

ZOPICLON*

In 1988 kwam een nieuw slaapmiddel beschikbaar, het zopiclon (Imovane®).

Het heeft een andere chemische structuur dan de benzodiazepinen, de groep verbindingen waar de op dit moment meest voorgeschreven slaapmiddelen toe behoren. Hoewel de benzodiazepinen veiliger slaapmiddelen zijn dan hun voorgangers, de barbituraten, kan men tegen het gebruik ervan de laatste jaren toch steeds meer bezwaren horen. Dat komt door de bijwerkingen, waarvan de belangrijkste zijn dat afhankelijkheid kan ontstaan en de rijvaardigheid kan worden beïnvloed. Kortgeleden verscheen een overzicht van deze stoffen (Gebu 1990; 24: nr 1). Pogingen om benzodiazepinen te synthetiseren die deze nadelen niet hebben, hadden tot dusverre onvoldoende succes. Is dat wel het geval met het niet tot de benzodiazepinen behorende zopiclon?

WERKINGSWIJZE

De chemische structuur van de cyclopyrrolonen, de groep verbindingen waartoe zopiclon behoort, verschilt sterk van die van de benzodiazepinen. Toch blijken ze hun werking via dezelfde receptor uit te oefenen als de benzodiazepinen: ook zopiclon hecht zich aan het benzodiazepinereceptor-complex, zij het op een wat andere manier dan de benzodiazepinen.¹ Nu is gebleken dat stoffen, die zich aan die receptor hechten, geheel verschillende effecten kunnen hebben. Naast de benzodiazepinen die anxiolytisch, hypnotisch, anticonvulsief en spierontspannend werken, zijn er ook stoffen die op dezelfde receptor aangrijpen maar tegengestelde effecten hebben, de zogenaamde inverse agonisten en stoffen die een deel van de effecten van de benzodiazepinen of van de zogenaamde inverse agonisten hebben, de partiële (inverse) agonisten. Tenslotte zijn er nog de antagonist die de werking van benzodiazepinen en hun inverse agonisten antagoneert. Eén daarvan, het flumazenil**, wordt onder meer toegepast in de anes-

thesie om patienten die onder invloed van benzodiazepinen zijn geseedeerd, te wekken. Als een stof zich hecht aan de benzodiazepinereceptor, betekent dat dus nog niet dat ze ook dezelfde effecten als benzodiazepinen heeft. Met name de partiële agonisten zijn interessante stoffen omdat zulke stoffen in principe wel de gewenste, maar niet de ongewenste eigenschappen van de benzodiazepinen kunnen hebben. Men zou nu kunnen veronderstellen dat zopiclon zo'n partiële agonist is, maar de beschikbare gegevens wijzen niet in die richting. Zopiclon werkt, evenals de benzodiazepinen, anxiolytisch, hypnotisch, anticonvulsief en spierontspannend. Dat het toch alleen maar als slaapmiddel wordt aangeprezen hangt niet samen met de werkingswijze, maar met de farmacokinetiek.

FARMACOKINETIEK

Een stof is op farmacokinetische gronden geschikt om als slaapmiddel te worden gebruikt als ze snel inwerkt en niet langer werkzaam blijft dan nodig is voor een nachtrust van voldoende duur. Zopiclon voldoet aan beide eisen. De maximale plasmaconcentratie wordt een half tot anderhalf uur na oraal innemen bereikt.^{2,3} Zopiclon wordt ook snel verdeeld over het lichaam.² De eliminatiehalfwaardetijd (de meest gehanteerde maat van de werkingsduur) ligt tussen de vijf en de zes en een half uur,^{2,3} hetgeen voor een slaapmiddel acceptabel is.

Zopiclon heeft een actieve metabooliet. Deze heeft ongeveer dezelfde eliminatiehalfwaardetijd als de moederstof.

Het farmacokinetische 'profiel' van zopiclon is vergelijkbaar met dat van benzodiazepinen met een snelle resorptie en een korte eliminatiehalfwaardetijd zoals bijvoorbeeld temazepam (in opgeloste vorm). Bij oudere mensen worden overigens langere eliminatiehalfwaardetijden gevonden: ongeveer acht uur.² Nierinsufficiëntie heeft, zelfs in de terminale fase, maar weinig invloed op de farmacokinetiek.² Leverinsufficiëntie kan, zeker als deze ernstig is, wel tot langere eliminatiehalfwaardetijden leiden.⁴

* Prof. dr F.G. Zitman, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie
Met dank aan prof. dr D.D. Breimer en prof. dr L. Pepplinkhuizen

** Voor merknamen zie eind van het artikel

In de vorige paragraaf werd er al op gewezen dat zopiclon een kortwerkend slaapmiddel is. De effectiviteit van 7,5 mg zopiclon is vergelijkbaar met die van 20 mg temazepam.⁵ De twee slaapmiddelen ontlopen elkaar niet in de mate waarin ze verschillende slaapparameters, zoals de tijd voordat men in slaap valt, het aantal malen wakker worden per nacht en de verbetering van de kwaliteit en duur van de slaap. Wat de effecten van zopiclon op de slaapstructuur betreft, meldt de literatuur tegenstrijdige resultaten;⁶ bovendien is het onduidelijk welke betekenis aan de gevonden effecten moet worden toegekend.

Zopiclon dient een kwartier voor het naar bed gaan te worden ingenomen in een dosis van 7,5 mg. Evenals bij de benzodiazepinehypnotica moet het niet langer dan twee weken worden gebruikt, of kan het intermitterend worden toegepast. Eerst dienen echter de eventuele oorzaken van de slaapstoornissen met de patiënt te worden besproken en zo mogelijk te worden weggenomen. Bij bejaarden neemt de slaapbehoefte vaak af; in voorkomende gevallen is uitleg hierover wenselijk.

BIJWERKINGEN

Algemeen

Zopiclon geeft vaak een bittere smaak en een droge mond. Dat is lastig, maar blijkt zelden reden om de behandeling te staken. Het kan spierzwakte, misselijkheid en braken geven, alsook hoofdpijn, duizeligheid en gespannenheid.

Er werd geen effect op pols, bloeddruk en ademhalingsfrequentie gezien,⁷ niettemin klaagde tijdens een onderzoek in een studie bijna een kwart van de bejaarde patiënten over hartkloppingen.⁸

Benzodiazepinen kunnen bij patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie ademhalingsdepressie geven. Hoewel er bij gebruik van zopiclon geen melding van is gemaakt, is het wel raadzaam rekening met deze complicatie te houden.

'Hang-over'-verschijnselen

Zopiclon geeft weinig 'hang-over'-verschijnselen zoals slaperigheid, ochtendmoeheid en een zwaar gevoel in het hoofd.⁷ Het lijkt daarin op de benzodiazepinen met korte eliminatiehalfwaardetijd.

Effect op psychomotore functies en rijvaardigheid

Zopiclon kan de ochtend na het innemen nog invloed uitoefenen op de psychomotore functies. Het doet dat in mindere mate dan flurazepam (30 mg)¹⁰ en flunitrazepam (2 mg)⁷ en even veel als nitrazepam (5-10 mg)¹¹ en temazepam (20 mg)⁵. Zopiclon beïnvloedt de rijvaardigheid 10-11 uur na gebruik in vergelijkbare mate als oxazepam 50 mg en flunitrazepam 2 mg. De effecten zijn vergelijkbaar met die van 0,5 mg/ml alcohol.¹² De ochtend na het innemen moet dus niet aan het verkeer worden deelgenomen; 16 à 17 uur na het gebruik is dit effect verdwenen.

Amnesie

Kort na innemen van zopiclon zijn er stoornissen in het korte termijn geheugen,¹³ die na 11 uur niet meer worden gevonden.¹⁰ Bij gebruik als slaapmiddel zullen deze stoornissen doorgaans weinig problemen opleveren. Zopiclon lijkt in dit opzicht op benzodiazepinehypnotica met een korte eliminatiehalfwaardetijd. Ook anterograde amnesie, het verschijnsel dat de patiënt zich gebeurtenissen die plaatsvonden na innemen later niet meer herinnert, treedt bij zopiclon - evenals bij benzodiazepinen - op, zolang het farmacoon nog in een werkzame concentratie in het lichaam aanwezig is.

Paradoxe verschijnselen

Met paradoxale verschijnselen worden, overigens zelden optredende, effecten bedoeld die men op grond van de farmacodynamiek niet zou verwachten. Zo kunnen bij gebruik van benzodiazepinen agressief gedrag, depressiviteit alsook hallucinaties en wanen optreden;¹⁴ dit is met name het geval bij kinderen en bejaarden. Hoewel van paradoxale effecten bij gebruik van zopiclon tot op heden geen melding is gemaakt, is het verstandig er toch rekening mee te houden.

AFHANKELIJKHEID

Bij het staken van de behandeling met zopiclon werden na twee weken gebruik vrijwel geen,⁹ maar na drie weken gebruik wel onttrekkingsverschijnselen gevonden.¹⁵ Twee tot vier dagen na beëindiging van de medicatie nam in het laatste geval de angst toe en werd de slaap korter en slechter dan vóór de behandeling het geval was. Of gebruik van zopiclon ook andere kenmerken van afhankelijkheid kan hebben is nog onvoldoende onderzocht.

Alleen al door de onttrekkingsverschijnselen die echter ten dele vergelijkbaar zijn met de oorspronkelijke klachten moet er rekening mee worden gehouden dat, zeker na gebruik gedurende meer dan enkele weken, stoppen erg moeilijk kan zijn. Over gewenning aan de verschillende effecten van zopiclon en over eventuele kruisgewenning met de benzodiazepinen zijn nog geen gegevens bekend.

INTERACTIES, INTOXICATIES EN CONTRA-INDICATIES

Als zopiclon tegelijk met andere sederende stoffen of met alcohol wordt ingenomen, kunnen sterke sederende effecten optreden. Over interacties met stoffen die de activiteit van de metaboliserende leverenzymen versnellen of vertragen is nog niets bekend.

Afgezien van myasthenia gravis zijn er geen absolute contra-indicaties tegen het gebruik van zopiclon. Bij mensen met een ernstige leverinsufficiëntie moet de helft van de normale dosis worden gegeven, dat wil zeggen 3,75 mg. Bij een geringe leverinsufficiëntie en bij nierinsufficiëntie kan wel de normale dosering

worden aangehouden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie en slaapapnoe.

Gebruik van zopiclon in de graviditeit moet worden afgeraden omdat over de effecten op het ongeboren kind nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. Omdat zopiclon in de moedermelk wordt uitgescheiden dient ook gebruik tijdens de lactatie te worden vermeden.

Overdosering geeft aanleiding tot sufheid, lethargie en ataxie. De behandeling hiervoor is hoofdzakelijk symptomatisch. Over eventuele andere gevolgen van een intoxicatie met zopiclon zijn geen gegevens bekend.

SAMENVATTING

Zopiclon is een kortwerkend slaapmiddel. De chemische structuur verschilt van alle tot dusverre bekende slaapmiddelen. Het grijpt echter op dezelfde receptor aan als de benzodiazepinen en heeft dezelfde effecten als deze stoffen. Door de snelle resorptie en de korte eliminatiehalfwaardetijd vertoont het profiel van zopiclon sterke overeenkomsten met dat van de kortwerkende benzodiazepinen die geschikt zijn voor toepassing als slaapmiddel.

Zopiclon geeft weinig 'hang-over'-verschijnselen. Toch dient men wel bedacht te zijn op beïnvloeding van de rijvaardigheid de ochtend ná gebruik. Als de patiënt wakker moet zijn voordat zopiclon is uitgewerkt, bestaat kans op anterograde amnesie. Volgens de nu bekende gegevens lijkt het bijwerkingenprofiel niet te verschillen van dat van de benzodiazepinen. Onthoudingsverschijnselen, vooral in de zin van korter en slechter slapen, zijn beschreven na drie weken gebruik. Over andere kenmerken van afhankelijkheid laten de tot dusverre verzamelde gegevens nog geen definitieve uitspraken toe. Nierinsufficiëntie heeft weinig invloed op de eliminatiehalfwaardetijd. Bij geriatrische patiënten en bij mensen met een ernstige leverinsufficiëntie moet wel met vertraagde eliminatie rekening worden gehouden.

Concluderend kan worden gesteld dat zopiclon een kortwerkend slaapmiddel is. Hoewel het tot een geheel nieuwe groep verbindingen behoort, heeft het geen duidelijke voordelen boven de benzodiazepinehypnotica. Omdat het duurder is dan de meeste van deze hypnotica is zopiclon geen middel van eerste keus bij de medicamenteuze behandeling van slaapstoornissen.

Trefwoorden: zopiclon; slaapstoornissen, zopiclon bij

Stofnaam	Merknaam®
flunitrazepam	Flunitrax, Flunitrazepam (div.fabr.), Rohypnol
flurazepam	Dalmadorm, Flurazepam (div.fabr.)
flumazenil	Anexate
nitrazepam	Dumolid, Mogadon, Nitrazepam (div.fabr.)
oxazepam	Oxazepam (div.fabr.), Seresta
temazepam	Euhypnos, Levanxol, Normison, Temazepam (div.fabr.), Texapam

Literatuurreferenties

1. Julou L, Blanchard JC, Dreyfus JF. Pharmacological and clinical studies of cyclopyrrolones: zopiclone and suriclone. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 23: 653-659.
2. Gaillet J, Heusse D, Houghton GW et al. Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone. *Pharmacology* 1983; 27 (S2): 76-91.
3. Houghton G, Dennis M, Templeton R et al. A repeated dose pharmacokinetic study of a new hypnotic agent, zopiclone (Imovane). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23: 97-100.
4. Parker G, Roberts C. Plasma concentrations and central nervous system effects of the new hypnotic agent zopiclone in patients with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 259-265.
5. Wheatley D. Zopiclone: a non-benzodiazepine hypnotic controlled comparison to temazepam in insomnia. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 312-314.
6. Goa KL, Heel HC. Zopiclone, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs* 1986; 32: 48-65.
7. Wickstrom E, Barbo SE, Dreyfus JF et al. A comparative study of zopiclone and flunitrazepam in insomniacs seen by general practitioners. *Pharmacology* 1983; 27 (S2): 165-172.
8. Dehlin O, Rundgren A, Borjesson L et al. Zopiclone to geriatric patients. *Pharmacology* 1983; 27 (S2): 173-178.
9. Lader M, Denney SC. A double-blind study to establish the residual effects of zopiclone on performance in healthy volunteers. *Pharmacology* 1983; 27 (S2): 98-108.
10. Quadens OP, Hoffman G, Buytaert G. Effects of zopiclone as compared to flurazepam in women over 40 years of age. *Pharmacology* 1983; 27 (S2): 146-155.
11. Pull CB, Dreyfus JF, Brun JP. Comparison of nitrazepam and zopiclone in psychiatric patients. *Pharmacology* 1983; 27 (S2): 205-209.
12. Volkerts ER. De gele sticker. *DIMS* 1989; 8: 18-21.
13. Subhan Z, Hindmarch I. Effects of zopiclone and benzodiazepine hypnotics on search in short-term memory. *Neuropsychobiology* 1984; 12: 244-248.
14. Zitman FG in: Bijwerkingen van benzodiazepinen, 66-76. Eds. Rooymans HGM, Zitman FG. Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij BV, Alphen a/d Rijn 1982.
15. Dorian P, Sellers EM, Kaplan H et al. Evaluation of zopiclone physical dependence liability in normal volunteers. *Pharmacology* 1983; 27 (S2): 228-234.

CORRECTIE

Flunarizine (aanvulling) (Gebu 1989; 23: nr 10)

De 7e en 8e regel in de tweede kolom van onderen moeten worden gelezen als:

'Voor geneesmiddelen ter behandeling van duizeligheid is in het algemeen een bescheiden rol weggelegd.¹⁸ Als men er al toe overgaat een behandeling met flunarizine in te stellen dan is geregelde controle op . . . enz'.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P. C. M. van den Berg, Amsterdam; dr J. R. B. J. Brouwers, Heerenveen; S. Flikweert, Nijkerk; prof. dr F. W. J. Gribnau, Nijmegen; prof. dr C. J. de Groot, Amsterdam; dr J. V. T. H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A. L. M. Kerremans, Helmond; dr J. F. F. Lekkerkerker, Enschede; dr H. Mattie, Leiden; prof. dr M. F. Michel, Rotterdam; prof. dr A. S. J. P. A. M. van Miert, Utrecht; dr I. L. D. Nauta, Nijmegen; Mw. dr B. C. P. Polak, Rotterdam; prof. dr F. Schwarz, Bilthoven; R. W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie:

prof. dr E. van der Does (voorzitter); prof. dr M. N. G. Dukes (adv. lid).
Kopenhagen: Mw. L. T. W. de Jong-van den Berg, Groningen;
prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; prof. dr J. P. Nater, Groningen;
Mw. M. Pannevis, Rotterdam

Redactiestaf-/secretariaat:

Mw. H. H. Kortland-Brinkman/Mw. M. Klopper,
Mw. J. J. Doorschodt-van der Steenhoven
Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070) 3407006

Distributie, abonnementen

Wegener-Tijl Tijdschriften Groep
Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020) 51 82 828

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.