/organs involved were mainly the central nervous system, which was mainly for somnambulism, mental disorders, hallucinations, sleep and eating disorders, etc, followed by the urogenital system. **Conclusion** Adverse reactions induced by zolpidem should be highly valued to strengthen medication custody and ensure drug safety.

Key words: zolpidem; adverse drug reaction; literature analysis

失眠是一种最常见的睡眠障碍, 指患者对于睡眠时间与质量不满足并影响日间社会功能的一种主观体验, 长期失眠影响工作和生活, 增加精神疾病的患病率。流行病学调查显示, 普通成人失眠症患者率为 10%~15%^[1], 45.4% 中国人在过去一个月内经历过不同程度的失眠^[2]。唑吡坦作为新型非苯二氮䓬类药物可选择性的作用于中枢神经系统 γ -氨基丁酸 (GABA) -A 受体 $\omega 1$ 亚型, 起到镇静催眠作用, 且具有半衰期短, 不破坏正常睡眠结构, 缩短客观和主观睡眠潜伏期, 药物不良反应 (ADR) 少

等优点, 在临床上已逐渐取代苯二氮䓬类药物。近年来偶有唑吡坦导致睡行症和睡眠相关饮食障碍等不良反应的个案报道, 本研究通过对国内外唑吡坦不良反应个案报道进行回顾性分析, 找出发生规律及特点, 为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

分别以“唑吡坦”“思诺思”“Epidemiology”“不良反应”“adverse reaction”“case report”为主题词, 检索中国生物医学文献数据库、中国科学引文数据

收稿日期: 2018-11-02

作者简介: 时萌萌, 女, 硕士, 临床药师, 主要研究方向为药物不良反应研究。

*通信作者 房茂胜, 男, 博士, 副主任医师, 主要研究方向为睡眠障碍研究。E-mail: 904765944@qq.com

库、中文科技期刊全文数据库(维普)、中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库、PubMed 数据库,收集国内外医药期刊上关于唑吡坦的 ADR 个案报道,检索时间截止至 2018 年 9 月,排除药物依赖性报道,排除信息收录不详的报道,共收集到唑吡坦 ADR 文献 48 篇,共 55 例。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,以 Excel 录入患者性别、年龄、用药剂量、累及器官系统、临床表现、出现时间、治疗措施、转归等有效信息,根据国家药品不良反应监测中心推荐的关联性评价方法进行关联性评价,分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价和无法评价。

2 结果

2.1 发生 ADR 的患者性别与年龄分布

本研究共检索到关于唑吡坦不良反应报道 48 篇^[3-50],其中中文文献 29 篇,英文文献 19 篇,发表时间范围 1996—2017 年。共收集病例 55 例,其中男 29 例(52.73%),女 26 例(47.27%),年龄 19~

88 岁,平均年龄(57.49 ± 20.51)岁,年龄 ≥ 65 岁者 24 人(43.64%)。见表 1。

2.2 ADR 发生时间

55 例发生 ADR 的患者中,不良反应发生时间最短的在服药后 10 min,主要为幻视、视觉扭曲、打喷嚏;最长的发生于服药后 5 年,为长时间的睡眠后起床饮食;其中 34 例(61.82%)患者在服药后 1 d 内发生不良反应,主要为精神异常、谵妄、幻觉等中枢神经系统反应,提示该药初次服用后应警惕不良反应的发生。见表 2。

表 1 患者性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计	构成比/%
≤ 20	1	1	2	3.64
21~40	4	6	10	18.18
41~65	9	10	19	34.55
≥ 65	15	9	24	43.63
合计	29	26	55	100.00

表 2 ADR 发生的时间分布

Table 2 Time distribution of ADR occurrence

发生时间	n/例	构成比/%	临床表现(例)
用药 1 h 内	17	30.91	幻视(6),精神异常(5),谵妄状态(2),睡眠饮食障碍(1),视觉扭曲(1),癫痫样发作(1),打喷嚏(1)
用药 1 h~1 d	17	30.91	睡行症(5),意识障碍(2),尿失禁(2),精神异常(1),幻觉(1),一过性定向障碍(1),顺行性遗忘(1),不宁腿综合征(1),肝性脑病(1),睡眠驾驶(1),躁狂症(1)
用药 1 d~1 周	7	12.73	睡行症(2),昏迷(2),精神异常(1),性欲异常(1),睡眠行为障碍(1)
用药 1 周~1 月	10	18.18	睡眠饮食障碍(2),睡行症(2),晕厥(1),幻视(1),恶性综合征(1),剥脱性皮炎(1),昏迷(1),睡眠驾驶(1)
用药 6 月以上	4	7.27	睡眠饮食障碍(2),低钠血症(1),企图自杀(1)
合计	55	100.00	

2.3 ADR 患者用药剂量

唑吡坦说明书适应症为偶发性失眠和暂时性失眠,推荐成人常用剂量 10 mg/d,老年人剂量 5 mg/d,每日剂量不得超过 10 mg。本研究发生 ADR 的患者中 46 例使用剂量为 5~10 mg/d,8 例使用剂量为 12.5~20 mg/d,1 例使用剂量为 60 mg/d。

2.4 累及器官或系统及临床表现

唑吡坦不良反应主要以神经系统为主,有 48 例(87.26%),主要临床表现为睡行症、精神异常、幻觉、睡眠饮食障碍、谵妄、意识障碍、睡眠驾驶、

癫痫样发作、定向障碍、顺行性遗忘等。累及器官或系统及临床表现见表 3。

2.5 治疗与转归

55 例发生不良反应的患者中,30 例经过停药或减量后症状好转或消失,15 例如精神异常、谵妄、昏迷、剥脱性皮炎、低钠血症等在停药的基础上采取对症治疗如予以氟哌啶醇、氯丙嗪、地西泮、氟马西尼、纳洛酮、糖皮质激素等药物治疗后治愈或好转,7 例停药好转后换用其他苯二氮䓬类或曲唑酮改善睡眠,1 例与文拉法辛同服产生幻觉的 ADR

表 3 ADR 累及系统/器官及临床表现

Table 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及系统/器官	n/例	构成比/%	临床表现 (例)
神经系统	48	87.26	睡行症 (9), 精神异常 (7), 幻视 (7), 睡眠饮食障碍 (5), 谵妄状态 (2), 意识障碍 (2), 睡眠驾驶 (2), 视觉扭曲 (1), 癫痫样发作 (1), 幻觉 (1), 一过性定向障碍 (1), 顺行性遗忘 (1), 不宁腿综合征 (1), 肝性脑病 (1), 躁狂症 (1), 昏迷 (3), 睡眠行为障碍 (1), 晕厥 (1), 恶性综合征 (1)
泌尿系统	2	3.64	尿失禁 (2)
生殖系统	1	1.82	性欲异常 (1)
皮肤及其附件	1	1.82	剥脱性皮炎 (1)
循环系统	1	1.82	低钠血症 (1)
其他	2	3.64	打喷嚏 (1), 企图自杀 (1)
合计	55	100.00	

将两药间隔服用后症状消失, 2 例 (企图自杀、连续打喷嚏) 文献未记录相应处理。

2.6 关联性评价

55 例报道中, 很可能有关 38 例, 可能有关 13 例, 4 例 (不宁腿综合征、尿失禁、幻视、睡行症) 停药后症状消失, 重复用药后症状重复出现, 再次停药后再次好转, 判定为肯定有关。

3 讨论

3.1 性别、年龄对唑吡坦不良反应的影响

从纳入分析的患者性别分布来看, 男女比例为 1:1.12, 与 Toner 等^[51]指出女性是唑吡坦致精神错乱的高危因素的研究不一致, 可能是本研究所收集的病例较少, 且纳入的不良反应还包括除精神错乱之外的其他神经系统反应, 性别是否是影响不良反应发生的影响因素还有待更多的病例报道加以验证。 ≥ 65 岁患者不良反应发生比例较高, 可能与老年患者肝肾功能减退、血浆蛋白含量较低等引起唑吡坦药动学改变有关。此外, 老年患者常合并多种躯体疾病, 需同时服用多种药物, 更易发生药物相互作用而引起不良反应。因此, 老年患者使用唑吡坦时最好有家属监护, 并密切监测中枢神经系统不良反应。

3.2 唑吡坦不良反应发生的时间

本研究结果显示, 17 例 (30.91%) 患者在服药后 1 h 内, 34 例 (61.82%) 患者在服药后 1 d 内发生药物不良反应, 提示在唑吡坦首次服药后密切监测药物不良反应, 尤其是中枢神经系统不良反应。

3.3 用药剂量对唑吡坦不良反应的影响

本研究中 9 例患者的用药剂量超出说明书推荐

用药剂量 10 mg/d, 1 例 80 岁患者每晚服用 10 mg 时未出现不良反应, 加用剂量至 20 mg/d 患者发生顺行性遗忘, 后重新维持每晚 10 mg 不良反应消失。1 例患者将 10 mg/d 剂量调整至 5 mg/d 后睡行症未再出现。Inagaki 等^[52]研究结果显示唑吡坦不良反应呈剂量相关性, 另有研究表明大剂量唑吡坦作用于具有 $\alpha 2$ -受体和 $\alpha 3$ -受体亚基的 GABAA 受体, 具有肌肉松弛作用, 可能导致尿失禁。但因纳入研究的均为个案报道, 样本量较少, 因此唑吡坦服药剂量对唑吡坦 ADR 的影响还有待进一步研究。

3.4 唑吡坦不良反应类型及机制分析

对唑吡坦不良反应进行 CIOMS 频率分级, 常见腹泻、恶心、呕吐、腹痛等胃肠道反应, 幻觉、兴奋、噩梦等精神异常, 嗜睡、头痛、头昏、失眠症加剧、顺行性遗忘等神经系统反应。本文新报道了睡行症、睡眠饮食障碍、睡眠驾驶、尿失禁、定向障碍、谵妄、恶性综合征等新的不良反应, 为唑吡坦不良反应的监测提供了新的警示信息, 有利于提高用药的安全性。

唑吡坦导致新的中枢神经系统不良反应机制尚不清楚, 有研究报道睡行症一般发生于夜间睡眠前 1/3 的慢波睡眠 (III 期和 IV 期睡眠), 唑吡坦抑制快速动眼睡眠, 延长慢波睡眠时间, 使睡行症发生的机会增加。激动 GABAA1 亚单位上的苯二氮䓬类受体, 引起催眠效应, 如果患者此间不睡, 易引发幻觉、感知综合障碍、顺行性遗忘。唑吡坦血浆药物浓度达峰时间为 0.5~3 h, 本文中该类不良反应均在服药后 1 h 到数小时内发生, 且多例在睡眠中被唤醒后发生, 提示患者在服药后睡眠期间应尽量避

免被人打扰,以减少此类不良事件的发生。

4 建议

基于已报道的唑吡坦不良反应发生特点,建议老年患者、体质虚弱者、脑部器质性疾病者,起始剂量应从5 mg开始,不应超过10 mg;唑吡坦起效较快,患者应在服药后即刻入睡;限于短期使用,最长不超过4周,且要逐渐递减给药剂量直至停药;不应与酒精同服,在合并使用抗精神病药物、安眠药、抗抑郁药、麻醉性镇痛药、镇静抗组胺药时可能发生中枢抑制作用的加重,加强监护。

参考文献

- [1] American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders* [M]. 3rd ed. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [2] Janson C, Lindberg E, Gislason T, *et al.* Insomnia in men—a 10-year prospective population based study. [J]. *Sleep*, 2001, 24(4): 425.
- [3] 李振洲, 张耀芬, 曹燕滔, 等. 唑吡坦诱发夜游症一例 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(1): 60.
- [4] 吴虹, 史祥平. 唑吡坦引起一过性定向障碍 [J]. *药物不良反应杂志*, 2005, 7(2): 130-131.
- [5] 曹燕滔, 李振洲, 张昕, 等. 唑吡坦引起睡行症 [J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(4): 279-280.
- [6] 张辉, 姜景丽, 张淑英. 唑吡坦致顺行性遗忘 2 例 [J]. *临床荟萃*, 2008, 23(6): 409-409.
- [7] 郭庆棠. 思诺思致精神症状 3 例 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2001, 37(4): 314-314.
- [8] 黄国军, 阮云军. 思诺思致精神症状 2 例 [J]. *第一军医大学分校学报*, 2002, 25(1): 77-78.
- [9] 费叶, 余艳芳. 唑吡坦引起精神症状不良反应 1 例 [J]. *药物流行病学杂志*, 2004, 13(5): 278-279.
- [10] 付英, 田亚云, 敦昌平, 等. 酒石酸唑吡坦导致不宁腿综合征 1 例 [J]. *临床荟萃*, 2017, 32(3): 259-260.
- [11] 龙飞隆. 唑吡坦致癫痫样发作 1 例 [J]. *实用医学杂志*, 2004, 20(11): 35.
- [12] 吴小和. 唑吡坦致精神症状 1 例 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2004, 23(4): 256-256.
- [13] 周斌, 辛苏萍, 张磊, 等. 唑吡坦致晕厥 1 例 [J]. *临床荟萃*, 2012, 27(13): 1136-1136.
- [14] 刘志勇, 叶文胜. 唑吡坦致精神错乱一例 [J]. *中华老年医学杂志*, 2004, 23(4): 224-224.
- [15] 孙爱军, 徐丽婷. 酒石酸唑吡坦致精神障碍 1 例 [J]. *中国药物应用与监测*, 2008, 5(6): 52-52.
- [16] 过斌, 屈英. 唑吡坦所致幻视 1 例 [J]. *临床精神医学杂志*, 2008, 18(6): 383-383.
- [17] 王志强, 张春红, 张秀华. 酒石酸唑吡坦片致精神症状 1 例 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2005, 21(4): 21.
- [18] 纪晓芳, 何忠芳. 酒石酸唑吡坦致尿失禁 1 例 [J]. *医药导报*, 2013, 32(1): 126-127.
- [19] 孙向菊, 吴玉波, 蒋爱华. 唑吡坦致尿失禁 [J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(6): 409-418.
- [20] 戴慧卿, 张文悦, 李全志. 唑吡坦与唑吡坦联用致抗精神病药恶性综合征 [J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(3): 211-212.
- [21] 臧若虹, 于一冉. 酒石酸唑吡坦与文拉法辛合用致幻觉 [J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(2): 143-144.
- [22] 聂鑫, 张亚同. 酒石酸唑吡坦片致精神错乱 [J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(3): 212-213.
- [23] 孙云川, 李荔, 赵环宇, 等. 唑吡坦致高龄男性患者性欲异常 1 例 [J]. *药物流行病学杂志*, 2016, 25(11): 741-742.
- [24] 曹晶晶, 王虎军. 唑吡坦致老年患者睡行症 [J]. *药物不良反应杂志*, 2008, 10(2): 139-140.
- [25] 邱畅, 江帆, 邝如意. 唑吡坦致睡眠行为障碍 3 例 [J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(4): 286-288.
- [26] 钟晗, 刘晓琰, 赵旭霁. 唑吡坦致患者昏迷 1 例分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 22(11): 626-627.
- [27] 王怡苹, 邓晓辉, 范鲁雁. 唑吡坦致精神症状 2 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(2): 157-158.
- [28] 牛慧艳, 栾松, 张占强. 酒石酸唑吡坦片致梦驾症 1 例 [J]. *中国健康月刊*, 2011, 30(9): 5-6.
- [29] 铁常乐, 毛佩贤. 酒石酸唑吡坦诱发睡行症一例 [J]. *中华精神科杂志*, 2010, 43(1): 7.
- [30] 张庆玉, 王训强, 季蕴辛. 唑吡坦引起幻视 1 例 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2015, 24(1): 78.
- [31] 章斌, 解莹馨. 酒石酸唑吡坦致精神症状 2 例 [J]. *医药导报*, 2017, 36(s1): 151-152.
- [32] Huang C L, Chang C J, Hung C F, *et al.* Zolpidem-induced distortion in visual perception [J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(5): 683-686.
- [33] Doane J A, Dalpiaz A S. Zolpidem-induced sleep-driving [J]. *Am J Med*, 2008, 121(11): e5.
- [34] Dang A, Garg G, Rataboli P V. Zolpidem induced nocturnal sleep-related eating disorder (NSRED) in a male patient [J]. *Int J Eat Disord*, 2010, 42(4): 385-386.
- [35] Morgenthaler T I, Silber M H. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem [J]. *Sleep Med*, 2002, 3(4): 323-327.
- [36] Kinnan S, Petty F, Wilson D R. Zolpidem-induced mania in a patient with schizoaffective disorder [J]. *Psychosomatics*, 2011, 52(5): 493-494.
- [37] Tripodianakis J, Potagas C, Papageorgiou P, *et al.* Zolpidem-related epileptic seizures: a case report [J]. *Eur Psychiatry*, 2003, 18(3): 140-141.

- [38] Sattar S P, Ramaswamy S, Bhatia S C, *et al.* Somnambulism due to probable interaction of valproic acid and zolpidem [J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(10): 1429.
- [39] Martín-Clavo S, Maciá-Botejara E, Liso-Rubio F J, *et al.* Erythrodermia induced by zolpidem: case description [J]. *Farm Hosp*, 2009, 33(33): 53-54.
- [40] Brodeur M R, Stirling A L. Delirium associated with zolpidem [J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(12): 1562.
- [41] Young-Min P, Hyun-Woo S. Zolpidem induced sleep-related eating and complex behaviors in a patient with obstructive sleep apnea and restless legs syndrome [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, 14(3): 299-301.
- [42] Sharma A, Dewan V K. A Case report of zolpidem-induced somnambulism [J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2005, 7(2): 74.
- [43] Nzwalo H, Ferreira L, Peralta R, *et al.* Sleep-related eating disorder secondary to zolpidem [J]. *BMJ Case Rep*, 2013, doi: 10.1136/bcr-2012-008003.
- [44] Skourides D, Samartzis L. Initiation of illusions after combination of zolpidem and paroxetine in a young woman: a case report. [J]. *Prim Care Companion Cns Disord*, 2012, 14(4): e121-e122.
- [45] da Silva V C, Bittencourt P L, Pinho S, *et al.* Delayed-onset hepatic encephalopathy induced by zolpidem: a case report [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2008, 63(4): 565-566.
- [46] Yang W, Dollear M, Muthukrishnan S R. One rare side effect of zolpidem-sleepwalking: a case report [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, 86(6): 1265-1266.
- [47] Pal S G, Neeraj L. Zolpidem-induced hallucinations: a brief case report from the Indian subcontinent [J]. *Indian J Psychol Med*, 2013, 35(2): 212-213.
- [48] Mortaz H S, Faizi M, Babaeian M. Zolpidem-induced suicide attempt: a case report [J]. *Daru*, 2013, 21(1): 77.
- [49] Priya S S, Di B, T S. Zolpidem induced hyponatremia: a case report [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(9): HD03.
- [50] Freudenreich O, Menza M. Zolpidem-related delirium: a case report [J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(6): 449-450.
- [51] Toner L C, Tsambiras B M, Catalano G, *et al.* Central nervous system side effects associated with zolpidem treatment [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1999, 23(1): 54-58.
- [52] Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, *et al.* Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature [J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2010, 12(6): 733-739.