

Zolpidem in the treatment of insomnia: Mechanism of action, risk of dependence, and withdrawal syndrome

Zolpidem w terapii bezsenności: mechanizm działania, ryzyko uzależnienia i zespół odstawienny

Julia Sławińska^{1,B,D,F}, Weronika Mielnicka^{2,C,D,F}, Jagoda Mikołajczyk^{3,B,E}, Artur Hawajski^{4,A,C}, Jan Nowak^{5,D}, Stella Mieruszyńska^{6,B,E}, Olga Szeidl^{4,A,C}, Maja Kołodziejska^{7,D}, Marcin Lewandowski^{7,D,E}, Anna Cupiał^{8,F}

¹ Medical University of Lublin, Poland

² University Clinical Hospital in Białystok, Poland

³ Warsaw Southern Hospital, Poland

⁴ National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

⁵ Dr. Emil Warmiński Clinical Hospital of the Bydgoszcz University of Technology – Independent Public Health Care Facility, Bydgoszcz, Poland

⁶ Franciszek Raszeja Municipal Hospital, Poznań, Poland

⁷ Provincial Polyclinical Hospital in Toruń, Poland

⁸ Greater Poland Cancer Center, Poznań, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology, ISSN 1234-8279 (print), eISSN 2449-9315 (online)

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):9–22

Address for correspondence

Julia Sławińska

E-mail: julcia.slawska@gmail.com

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Received on May 30, 2026

Reviewed on June 27, 2026

Accepted on July 2, 2026

Published online on September 3, 2026

Cite as

Sławińska J, Mielnicka W, Mikołajczyk J, et al.
Zolpidem in the treatment of insomnia: Mechanism of action,
risk of dependence, and withdrawal syndrome.
Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):9–22.
doi:10.17219/fpn/225353

DOI

10.17219/fpn/225353

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)
(<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Abstract

The objective of this study was to summarize current evidence regarding the mechanism of action of zolpidem, its clinical efficacy, and the neurological consequences of its long-term use and abuse, with particular emphasis on withdrawal syndrome.

A narrative review of the literature was conducted, covering clinical trials, experimental studies, neuroimaging studies, and case reports on the neurological consequences of zolpidem use. The available data indicate that zolpidem is a selective modulator of γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors containing the $\alpha 1$ subunit, and its hypnotic effect results from enhanced GABAergic inhibition in corticolimbic structures. Prolonged exposure to zolpidem leads to adaptive changes in GABA_A receptors, including a loss of selectivity and weakened synaptic inhibition. These adaptations may contribute to the development of tolerance and withdrawal syndrome following abrupt discontinuation of treatment. Clinically, zolpidem abuse has been associated with impaired consciousness, hallucinations, parasomnias, complex automatisms, and an increased risk of seizures and delirium, particularly in the elderly.

Despite its proven efficacy in the short-term treatment of insomnia, the use of zolpidem has been associated with significant adverse effects on the central nervous system (CNS), particularly when the medication is taken for an extended period at doses that exceed the recommended therapeutic range. In light of the analyzed data, it seems reasonable to limit the duration of treatment and closely monitor patients in high-risk groups. The results of the presented studies also emphasize the need to consider zolpidem in the differential diagnosis of acute disturbances of consciousness and seizures of unclear etiology.

Keywords: insomnia, central nervous system, zolpidem, substance withdrawal syndrome, GABA_A receptor agonists

Streszczenie

Celem pracy było podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej mechanizmu działania zolpidemu, jego skuteczności klinicznej oraz neurologicznych konsekwencji długotrwałego stosowania i nadużywania, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu abstynencyjnego.

Przeprowadzono narracyjny przegląd piśmiennictwa obejmujący badania kliniczne, prace eksperymentalne, badania neuroobrazowe oraz opisy przypadków dotyczące neurologicznych następstw stosowania zolpidemu. Dostępne dane wskazują, że zolpidem jest selektywnym modulatorem receptorów kwasu γ -aminomasłowego typu A zawierających podjednostkę $\alpha 1$, a jego działanie nasenne wynika z nasilenia hamowania GABA-ergicznego w strukturach korowo-limbicznych. Długotrwała ekspozycja na zolpidem prowadzi do adaptacyjnych zmian w obrębie receptorów GABA_A, które obejmują utratę selektywności działania oraz osłabienie hamowania synaptycznego, co stanowi podłoże rozwoju tolerancji oraz zespołu abstynencyjnego po nagłym przerwaniu leczenia. Klinicznie nadużywanie zolpidemu wiąże się z zaburzeniami świadomości, halucynacjami, parasomniami, złożonymi automatyzmami oraz zwiększonym ryzykiem napadów drgawkowych i majaczenia, szczególnie u osób w podeszłym wieku.

Mimo potwierdzonej skuteczności w krótkotrwałym leczeniu bezsenności stosowanie zolpidemu może wiązać się z istotnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza w przypadku długotrwałego przyjmowania dawek przekraczających zakres terapeutyczny. W świetle analizowanych danych zasadne wydaje się ograniczenie czasu stosowania leku oraz ścisłe monitorowanie pacjentów z grup zwiększonego ryzyka. Wyniki zaprezentowanych prac podkreślają również konieczność uwzględniania zolpidemu w diagnostyce różnicowej ostrych zaburzeń świadomości i napadów drgawkowych o niejasnej etiologii.

Słowa kluczowe: bezsenność, ośrodkowy układ nerwowy, zolpidem, agonisty receptora GABA_A, zespół odstawienia substancji psychoaktywnych

Background

Insomnia is one of the most common sleep disorders, and its chronic form is associated with substantial adverse health consequences, including impaired cognitive function, reduced quality of life, and an increased risk of somatic diseases and motor vehicle accidents (Dang *et al.*, 2011; Wichniak *et al.*, 2023).

Despite the high efficacy of non-pharmacological treatments, particularly cognitive behavioral therapy for insomnia, pharmacotherapy remains an important component of clinical management in patients with severe symptoms or when psychological interventions are insufficient or difficult to access (Dang *et al.*, 2011; Wichniak *et al.*, 2023). Among the available hypnotic agents, non-benzodiazepine receptor agonists of γ -aminobutyric acid type A (GABA_A), commonly referred to as Z-drugs, play an important role, with zolpidem remaining one of the most widely used medications in this class (Dang *et al.*, 2011; Leszek, 2019).

Zolpidem was developed as an agent with preferential affinity for GABA_A receptors containing the $\alpha 1$ subunit, with the aim of producing hypnotic effects while limiting the muscle-relaxant, anxiolytic and dependence-related properties, typically associated with benzodiazepines (Mattoo *et al.*, 2011). Its efficacy in reducing sleep latency, increasing total sleep time, and improving subjective sleep quality has been demonstrated in numerous clinical studies, supporting its use in the short-term treatment of insomnia (Chattopadhyay *et al.*, 2016). Current clinical guidelines emphasize its role in the management of insomnia episodes requiring prompt pharmacological intervention (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Despite the well-established efficacy of zolpidem, a growing body of evidence has documented a broad spectrum of neurological, neuropsychiatric, and sleep-related adverse effects, including altered states of consciousness, dissociative reactions, complex sleep behaviors, hallucinations, and episodes of euphoria. These reports have raised concerns about the safety of zolpidem and its potential for misuse and abuse (Xie *et al.*, 2024).

Withdrawal symptoms remain a particularly important clinical concern. They range from mild manifestations, such as anxiety, agitation, and rebound insomnia, to severe symptoms, including delirium, altered consciousness, convulsions, and epileptic seizures (Hadinezhad and Hosseini, 2021). Cases of rapidly developing delirium following the abrupt discontinuation of high-dose zolpidem have been reported, also in patients with no history of neurological or psychiatric disorders (Awasthi and Vohra, 2023). Importantly, severe withdrawal symptoms, including seizures, have also been observed in individuals with no prior exposure to benzodiazepines. This suggests that the dependence potential of zolpidem stems from its intrinsic pharmacological properties and adaptive changes within the GABAergic system (Haji Seyed Javadi *et al.*, 2014).

This review summarizes current knowledge on the role of zolpidem in the treatment of insomnia, with particular emphasis on its pharmacodynamic properties, clinical efficacy, potential for misuse and dependence, and the clinical features of zolpidem withdrawal syndrome. The analysis is based on available clinical evidence and case reports (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Literature review

Material and methods

For the purposes of this review, the PubMed® database was searched for relevant medical literature. This process was supplemented by screening the reference lists of selected publications. The search was conducted between November 4 and November 8, 2025, and covered articles published from 2010 to 2025.

The search strategy included the following terms: “zolpidem”; “insomnia”; “zolpidem addiction”; “zolpidem tolerance”; “zolpidem withdrawal syndrome”; and “mechanism of zolpidem”.

The exclusion criteria comprised publications unrelated to the scope of the review, articles for which the full text was unavailable, and studies published in languages other than English. Titles and abstracts were initially screened, after which the full texts of potentially eligible articles were assessed. Ultimately, 35 studies were included in the review.

Mechanism of action of zolpidem

Zolpidem is a non-benzodiazepine hypnotic agent belonging to the imidazopyridine class. It acts as a positive allosteric modulator of GABA_A receptors and exhibits high affinity for receptors containing the $\alpha 1$ subunit, historically referred to as the $\omega 1$ benzodiazepine receptor subtype (Dang *et al.*, 2011). By binding allosterically to the benzodiazepine site on the GABA_A receptor, zolpidem enhances GABA_A-mediated chloride ion influx, resulting in neuronal hyperpolarization and reduced neuronal excitability (Edinoff *et al.*, 2021).

Its preferential affinity for $\alpha 1$ -containing receptors, with weaker activity at receptors containing the $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ subunits, accounts for its predominantly hypnotic and sedative effects. Compared with non-selective benzodiazepines, zolpidem has relatively weak anxiolytic, muscle-relaxant, and anticonvulsant effects (Edinoff *et al.*, 2021).

Zolpidem exerts dose-dependent effects on neuronal network activity by modulating sleep oscillations and the synchronization of cortical and limbic structures. Studies in rats have shown that, at low doses, zolpidem increases slow-wave amplitude, enhances the density of hippocampal sleep spindles, and strengthens temporal coupling between sleep spindles and cortical slow oscillations, which may facilitate sleep-dependent memory consolidation (Kersanté *et al.*, 2023). At the same time, zolpidem-induced non-rapid eye movement (NREM) sleep differs from physiological sleep. In mouse models, zolpidem reduced electroencephalography (EEG) spectral power through the selective potentiation of $\alpha 1$ subunit-containing GABA_A receptors. However, its sedative effects, mediated by the inhibition of hypothalamic histaminergic neurons, may occur independently of this mechanism (Uygun *et al.*, 2016).

At higher doses, such as 10 mg/kg, zolpidem markedly suppressed the activity of pyramidal neurons in the CA1 region of the hippocampus, reducing the frequency of calcium signals by approximately threefold, which may contribute to impaired episodic memory function (Berdyeva *et al.*, 2014). Dose-dependent suppression of hippocampal activity and modulation of synchronization along the CA1–prefrontal cortex axis have also been observed in rats (Kersanté *et al.*, 2023).

Some of these findings have been corroborated in humans. Studies involving healthy volunteers have shown that zolpidem alters NREM sleep architecture by increasing the density of sleep spindles and modifying the coupling between sleep spindles and cortical slow oscillations, which may have implications for the consolidation of episodic memory (Mednick *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2020). Taken together, these findings indicate that zolpidem induces complex changes in the function of the corticolimbic network that depend on the dose and on GABA_A receptor subunit selectivity. These effects may influence both sleep architecture and cognitive processes.

Zolpidem is rapidly absorbed, has a bioavailability of approx. 70%, and has a short elimination half-life of 2–3 h, with no active metabolites (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021). Administration of zolpidem with food or immediately after a meal delays the onset of action (Bouchette *et al.*, 2025). Zolpidem is metabolized primarily in the liver by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), with smaller contributions from CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19, and CYP2D6 (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021). This pharmacokinetic profile may limit the risk of residual cognitive impairment upon awakening and reduce the likelihood of next-day sedation (Dang *et al.*, 2011).

Clinical profile and safety of zolpidem

Zolpidem is a short-acting positive allosteric modulator of GABA_A receptors approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the short-term treatment of insomnia in adults. It is available in immediate-release and extended-release tablet formulations (Bouchette *et al.*, 2025; Edinoff *et al.*, 2021). The standard dose of the immediate-release formulation is 10 mg, administered immediately before bedtime. In older adults and patients with hepatic impairment, a reduced dose of 5 mg is recommended due to slower clearance and an increased risk of adverse effects (Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021).

The modified-release formulation has a biphasic release profile and a safety profile comparable to that of the immediate-release formulation. The recommended doses are 12.5 mg for adults and 6.25 mg for older adults (Dang *et al.*, 2011; Orsolini *et al.*, 2021).

At therapeutic doses, zolpidem has a rapid onset of action, reduces sleep onset latency, increases total sleep time, improves sleep continuity, and decreases the frequency and duration of nocturnal awakenings. When used

as recommended, it is generally associated with minimal impairment of daytime functioning (Dang *et al.*, 2011; Xiang *et al.*, 2021).

Unlike short-acting benzodiazepines, which act at GABA_A receptors that contain several different α subunits, zolpidem exhibits relative selectivity for receptors containing the $\alpha 1$ subunit. This pharmacological profile is associated with more pronounced hypnotic effects and comparatively weaker muscle-relaxant, anxiolytic, and amnestic effects, resulting in a more favorable safety profile while maintaining clinical efficacy (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021; Wichniak *et al.*, 2023).

Zolpidem is metabolized primarily by CYP3A4; thus, medications that inhibit this enzyme may increase plasma concentrations of zolpidem, thereby enhancing its sedative effects and increasing the risk of adverse events (Bouchette *et al.*, 2025; Mittal *et al.*, 2021). Case reports have described visual hallucinations, episodes of amnesia, and behavioral disturbances during the concurrent use of zolpidem and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), including fluoxetine, paroxetine, and fluvoxamine (Miyaoka *et al.*, 2010). Cases of somnambulism have also been reported during the concomitant administration of zolpidem and fluvoxamine or valproic acid (Miyaoka *et al.*, 2010; Mittal *et al.*, 2021). In addition, Paradis *et al.* (2012) described 2 cases of violent behavior resulting in homicide and followed by amnesia in patients receiving paroxetine and zolpidem concurrently. However, given the case-report nature of these observations, they do not establish causality. Concomitant use of zolpidem with alcohol, opioids, or other central nervous system (CNS) depressants substantially increases the risk of respiratory depression, psychomotor impairment, and altered consciousness (Bouchette *et al.*, 2025).

Despite its more favorable safety profile compared with that of benzodiazepines, a growing body of evidence indicates that zolpidem carries a risk of misuse, dependence, and withdrawal symptoms (Xie *et al.*, 2024). The risk appears to be particularly high among patients with psychiatric disorders or a history of substance use disorders, as well as among those who use zolpidem for more than 4 weeks (Miyaoka *et al.*, 2010; Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). Misuse most commonly involves taking doses higher than recommended or using the medication for non-medical purposes, such as inducing euphoria, improving mood, or promoting relaxation. This pattern may include repeated dosing throughout the day (Xie *et al.*, 2024).

The increased dependence liability of zolpidem has been attributed to adaptive changes in GABA_A receptors and the loss of its relative selectivity for the $\alpha 1$ subunit at higher doses. This results in less selective activity at receptors containing the $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ subunits and produces effects resembling those of benzodiazepines (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021). Abrupt discontinuation after prolonged use may lead to withdrawal symptoms, including

rebound insomnia, increased anxiety or agitation, hallucinations, and even seizures. Therefore, gradual dose reduction is recommended (Edinoff *et al.*, 2021; Miyaoka *et al.*, 2010; Xie *et al.*, 2024).

Neuropsychiatric consequences of zolpidem misuse

Development of dependence and associated risk factors

Clinical evidence and neurobiological studies indicate that zolpidem has a clinically relevant potential for dependence. This risk is particularly high when the medication is used at doses above the therapeutic range or for prolonged periods, contrary to current clinical recommendations. Case reports and literature reviews have documented the development of tolerance, withdrawal symptoms, and persistent, compulsive patterns of zolpidem use that meet the clinical criteria for a substance use disorder (Moshfeghinia *et al.*, 2023; Xie *et al.*, 2024).

The development of dependence is associated with adaptive changes in GABA_A receptor function. At higher doses, zolpidem loses its relative selectivity for receptors containing the $\alpha 1$ subunit and exhibits broader activity at receptors containing the $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ subunits, resulting in a pharmacological profile that more closely resembles that of benzodiazepines (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021).

Experimental studies have indicated that chronic exposure to zolpidem alters the mRNA expression of GABA_A receptor subunits and reduces their functional expression. These changes may contribute to the development of pharmacodynamic tolerance and increased susceptibility to withdrawal symptoms (Jembrek *et al.*, 2015). In animal models, prolonged administration of high doses of zolpidem resulted in a marked reduction in hippocampal neuronal activity and disrupted corticolimbic synchronization, indicating neuroadaptive changes that may contribute to the development of dependence (Berdyeva *et al.*, 2014).

Case reports and reviews of case series have documented zolpidem use at extremely high doses, ranging from 200 mg/day to 1,700 mg/day. Such exposure has been associated with the development of severe dependence characterized by loss of control over medication use, continued use despite adverse physical consequences, and severe withdrawal manifestations, including convulsions, seizures, and delirium (Chattopadhyay *et al.*, 2016; Moshfeghinia *et al.*, 2023). Importantly, dependence has been reported both in patients with a history of substance misuse and in individuals without such predisposing factors. These observations suggest that zolpidem's dependence liability is attributable, at least in part, to its pharmacodynamic properties rather than exclusively to individual patient susceptibility (Xie *et al.*, 2024).

In population-based studies, treatment duration has emerged as a key risk factor. In an analysis of Brazilian adults, 69.2% of patients used zolpidem for more than 30 days. Among these individuals, 77.4% took the medication daily, a pattern that may promote the development of tolerance and reinforce behaviors suggestive of dependence (Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). A characteristic pattern of misuse involved gradual dose escalation, initially to maintain the hypnotic effect and subsequently to achieve euphoric or anxiolytic effects (Xie *et al.*, 2024).

Psychiatric comorbidities play an important role in the development of zolpidem dependence. In numerous case reports, patients presented with co-occurring depressive disorders, anxiety disorders, or personality disorders, and zolpidem was used not only as a hypnotic but also as a means of mood regulation. This practice may increase the risk of compulsive medication use and daytime dosing (Keuroghlian *et al.*, 2012; Orsolini *et al.*, 2021). An increased risk of dependence has also been reported among shift workers, in whom chronic circadian rhythm disruption may create a recurrent need for pharmacological sleep initiation (Keuroghlian *et al.*, 2012).

These findings also indicate clinically relevant sex differences. Women were more likely to use zolpidem chronically and to report adverse effects. These differences may be explained in part by sex-related differences in pharmacokinetics, including slower clearance, a higher maximum plasma concentration (C_{max}), and a greater area under the plasma concentration–time curve (AUC) after the administration of the same dose. Female patients were also more likely to continue treatment without medical supervision (Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). These observations are consistent with evidence suggesting that women may be more susceptible to the CNS depressant effects of zolpidem and associated psychomotor impairment (Roehrs and Roth, 2016).

In clinical practice, the perception that zolpidem is safer than benzodiazepines represents an additional risk factor. This misconception may encourage liberal prescribing and prolonged treatment without appropriate monitoring for tolerance or early signs of dependence (Orsolini *et al.*, 2021). Current guidelines emphasize that zolpidem should be prescribed with a degree of caution comparable to that applied to short-acting benzodiazepines. Any decision to continue treatment beyond several weeks should be accompanied by reassessment of the individual benefit–risk balance (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Neuropsychiatric and electrophysiological consequences of supratherapeutic zolpidem doses

The use of zolpidem at doses exceeding the therapeutic range is associated with substantial disturbances in CNS function, including increased cortical excitability, altered states of consciousness, visual hallucinations, and complex perceptual disturbances (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021).

At high doses, zolpidem may disrupt neuronal networks involved in cognitive processing and perceptual integration. Experimental evidence indicates that supratherapeutic doses can alter corticolimbic network activity, which may manifest clinically as cognitive disorganization, perceptual disturbances, and episodes of derealization (Kersanté *et al.*, 2023).

The literature describes disturbances of consciousness of varying severity, ranging from transient episodes of disorientation to delirium tremens-like states, particularly after the abrupt discontinuation of high-dose zolpidem. These manifestations have been observed both in patients with prior exposure to CNS depressants and in individuals without significant psychiatric comorbidities, suggesting that supratherapeutic zolpidem use may cause severe dysregulation of neurotransmission (Awasthi and Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011).

Visual hallucinations are rare but well-documented adverse effects of zolpidem, particularly among older adults and under conditions of increased systemic exposure (Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021). Reported manifestations include perceptual distortions and complex visual hallucinations, often accompanied by anterograde amnesia and impaired insight. Reports indicate that even therapeutic doses of zolpidem may induce visual hallucinations, particularly in hospitalized older patients (Mian, 2019). Multimodal hallucinations involving simultaneous visual, auditory, and kinesthetic phenomena have also been reported, suggesting that zolpidem may substantially disrupt sensory integration and the functioning of associative neural networks (Ram *et al.*, 2015).

Complex sleep-related behaviors, including automatisms, somnambulism, and other parasomnias, are well-documented adverse effects of zolpidem and may occur at both therapeutic and supratherapeutic doses. However, the risk may increase with greater drug exposure. Literature reviews have described behaviors such as sleep-related eating, driving, making telephone calls, and episodes of aggression during states of impaired consciousness. These events are often accompanied by complete anterograde amnesia (Mittal *et al.*, 2021; Poceta, 2011). Extreme cases of violent behavior have also been reported, including 2 homicides allegedly committed by patients during episodes of automatism while taking zolpidem in combination with SSRIs (Paradis *et al.*, 2012). Because these observations are based on case reports, they do not establish causality.

High doses of zolpidem may also produce pronounced euphoric effects, substantially increasing its potential for misuse. A magnetoencephalography (MEG) study found that euphoria induced by a supratherapeutic dose of zolpidem was associated with altered activity in the frontoparietal network involved in emotion and reward processing, providing neurobiological support for the drug's reinforcing and recreational effects (Kersanté *et al.*, 2023). Similar findings have been reported in healthy volunteers, in whom supratherapeutic doses of zolpidem produced

subjective effects resembling those of psychoactive substances (Licata *et al.*, 2011).

The use of zolpidem in high doses has been associated with prolongation of the QT interval and an increased risk of cardiac arrhythmias, syncope, and falls. This effect is thought to result from the inhibition of human ether-à-go-go-related gene (hERG) potassium channels and the prolongation of the cardiomyocyte action potential. When combined with impaired consciousness and motor incoordination, these effects may substantially increase the risk of injury, particularly among older adults (Campagnari *et al.*, 2022; Jehle *et al.*, 2013).

Zolpidem withdrawal syndrome

Pathophysiology

Zolpidem withdrawal syndrome is a clinically significant consequence of prolonged or supratherapeutic exposure and is increasingly described in the neurological and neuropsychiatric literature. Although zolpidem was initially classified as a hypnotic with limited dependence liability, accumulating clinical evidence indicates that abrupt discontinuation, particularly after high-dose use, may result in a withdrawal syndrome with a clinical presentation comparable to that of benzodiazepine withdrawal (Awasthi and Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011). Symptom severity is closely related to treatment duration, cumulative dose, and individual patient susceptibility (Orsolini *et al.*, 2021).

At the pathophysiological level, zolpidem withdrawal syndrome results from adaptive changes in GABAergic neurotransmission that develop during chronic exposure to the medication. Prolonged modulation of GABA_A receptors leads to reduced receptor expression, alterations in the composition of receptor subunits, and diminished efficacy of synaptic inhibition. Experimental studies have demonstrated that chronic administration of zolpidem induces significant changes in the mRNA expression of GABA_A receptor subunits, thereby contributing to pharmacodynamic tolerance and increased neuronal excitability after abrupt discontinuation (Jembrek *et al.*, 2015).

Although closely related to the mechanisms underlying dependence, the central pathophysiological event in withdrawal is the abrupt loss of drug-mediated GABAergic inhibition in the setting of compensatory neuroadaptation. An additional factor contributing to withdrawal severity is the loss of zolpidem's relative selectivity for the $\alpha 1$ subunit when the medication is used at supratherapeutic doses. Broader activity at receptors containing the $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ subunits induces neuroadaptive changes qualitatively similar to those observed after chronic benzodiazepine exposure. After abrupt discontinuation, these adaptations result in a rapid shift in the excitation–inhibition balance toward neuronal hyperexcitability and a relative predominance of excitatory neurotransmission (Orsolini *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2024).

Clinical manifestations and severe complications

The clinical manifestations of zolpidem withdrawal range from mild-to-moderate symptoms to severe, potentially life-threatening neurological complications. The most commonly reported symptoms include pronounced anxiety, psychomotor agitation, irritability, rebound insomnia, tremor, diaphoresis, and autonomic hyperactivity. These manifestations typically emerge within 24–72 h of discontinuation and may be misinterpreted as a recurrence of the underlying sleep disorder or anxiety disorder. Such misclassification may lead to renewed zolpidem use and reinforce patterns of dependence (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021).

Some patients also experience neuropsychiatric symptoms, including impaired attention and concentration, derealization, depersonalization, and transient perceptual disturbances. These manifestations may reflect temporary destabilization of corticolimbic networks involved in conscious awareness, cognitive processing, and emotional regulation (Miyaoka *et al.*, 2010).

In severe cases, zolpidem withdrawal may be acutely life-threatening. Numerous cases of convulsions and epileptic seizures following the abrupt discontinuation of high-dose zolpidem have been reported, both in patients with a history of neurological disorders and in individuals with no known CNS disease (Hadinezhad and Hosseini, 2021). These manifestations result from the abrupt loss of GABAergic inhibition, leading to secondary neuronal hyperexcitability (Hadinezhad and Hosseini, 2021; Mattoo *et al.*, 2011).

A particularly severe manifestation of zolpidem withdrawal is delirium, often with a clinical presentation resembling sedative-hypnotic withdrawal delirium. It is characterized by profound disorientation, impaired consciousness, visual hallucinations, and marked psychomotor agitation, frequently requiring intensive inpatient treatment. Importantly, such complications have also been reported in patients with no prior exposure to alcohol or benzodiazepines, indicating that zolpidem itself may independently induce severe withdrawal manifestations (Awasthi and Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011).

Risk factors and strategies for safe discontinuation

The main risk factors for zolpidem withdrawal include prolonged use, dose escalation beyond the therapeutic range, and abrupt discontinuation. Increased susceptibility has also been observed in patients with co-occurring anxiety or depressive disorders and in individuals with chronic circadian rhythm disruption, including shift workers (Orsolini *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2024).

A more severe withdrawal course is more common among patients who concurrently use other CNS depressants, particularly alcohol and benzodiazepines. Such combined exposure may intensify neuroadaptive changes involving

GABA_A receptors and increase the risk of seizures and delirium (Miyaoka *et al.*, 2010; Orsolini *et al.*, 2021).

Because zolpidem withdrawal may be severe, abrupt discontinuation of treatment is not recommended after prolonged use or exposure to high doses. Current guidelines recommend gradual, supervised dose reduction tailored to treatment duration and the individual's risk profile, with close monitoring for neurological and neuropsychiatric complications (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023). An important component of safe discontinuation is the concurrent implementation of non-pharmacological treatments for insomnia, particularly cognitive behavioral therapy, which may reduce the risk of symptom recurrence and renewed exposure to zolpidem (Dang *et al.*, 2011; Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

The management of patients who misuse zolpidem or have developed zolpidem dependence should be tailored to the severity of the condition and the clinical setting in which treatment is provided. For patients exhibiting harmful use without evidence of severe or complicated dependence, outpatient deprescribing is generally the preferred approach. The effectiveness of this process can be substantially improved through multicomponent interventions that combine gradual dose reduction with patient education and coordinated support from physicians and pharmacists (Zeraatkar *et al.*, 2025).

Patient education regarding the risks associated with long-term benzodiazepine and Z-drug use, combined with regular medication reviews, significantly increases the proportion of individuals who successfully discontinue treatment without adversely affecting their mental health or worsening insomnia severity (Zeraatkar *et al.*, 2025).

In patients with severe zolpidem dependence, whose daily doses often exceed the therapeutic range severalfold, inpatient detoxification may be necessary using protocols similar to those employed for dependence on conventional benzodiazepines (Basińska-Szafrńska, 2022; Orsolini *et al.*, 2021). The standard approach in such cases involves replacing zolpidem with a long-acting agent that has a similar mechanism of action, most commonly diazepam.

However, uncontrolled diazepam accumulation during the initial phase of detoxification represents an important

clinical risk. Paradoxically, it may prolong the period of elevated serum drug concentrations and delay the onset of withdrawal symptoms until after hospital discharge (Basińska-Szafrńska, 2022).

An alternative to the conventional approach is the anti-accumulation strategy, which involves intensive, individualized reduction of the substitute medication dose guided by laboratory monitoring of serum drug concentrations. Applying this strategy to detoxification from high-dose zolpidem may safely shorten exposure to elevated drug concentrations, allow the elimination phase to begin earlier, and ensure continued medical supervision until the medication has been adequately cleared, thereby minimizing the risk of early relapse (Basińska-Szafrńska, 2022).

Conclusions

Zolpidem remains one of the most widely used hypnotic medications for the treatment of insomnia, with established efficacy in improving sleep parameters through its preferential activity at GABA_A receptors containing the $\alpha 1$ subunit. Its favorable pharmacodynamic profile has made it an important alternative to benzodiazepines, particularly for the short-term treatment of sleep disturbances.

However, a growing body of evidence indicates that zolpidem use may be associated with adverse effects, including altered states of consciousness, complex sleep-related behaviors, and other neuropsychiatric manifestations. An additional clinically important concern is the risk of tolerance, dependence, and withdrawal symptoms of varying severity, ranging from rebound insomnia and anxiety to delirium and seizures.

In light of the available evidence, zolpidem should be prescribed only after careful patient assessment, with the duration of treatment kept as short as possible and patients monitored closely for adverse effects, misuse, and emerging signs of dependence. Although zolpidem retains an established role in the pharmacological treatment of insomnia, its safety profile remains an important clinical concern that warrants further investigation.

Cel

Bezsennosc należy do najczęstszych zaburzeń snu, a jej przewlekła postać wiąże się z istotnymi konsekwencjami zdrowotnymi, obejmującymi upośledzenie funkcji poznawczych, pogorszenie jakości życia oraz zwiększone ryzyko chorób somatycznych i wypadków komunikacyjnych (Dang *et al.*, 2011; Wichniak *et al.*, 2023).

Mimo wysokiej skuteczności metod niefarmakologicznych, w szczególności terapii poznawczo-behawioralnej, w praktyce klinicznej farmakoterapia pozostaje istotnym elementem postępowania u pacjentów z nasilonymi objawami lub w sytuacjach, gdy interwencje psychologiczne są niewystarczające bądź trudno dostępne (Dang *et al.*, 2011; Wichniak *et al.*, 2023). Wśród dostępnych leków nasennych znaczącą rolę odgrywają niebenzodiazepinowe agonisty receptorów kwasu γ -aminomasłowego typu A ($GABA_A$), określane jako leki Z, spośród których zolpidem pozostaje jednym z najczęściej stosowanych (Dang *et al.*, 2011; Leszek, 2019).

Zolpidem opracowano jako preparat o preferencyjnym powinowactwie do podjednostki $\alpha 1$ receptora $GABA_A$, co miało umożliwić uzyskanie działania nasennego przy jednoczesnym ograniczeniu typowych dla benzodiazepin efektów, takich jak miorelaksacja, działanie anksjolityczne czy potencjał uzależniający (Mattoo *et al.*, 2011). Skuteczność w skracaniu latencji snu, wydłużaniu całkowitego czasu snu oraz poprawie subiektywnej jakości snu została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych, co ugruntowało jego zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu bezsenności (Chattopadhyay *et al.*, 2016). Aktualne wytyczne kliniczne podkreślają jego zastosowanie w terapii epizodów bezsenności wymagających szybkiej interwencji farmakologicznej (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Mimo udokumentowanej skuteczności rośnie liczba doniesień wskazujących na szerokie spektrum działań niepożądanych o charakterze neurologicznym, neuropsychiatrycznym oraz związanych ze snem, obejmujących zaburzenia świadomości, reakcje dysocjacyjne, złożone zachowania podczas snu, halucynacje oraz epizody euforii, co budzi obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania oraz potencjału nadużywania leku (Xie *et al.*, 2024).

Szczególnie istotnym problemem klinicznym pozostają objawy odstawienne, które mogą mieć charakter zarówno łagodny (lęk, pobudzenie i bezsenność z odbicia), jak i ciężki, manifestujący się majaczeniem, zaburzeniami świadomości, drgawkami oraz napadami padaczkowymi (Hadinezhad i Hosseini, 2021). W literaturze opisano przypadki gwałtownego rozwoju majaczenia po nagłym odstawieniu wysokich dawek zolpidemu, również u pacjentów bez wcześniejszych zaburzeń neurologicznych lub psychiatrycznych (Awasthi i Vohra, 2023). Co istotne, ciężkie objawy abstynencyjne (w tym drgawki) obserwowano także u osób bez wcześniejszej ekspozycji na benzodiazepiny – to sugeruje, że potencjał uzależniający zolpidemu wynika z jego właściwości farmakologicznych oraz adaptacyjnych

zmian w obrębie układu GABA-ergicznego (Haji Seyed Javadi *et al.*, 2014).

Niniejsza praca przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący roli zolpidemu w leczeniu bezsenności, ze szczególnym uwzględnieniem jego farmakodynamiki, skuteczności klinicznej, potencjału nadużywania i uzależnienia oraz profilu zespołu odstawiennego, na podstawie dostępnych danych klinicznych i opisów przypadków (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Przegląd piśmiennictwa

Materiały i metody

Na potrzeby niniejszego przeglądu przeprowadzono wyszukiwanie piśmiennictwa medycznego w bazie PubMed®, które uzupełniono analizą źródeł cytowanych w wybranych publikacjach. Kwerendę wykonano w dniach 4–8 listopada 2025 r., obejmując publikacje z lat 2010–2025.

W strategii wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: „zolpidem”, „insomnia”, „zolpidem addiction”, „zolpidem tolerance”, „zolpidem withdrawal syndrome” oraz „mechanism of zolpidem”.

Kryteria wykluczenia obejmowały publikacje niezwiązane z tematyką przeglądu, artykuły niedostępne w pełnej formie oraz prace opublikowane w językach innych niż angielski. Selekcji badań dokonywano na podstawie analizy tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji. Ostatecznie do przeglądu włączono 35 artykułów.

Mechanizm działania zolpidemu

Zolpidem jest niebenzodiazepinowym środkiem nasennym należącym do grupy imidazopirydyn. Jest dodatnim modulatorem allosterycznym receptora kwasu γ -aminomasłowego typu A ($GABA_A$), wykazującym duże powinowactwo do podjednostek zawierających $\alpha 1$, tzw. miejsca benzodiazepinowego typu $\omega 1$ (Dang *et al.*, 2011). Poprzez allosteryczne wiązanie w obrębie miejsca benzodiazepinowego nasila przewodnictwo jonów chlorkowych przez kanał $GABA_A$, prowadząc do hiperpolaryzacji neuronów oraz zmniejszenia ich pobudliwości (Edinoff *et al.*, 2021). Selektywność względem podjednostki $\alpha 1$ przy słabszym oddziaływaniu na $\alpha 2$, $\alpha 3$ i $\alpha 5$ odpowiada za dominujące działanie nasenne i sedacyjne zolpidemu, przy relatywnie słabszym wpływie na lęk, napięcie mięśniowe oraz działanie przeciwdrgawkowe, charakterystyczne dla nieselektywnych benzodiazepin (Edinoff *et al.*, 2021).

Zolpidem, zależnie od dawki, wywiera istotny wpływ na aktywność sieci neuronalnych, modulując dynamikę oscylacji snu oraz synchronizację struktur korowych i limbicznych. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że w niskich dawkach zwiększa amplitudę fal wolnych, nasila gęstość wrzecion snu w hipokampie oraz wzmacnia sprzężenie czasowe pomiędzy wrzecionami snu

a wolnymi oscylacjami korowymi, co może sprzyjać konsolidacji pamięci zależnej od snu (Kersanté *et al.*, 2023). Jednocześnie sen NREM (ang. *non-rapid eye movement*) indukowany zolpidemem różni się od fizjologicznego – w modelach mysich lek obniża moc widma w elektroencefalografii (EEG) poprzez selektywne wzmocnienie receptorów GABA_A zawierających podjednostkę $\alpha 1$, choć jego działanie sedacyjne związane z hamowaniem neuronów histaminergicznych podwzgórza może zachodzić niezależnie od tego mechanizmu (Uygun *et al.*, 2016). W wyższych dawkach (np. 10 mg/kg m.c.) zolpidem istotnie hamuje aktywność neuronów piramidalnych pola CA1 hipokampu, trzykrotnie zmniejszając częstość sygnałów wapniowych, co może prowadzić do zaburzeń funkcji pamięci epizodycznej (Berdyeva *et al.*, 2014). W badaniach na szczurach obserwowano również zależne od dawki hamowanie aktywności hipokampu oraz modulację synchronizacji w osi CA1–kora przedczołowa (Kersanté *et al.*, 2023). Część tych obserwacji znajduje potwierdzenie również u ludzi. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że zolpidem modyfikuje architekturę snu NREM, zwiększając gęstość wrzecion snu oraz wpływając na ich sprzężenie z wolnymi oscylacjami korowymi, co może mieć znaczenie dla procesów konsolidacji pamięci epizodycznej (Mednick *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2020). Łącznie dane te wskazują, że zolpidem powoduje złożone, zależne od dawki oraz selektywności wobec podjednostek receptora GABA_A, zmiany w funkcjonowaniu sieci korowo-limbicznych, które mogą przekładać się zarówno na architekturę snu, jak i procesy poznawcze.

Zolpidem charakteryzuje się szybkim wchłanianiem, biodostępnością około 70% oraz krótkim okresem półtrwania wynoszącym około 2–3 h, przy braku aktywnych metabolitów (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021). Przyjmowanie leku wraz z posiłkiem lub bezpośrednio po nim opóźnia początek działania (Bouchette *et al.*, 2025). Metabolizowany jest głównie w wątrobie przez CYP3A4, a w mniejszym stopniu przez CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6 (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021). Taki profil farmakokinetyczny ogranicza ryzyko utrzymującego się rano upośledzenia funkcji poznawczych oraz zmniejsza prawdopodobieństwo występowania sedacji następnego dnia (Dang *et al.*, 2011).

Profil kliniczny i bezpieczeństwo stosowania zolpidemu

Zolpidem jest krótko działającym agonistą receptorów GABA_A zarejestrowanym przez FDA (Food and Drug Administration) do krótkotrwałego leczenia bezsenności u dorosłych. Dostępny jest w postaci tabletek o natychmiastowym oraz przedłużonym uwalnianiu (Bouchette *et al.*, 2025; Edinoff *et al.*, 2021). Standardowa dawka preparatu o szybkim uwalnianiu wynosi 10 mg i przyjmuje ją się bezpośrednio przed snem. W przypadku osób w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością wątroby zaleca

się jej redukcję do 5 mg ze względu na wolniejszy klirens i zwiększone ryzyko działań niepożądanych (Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021). Preparat o przedłużonym uwalnianiu (ang. *modified release* – MR) charakteryzuje się dwufazowym profilem uwalniania i porównywalnym bezpieczeństwem względem postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Zalecane dawki wynoszą odpowiednio 12,5 mg oraz 6,25 mg u pacjentów w podeszłym wieku (Dang *et al.*, 2011; Orsolini *et al.*, 2021).

W dawkach terapeutycznych zolpidem charakteryzuje się szybkim początkiem działania, skraca czas zasypiania, wydłuża całkowity czas snu, poprawia jego ciągłość oraz zmniejsza liczbę i czas trwania wybudzeń. Co ważne, nie powoduje istotnego upośledzenia funkcjonowania w ciągu dnia (Dang *et al.*, 2011; Xiang *et al.*, 2021). W porównaniu z krótko działającymi benzodiazepinami, które wpływają na wiele podjednostek receptora GABA_A, zolpidem wykazuje względną selektywność wobec podjednostki $\alpha 1$. Wiąże się to z silniejszym działaniem nasennym oraz słabszym efektem miorelaksacyjnym, przeciwlękowym i amnestycznym, co skutkuje korzystniejszym profilem bezpieczeństwa przy zachowanej skuteczności klinicznej (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021; Wichniak *et al.*, 2023).

Zolpidem metabolizowany jest głównie przez izoenzym CYP3A4, dlatego leki hamujące jego aktywność mogą zwiększać stężenie zolpidemu w osoczu, nasilając działanie sedacyjne oraz ryzyko działań niepożądanych (Bouchette *et al.*, 2025; Mittal *et al.*, 2021). Jednoczesne stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, takich jak fluoksetyna, paroksetyna czy fluwoksamina, opisywano jako czynnik wywołujący halucynacje wzrokowe, epizody amnezji oraz zaburzenia zachowania (Miyaoka *et al.*, 2010). W literaturze odnotowano również przypadki somnambulizmu w trakcie równoległego stosowania zolpidemu z fluwoksaminą lub kwasem walproinowym (Miyaoka *et al.*, 2010; Mittal *et al.*, 2021), a także dwa przypadki agresywnych zachowań zakończonych zabójstwem z następczą amnezją u pacjentów leczonych jednocześnie paroksetyną i zolpidemem (Paradis *et al.*, 2012). Równoczesne stosowanie zolpidemu z alkoholem, opioidami lub innymi depresantami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) znacząco zwiększa ryzyko depresji oddechowej, zaburzeń psychomotorycznych oraz zaburzeń świadomości (Bouchette *et al.*, 2025).

Mimo korzystniejszego profilu bezpieczeństwa w porównaniu z benzodiazepinami pojawia się coraz więcej danych wskazujących na ryzyko nadużywania, uzależnienia oraz występowania objawów odstawiennych po zolpidemie (Xie *et al.*, 2024). Szczególnie wysokie ryzyko dotyczy pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, historią uzależnień oraz stosujących lek dłużej niż 4 tygodnie (Miyaoka *et al.*, 2010; Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). Nadużywanie najczęściej wynika z przyjmowania zolpidemu w dawkach przekraczających zalecenia lub poza wskazaniem – w celu uzyskania euforii, poprawy nastroju czy rozluźnienia,

co przejawia się m.in. przyjmowaniem kolejnych dawek w ciągu dnia (Xie *et al.*, 2024). Mechanizm zwiększonego potencjału uzależniającego wiąże się ze zmianami adaptacyjnymi w receptorach GABA_A oraz utratą selektywności zolpidemu wobec podjednostki $\alpha 1$ w wyższych dawkach, co prowadzi do nieselektywnej aktywacji receptorów $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ i $\alpha 5$, generując efekty zbliżone do benzodiazepin (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021). Nagłe przerwanie długotrwałej ekspozycji na lek może skutkować objawami odstawiennymi, takimi jak bezsenność, zwiększone napięcie, halucynacje, a nawet drgawki, dlatego zaleca się stopniową redukcję dawki (Edinoff *et al.*, 2021; Miyaoka *et al.*, 2010; Xie *et al.*, 2024).

Neuropsychiatryczne konsekwencje nadużywania zolpidemu

Rozwój uzależnienia i czynniki ryzyka

Dane kliniczne oraz badania neurobiologiczne jednoznacznie wskazują, że zolpidem wykazuje istotny potencjał uzależniający. Ryzyko to jest szczególnie wysokie w przypadku stosowania dawek przekraczających zakres terapeutyczny oraz długotrwałej terapii prowadzonej niezgodnie z obowiązującymi rekomendacjami. Opisy przypadków oraz przeglądy literatury dokumentują rozwój tolerancji, występowanie objawów abstynencyjnych oraz pojawianie się utrwalonych, kompulsywnych wzorców przyjmowania leku, spełniających kliniczne kryteria zaburzeń używania substancji (Moshfeghinia *et al.*, 2023; Xie *et al.*, 2024).

Mechanizm rozwoju zależności wiąże się z adaptacyjnymi zmianami w obrębie receptorów GABA_A. Wraz ze wzrostem dawki dochodzi do utraty selektywności zolpidemu względem podjednostki $\alpha 1$ oraz nieselektywnej aktywacji podjednostek $\alpha 2$, $\alpha 3$ i $\alpha 5$, co nadaje jego działaniu profil zbliżony do benzodiazepin (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021).

Badania eksperymentalne potwierdzają, że przewlekła ekspozycja na zolpidem prowadzi do zmian ekspresji mRNA podjednostek receptorów GABA_A oraz redukcji ich funkcjonalnej ekspresji, a to stanowi podstawę farmakodynamicznej tolerancji oraz zwiększonej podatności na objawy odstawiennne (Jembrek *et al.*, 2015). W modelach zwierzęcych długotrwałe podawanie wysokich dawek wywoływało istotną redukcję aktywności neuronalnej hipokampu oraz zaburzenia synchronizacji korowo-limbicznej, odzwierciedlając neuroadaptacje typowe dla substancji o wysokim potencjale uzależniającym (Berdyjeva *et al.*, 2014).

W opisach przypadków oraz przeglądach serii przypadków raportowano stosowanie zolpidemu w bardzo wysokich dawkach sięgających 200–1700 mg na dobę. Taka ekspozycja wiązała się z rozwojem pełnoobjawowej zależności, charakteryzującej się utratą kontroli nad przyjmowaniem leku, kontynuacją terapii pomimo szkód somatycznych oraz występowaniem ciężkich objawów abstynencyjnych, w tym drgawek, napadów padaczkowych

i majaczenia po próbie odstawienia (Chattopadhyay *et al.*, 2016; Moshfeghinia *et al.*, 2023). Co istotne, zależność rozwijała się zarówno u pacjentów z wcześniejszą historią nadużywania substancji, jak i u osób bez takich obciążeń, co potwierdza, że potencjał uzależniający zolpidemu wynika z jego właściwości farmakodynamicznych, a nie wyłącznie z predyspozycji pacjenta (Xie *et al.*, 2024).

W badaniach populacyjnych kluczowym czynnikiem ryzyka okazał się czas trwania terapii. W analizie obejmującej dorosłą populację brazylijską przewlekłe stosowanie zolpidemu przez okres dłuższy niż 30 dni dotyczyło 69,2% pacjentów. Spośród nich 77,4% przyjmowało lek codziennie, co sprzyjało narastaniu tolerancji oraz utrwalaniu wzorców sugerujących rozwój zależności (Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). Charakterystyczny wzorec nadużywania obejmował stopniową eskalację dawki, początkowo w celu utrzymania skuteczności nasennej, a następnie w celu uzyskania działania euforycznego lub anksjolitycznego (Xie *et al.*, 2024).

Istotną rolę w rozwoju zależności odgrywają czynniki psychopatologiczne. W licznych opisach przypadków pacjenci prezentowali współistniejące zaburzenia depresyjne, lękowe lub zaburzenia osobowości, a zolpidem był stosowany nie tylko jako lek nasenny, lecz także jako środek regulujący nastrój, co zwiększało ryzyko kompulsywnego przyjmowania i stosowania w ciągu dnia (Keuroghlian *et al.*, 2012; Orsolini *et al.*, 2021). Zwiększone ryzyko zależności odnotowano także u osób pracujących w systemie zmianowym, u których przewlekła dysregulacja rytmu dobowego generowała powtarzalną potrzebę farmakologicznego inicjowania snu (Keuroghlian *et al.*, 2012).

Wyniki badań wskazują również na istotne różnice międzypłciowe. Kobiety częściej stosowały zolpidem przewlekłe i częściej zgłaszały działania niepożądane, co częściowo wynika z odmiennych parametrów farmakokinetycznych, obejmujących wolniejszy metabolizm oraz wyższe wartości maksymalnego stężenia leku w surowicy (C_{max}) i pola pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (ang. *area under the curve* – AUC) przy tej samej dawce, a także większą skłonność do samodzielnego kontynuowania terapii bez nadzoru lekarskiego (Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). Obserwacje te pozostają zgodne z danymi wskazującymi na zwiększoną wrażliwość kobiet na depresyjne działanie leków wpływających na OUN oraz związane z tym zaburzenia funkcji psychomotorycznych (Roehrs *et al.*, 2016).

W praktyce klinicznej dodatkowym czynnikiem ryzyka jest utrwalone przekonanie o większym bezpieczeństwie zolpidemu w porównaniu z benzodiazepinami, co sprzyja liberalnemu przepisywaniu leku oraz prowadzeniu terapii bez właściwego monitorowania tolerancji i wczesnych objawów zależności (Orsolini *et al.*, 2021). Aktualne wytyczne podkreślają, że zolpidem powinien być stosowany z ostrożnością porównywalną do krótko działających benzodiazepin, a decyzja o kontynuacji leczenia po kilku tygodniach powinna wiązać się z ponowną oceną bilansu korzyści i ryzyka (Del Rio Verdusco *et al.*, 2023).

Neuropsychiatryczne i elektrofizjologiczne konsekwencje stosowania supratęrapeutycznych dawek zolpidemu

Stosowanie zolpidemu w dawkach przekraczających zakres terapeutyczny wiąże się z istotnymi zaburzeniami funkcjonowania OUN, obejmującymi wzrost pobudliwości kory mózgowej, zaburzenia świadomości, halucynacje wzrokowe oraz złożone zaburzenia percepcji (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021).

W wysokich dawkach zolpidem może wpływać na funkcjonowanie sieci neuronalnych związanych z procesami poznawczymi oraz integracją percepcyjną. Badania eksperymentalne wskazują, że supratęrapeutyczne dawki leku są zdolne zaburzać aktywność struktur korowo-limbicznych, co klinicznie może manifestować się dezorganizacją procesów poznawczych, zaburzeniami percepcji oraz epizodami derealizacji (Kersanté *et al.*, 2023).

W piśmiennictwie opisano przypadki zaburzeń świadomości o zróżnicowanym nasileniu, obejmujące zarówno krótkotrwałe epizody dezorientacji, jak i stany majaczeniowe o obrazie klinicznym zbliżonym do *delirium tremens*, szczególnie po nagłym odstawieniu wysokich dawek zolpidemu. Zjawiska te obserwowano zarówno u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inne depresanty OUN, jak i u osób bez istotnych obciążeń psychiatrycznych, co sugeruje możliwość występowania ciężkich zaburzeń regulacji neuroprzekątnictwa w przebiegu stosowania supratęrapeutycznych dawek leku (Awasthi i Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011).

Halucynacje wzrokowe należą do rzadkich, ale dobrze udokumentowanych działań niepożądanych zolpidemu, szczególnie w populacji osób w podeszłym wieku oraz przy zwiększonej ekspozycji (Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021). Opisywano zarówno zniekształcenia percepcyjne, jak i złożone halucynacje wzrokowe, często współwystępujące z amnezją następczą oraz obniżeniem krytycyzmu. W piśmiennictwie odnotowano, że nawet ilości terapeutyczne mogą indukować omamy wzrokowe, szczególnie u hospitalizowanych pacjentów w podeszłym wieku (Mian, 2019). Odnotowano również przypadki halucynacji modalnych obejmujących jednocześnie modalność wzrokową, słuchową i kinestetyczną, co sugeruje istotny wpływ zolpidemu na integrację sensoryczną oraz funkcjonowanie sieci asocjacyjnych (Ram *et al.*, 2015).

Złożone zaburzenia zachowania podczas snu, w tym automatyzmy, somnambulizm oraz inne parasomnie, należą do dobrze udokumentowanych działań niepożądanych zolpidemu i mogą występować zarówno podczas stosowania dawek terapeutycznych, jak i supratęrapeutycznych. Ryzyko ich wystąpienia może jednak wzrastać wraz ze zwiększoną ekspozycją na lek. W przeglądach literatury opisano następujące zachowania: jedzenie podczas snu, prowadzenie pojazdów, rozmowy telefoniczne czy epizody agresji w stanie niepełnej świadomości. Zdarzeniom tym często towarzyszy całkowita amnezja następcza (Mittal

et al., 2021; Poceta, 2011). Przedstawiono również skrajne przypadki zachowań przemocowych, w tym dwa incydenty zabójstw dokonanych w stanie automatyzmu u pacjentów przyjmujących zolpidem w skojarzeniu z SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*) (Paradis *et al.*, 2012).

Wysokie dawki zolpidemu mogą także wywoływać wyraźne efekty euforyczne, co istotnie zwiększa ryzyko nadużywania. W badaniu magnetoencefalograficznym (MEG) wykazano, że stan euforii indukowany supratęrapeutyczną dawką zolpidemu korelował ze zmianami aktywności sieci czołowo-ciemieniowych odpowiedzialnych za regulację emocji i nagrody, co potwierdza neurobiologiczne podstawy właściwości rekreacyjnych leku (Kersanté *et al.*, 2023). Podobne obserwacje odnotowano u zdrowych ochotników, u których zolpidem w dawkach wyższych niż terapeutyczne wywoływał subiektywne efekty przypominające działanie substancji psychoaktywnych (Licata *et al.*, 2011).

Stosowanie dużych dawek zolpidemu wiąże się z wydłużeniem odstępu QT oraz zwiększonym ryzykiem arytmii, omdleń i upadków. Mechanizm ten związany jest z hamowaniem kanałów potasowych hERG (ang. *human ether-à-go-go-related gene*) i wydłużeniem potencjału czynnościowego kardiomiocytów, co w połączeniu z zaburzeniami świadomości i koordynacji ruchowej istotnie zwiększa ryzyko urazów, zwłaszcza u osób starszych (Campagnari *et al.*, 2022; Jehle *et al.*, 2013).

Zespół abstynencyjny po zolpidemie

Patofizjologia

Zespół odstawienny po zolpidemie stanowi klinicznie istotne następstwo długotrwałej lub supratęrapeutycznej ekspozycji na lek i jest coraz częściej opisywany w literaturze neurologicznej oraz neuropsychiatrycznej. Pomimo pierwotnej klasyfikacji zolpidemu jako środka nasennego o ograniczonym potencjale uzależniającym narastające dane kliniczne wskazują, że nagłe przerwanie leczenia, zwłaszcza po stosowaniu wysokich dawek, może prowadzić do rozwoju zespołu abstynencyjnego o obrazie klinicznym porównywalnym z zespołem odstawiennym po benzodiazepinach (Awasthi i Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011). Nasilenie objawów pozostaje ściśle zależne od czasu trwania terapii, skumulowanej dawki oraz indywidualnej podatności pacjenta (Orsolini *et al.*, 2021).

Na poziomie patofizjologicznym zespół odstawienny po zolpidemie jest konsekwencją adaptacyjnych zmian w obrębie przekątnictwa GABA-ergicznego, rozwijających się w trakcie przewlekłej ekspozycji na lek. Długotrwała modulacja receptorów GABA_A prowadzi do zmniejszenia ich ekspresji, modyfikacji składu podjednostek receptorowych oraz osłabienia skuteczności hamowania synaptycznego. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że przewlekłe stosowanie zolpidemu indukuje istotne zmiany w ekspresji mRNA podjednostek receptora GABA_A, co sprzyja rozwojowi tolerancji farmakodynamicznej oraz zwiększonej

pobudliwości neuronalnej po nagłym przerwaniu leczenia (Jembrek *et al.*, 2015).

W przeciwieństwie do mechanizmów leżących u podstaw rozwoju zależności w zespole abstynencyjnym kluczowe znaczenie ma nagłe zniesienie wcześniej kompensowanego hamowania GABA-ergicznego. Dodatkowym czynnikiem nasilającym objawy odstawiennne jest utrata selektywności zolpidemu wobec podjednostki $\alpha 1$ przy stosowaniu dawek przekraczających zakres terapeutyczny. Nieselektywna aktywacja podjednostek $\alpha 2$, $\alpha 3$ i $\alpha 5$ prowadzi do neuroadaptacji jakościowo zbliżonych do obserwowanych w przewlekłej ekspozycji na benzodiazepiny, skutkując gwałtownym przesunięciem równowagi pobudzenie–hamowanie w kierunku nadmiernej aktywności neuronalnej oraz względną dominacją przekąźnictwa pobudzającego (Orsolini *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2024).

Objawy i ciężkie manifestacje zespołu odstawiennego

Objawy zespołu odstawiennego po zolpidemie obejmują szerokie spektrum nasilenia – od łagodnych i umiarkowanych manifestacji po ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu powikłania neurologiczne. Najczęściej obserwowane objawy obejmują nasilony lęk, pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, bezsenność z odbicia, drżenie, potliwość oraz objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego. Manifestacje te zwykle ujawniają się w ciągu 24–72 h od zaprzestania stosowania leku i bywają mylnie interpretowane jako nawrót pierwotnych zaburzeń snu lub zaburzeń lękowych, co sprzyja ponownej ekspozycji na zolpidem i utrwalaniu wzorców zależności (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021).

U części pacjentów obserwuje się również objawy neuropsychiatryczne, takie jak zaburzenia uwagi i koncentracji, derealizacja, depersonalizacja oraz przemijające zaburzenia percepcji. Objawy te odzwierciedlają przejściową destabilizację funkcjonowania sieci korowo-limbicznych odpowiedzialnych za integrację świadomości, procesów poznawczych oraz regulację emocjonalną (Miyaoaka *et al.*, 2010).

W cięższych przypadkach zespół odstawienny może przyjmować postać bezpośrednio zagrażającą życiu. W literaturze opisano liczne przypadki drgawek oraz napadów padaczkowych występujących po nagłym odstawieniu wysokich dawek zolpidemu, zarówno u pacjentów z wcześniejszym wywiadem neurologicznym, jak i u osób bez rozpoznanych chorób OUN (Hadinezhad i Hosseini, 2021). Manifestacje te są konsekwencją gwałtownego zniesienia hamowania GABA-ergicznego prowadzącego do wtórnej nadmiernej pobudliwości neuronalnej (Hadinezhad i Hosseini, 2021; Mattoo *et al.*, 2011).

Szczególnie ciężką postacią zespołu abstynencyjnego jest majaczenie, często o obrazie klinicznym zbliżonym do delirium abstynencyjnego. Charakteryzuje się głęboką dezorientacją, zaburzeniami świadomości, omamami wzrokowymi oraz znacznym pobudzeniem psychoruchowym,

wymagającymi intensywnego leczenia szpitalnego. Istotne jest, że tego typu powikłania obserwowano również u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na alkohol lub benzodiazepiny, co wskazuje na autonomiczny potencjał zolpidemu do indukowania ciężkich objawów abstynencyjnych (Awasthi i Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011).

Czynniki ryzyka zespołu odstawiennego i strategia bezpiecznego odstawiania

Do głównych czynników ryzyka zespołu odstawiennego po zolpidemie należą: długotrwałe stosowanie leku, eskalacja dawki powyżej zakresu terapeutycznego oraz nagłe przerwanie terapii. Zwiększoną podatność obserwuje się również u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi oraz u osób z przewlekłą dysregulacją rytmu dobowego, w tym pracujących w systemie zmianowym (Orsolini *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2024).

Cięższy przebieg zespołu abstynencyjnego częściej występuje u pacjentów jednocześnie stosujących inne depresanty OUN, w szczególności alkohol i benzodiazepiny, co sprzyja nasileniu neuroadaptacji receptorów GABA_A oraz zwiększa ryzyko drgawek i majaczenia (Miyaoaka *et al.*, 2010; Orsolini *et al.*, 2021).

Ze względu na potencjalnie ciężki przebieg zespołu abstynencyjnego nagłe odstawienie zolpidemu po długotrwałej lub wysokodawkowej ekspozycji nie jest rekomendowane. Aktualne wytyczne zalecają stopniową, kontrolowaną redukcję dawki, dostosowaną do czasu trwania terapii oraz profilu ryzyka pacjenta, przy jednoczesnym monitorowaniu neurologicznym (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023). Istotnym elementem bezpiecznego odstawiania pozostaje równoległe wdrażanie niefarmakologicznych metod leczenia bezsenności, w szczególności terapii poznawczo-behawioralnej, co ogranicza ryzyko nawrotu objawów i ponownej ekspozycji na lek (Dang *et al.*, 2011; Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Strategia postępowania w przypadku osób nadużywających lub uzależnionych od zolpidemu zależy od stopnia nasilenia problemu oraz warunków, w jakich prowadzona jest terapia. W przypadku pacjentów wykazujących szkodliwe używanie leku (bez cech głębokiego, powikłanego uzależnienia) preferowanym postępowaniem jest depreskrypcja w warunkach ambulatoryjnych. Skuteczność tego procesu istotnie podnoszą interwencje wielokomponentowe, łączące stopniowe reduktowanie dawki (tapering) z edukacją pacjenta oraz wsparciem farmaceutycznym i lekarskim (Zeraatkar *et al.*, 2025). Edukacja chorych na temat ryzyka związanego z przewlekłym przyjmowaniem benzodiazepin oraz leków z grupy Z połączona z regularnymi przeglądami lekowymi znacząco zwiększa odsetek pacjentów z powodzeniem kończących terapię, nie wpływając przy tym negatywnie na ich stan psychiczny czy nasilenie bezsenności (Zeraatkar *et al.*, 2025).

Z kolei w przypadku osób głęboko uzależnionych od zolpidemu, u których dawki dobowe często wielokrotnie

przekraczają normy terapeutyczne, konieczna bywa detoksykacja w warunkach szpitalnych, realizowana analogicznie do protokołów stosowanych przy uzależnieniach od klasycznych benzodiazepin (Basińska-Szafrńska, 2022; Orsolini *et al.*, 2021). Standardowe podejście w takich przypadkach opiera się na konwersji przyjmowanej substancji na długo działający substytut o zbliżonym mechanizmie działania – najczęściej diazepam. Istnieje jednak poważne ryzyko związane z niekontrolowaną akumulacją diazepamu w początkowej fazie detoksykacji, co paradoksalnie wydłuża fazę wysokich stężeń leku w surowicy i przesuwają kryzys odstawienny na okres po wypisie ze szpitala (Basińska-Szafrńska, 2022). Alternatywą dla tradycyjnego podejścia pozostaje paradygmat antyakumulacyjny, polegający na intensywnej, zindywidualizowanej redukcji dawki substytutu pod kontrolą laboratoryjnych oznaczeń stężenia leku we krwi. Przeniesienie tego mechanizmu na grunt detoksykacji od wysokich dawek zolpidemu pozwala na bezpieczne skrócenie czasu ekspozycji na wysokie stężenia substancji, wcześniejsze rozpoczęcie właściwej eliminacji oraz zapewnienie pełnej opieki medycznej aż do momentu całkowitego oczyszczenia organizmu, co minimalizuje ryzyko szybkiego nawrotu (Basińska-Szafrńska, 2022).

Wnioski

Zolpidem pozostaje jednym z najczęściej stosowanych leków nasennych w terapii bezsenności, wykazując potwierdzoną skuteczność w poprawie parametrów snu dzięki selektywnemu działaniu na receptory GABA_A zawierające podjednostkę $\alpha 1$. Korzystny profil farmakodynamiczny sprawił, że lek ten stał się istotną alternatywą dla benzodiazepin, szczególnie w krótkotrwałym leczeniu zaburzeń snu. Coraz liczniejsze dane wskazują jednak, że stosowanie zolpidemu może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych obejmujących zaburzenia świadomości, złożone zachowania podczas snu oraz objawy neuropsychiatryczne. Istotnym ograniczeniem klinicznym pozostaje również ryzyko rozwoju tolerancji, uzależnienia oraz objawów odstawiennych o różnym nasileniu – od bezsenności z odbicia i lęku po majaczenie oraz drgawki. W świetle dostępnych danych stosowanie zolpidemu wymaga ostrożnej kwalifikacji pacjentów, ograniczenia czasu terapii oraz monitorowania potencjalnych działań niepożądanych. Aktualny stan wiedzy wskazuje, że mimo ugruntowanej pozycji w farmakoterapii bezsenności bezpieczeństwo stosowania zolpidemu pozostaje istotnym zagadnieniem klinicznym wymagającym dalszych badań.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

Not applicable.

ORCID iDs

Julia Sławińska  <https://orcid.org/0009-0002-3178-7988>
Weronika Mielnicka  <https://orcid.org/0009-0001-3837-3473>
Jagoda Mikołajczyk  <https://orcid.org/0009-0009-1745-5339>
Artur Hawajski  <https://orcid.org/0009-0003-7592-2114>
Jan Nowak  <https://orcid.org/0009-0006-8145-8647>
Stella Mieruszyńska  <https://orcid.org/0009-0004-3483-5660>
Olga Szeidl  <https://orcid.org/0009-0006-0691-2571>
Maja Kołodziejska  <https://orcid.org/0009-0007-1950-3053>
Marcin Lewandowski  <https://orcid.org/0009-0002-4894-2358>
Anna Cupiał  <https://orcid.org/0009-0008-8145-2389>

References

1. Awasthi H, Vohra A. Abrupt withdrawal from chronic high-dose zolpidem use: A case report of resulting delirium. *Cureus* 2023; 15(11): e49025. doi:10.7759/cureus.49025
2. Basińska-Szafrńska A. Use of a long-acting substitute in detoxification from benzodiazepines: Safety (accumulation) problems and proposed mitigation procedure. *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78(11): 1833–1841. doi:10.1007/s00228-022-03388-x
3. Berdyeva T, Otte S, Aluisio L, Ziv Y, Burns LD, Dugovic C, *et al.* Zolpidem reduces hippocampal neuronal activity in freely behaving mice: A large scale calcium imaging study with miniaturized fluorescence microscope. *PLoS One* 2014; 9(11): e112068. doi:10.1371/journal.pone.0112068
4. Bouchette D, Akhondi H, Patel P, Quick J. Zolpidem. In: *StatPearls* 2025 [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442008> (last accessed on 15.05.2026).
5. Campagnari S, Zamboni L, Fusina F, Casari R, Lugoboni F. Case report: High doses of zolpidem and QT interval lengthening: Is there a relationship? A case series. *Front Psychiatry* 2022; 13: 1033061. doi:10.3389/fpsy.2022.1033061
6. Chattopadhyay AC, Shukla L, Kandasamy A, Benegal V. High-dose zolpidem dependence – Psychostimulant effects? A case report and literature review. *Ind Psychiatry J* 2016; 25(2): 222–224. doi:10.4103/ipj.ipj_80_14
7. Dang A, Garg A, Rataboli PV. Role of zolpidem in the management of insomnia. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17(5): 387–397. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00158.x
8. Del Rio Verduzco A, Salari A, Haghighparast P. Efficacy and safety of pharmacotherapy in chronic insomnia: A review of clinical guidelines and case reports. *Mental Health Clin* 2023; 13(5): 244–254. doi:10.9740/mhc.2023.10.244
9. Edinoff AN, Wu N, Ghaffar YT, Prejean R, Gremillion R, Cogburn M, *et al.* Zolpidem: Efficacy and side effects for insomnia. *Health Psychol Res* 2021; 9(1): 24927. doi:10.52965/001c.24927
10. Hadinezhad P, Hosseini SH. Zolpidem withdrawal seizure in an Iranian young woman: A case presentation. *Caspian J Intern Med* 2021; 12(Suppl 2): S376–S378. doi:10.22088/cjim.12.0.376
11. Haji Seyed Javadi SA, Hajiali F, Nassiri Asl M. Zolpidem dependency and withdrawal seizure: A case report study. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(11): e19926.

12. Jehle J, Ficker E, Wan X, Deschenes I, Kisselbach J, Wiedmann F, *et al.* Mechanisms of zolpidem-induced long QT syndrome: Acute inhibition of recombinant hERG K⁺ channels and action potential prolongation in human cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells. *Br J Pharmacol* 2013; 168(5): 1215–1229. doi:10.1111/bph.12002
13. Jembrek MJ, Vlaineć J, Šuran J. Zolpidem withdrawal induced uncoupling of GABA_A receptors in vitro associated with altered GABA_A receptor subunit mRNA expression. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2015; 75(2): 160–171. doi:10.55782/ane-2015-2025
14. Kersanté F, Purple RJ, Jones MW. The GABA_A receptor modulator zolpidem augments hippocampal-prefrontal coupling during non-REM sleep. *Neuropsychopharmacology* 2023; 48(4): 594–604. doi:10.1038/s41386-022-01355-9
15. Keuroghlian AS, Barry AS, Weiss RD. Circadian dysregulation, zolpidem dependence, and withdrawal seizure in a resident physician performing shift work. *Am J Addict* 2012; 21(6): 576–577. doi:10.1111/j.1521-0391.2012.00273.x
16. Leszek J. Miejsce zolpidemu w leczeniu bezsenności. *J EBM* 2019; 12(2): 173–176. doi:10.24292/01.MF.0219.14
17. Licata SC, Mashhoon Y, MacLean RR, Lukas SE. Modest abuse-related subjective effects of zolpidem in drug-naïve volunteers. *Behav Pharmacol* 2011; 22(2): 160–166. doi:10.1097/FBP.0b013e328343d78a
18. Mattoo SK, Gaur N, Das PP. Zolpidem withdrawal delirium. *Indian J Pharmacol* 2011; 43(6): 729–730. doi:10.4103/0253-7613.89838
19. Mednick SC, McDevitt EA, Walsh JK, Wamsley E, Paulus M, Kanady JC, *et al.* The critical role of sleep spindles in hippocampal-dependent memory: A pharmacology study. *J Neurosci* 2013; 33(10): 4494–4504. doi:10.1523/JNEUROSCI.3127-12.2013
20. Mian R. Visual hallucinations from zolpidem use for the treatment of hospital insomnia in a septuagenarian. *Cureus* 2019; 11(1): e3848. doi:10.7759/cureus.3848
21. Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J, Tsuji S, Inami Y, Nishida A. Adverse reactions to zolpidem: Case reports and a review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12(6): PCC.09r00849. doi:10.4088/PCC.09r00849bro
22. Mittal N, Mittal R, Gupta MC. Zolpidem for insomnia: A double-edged sword. A systematic literature review on zolpidem-induced complex sleep behaviors. *Indian J Psychol Med* 2021; 43(5): 373–381. doi:10.1177/0253717621992372
23. Moshfeghinia R, Jazi K, Kabaranzadghadim S, Malekpour M, Oji B. Severe chronic abuse of zolpidem for over 10 years: A case report and review of similar cases. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1252397. doi:10.3389/fpsy.2023.1252397
24. Orsolini L, Chiappini S, Grandinetti P, Bruschi A, Testa R, Provenzano A, *et al.* 'Z-trip'? A comprehensive overview and a case-series of zolpidem misuse. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021; 19(2): 367–387. doi:10.9758/cpn.2021.19.2.367
25. Paradis CM, Siegel LA, Kleinman SB. Two cases of zolpidem-associated homicide. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012; 14(4): PCC.12br01363. doi:10.4088/PCC.12br01363
26. Poceta JS. Zolpidem ingestion, automatisms, and sleep driving: A clinical and legal case series. *J Clin Sleep Med* 2011; 7(6): 632–638. doi:10.5664/jcsm.1468
27. Ram D, Eiman N, Gowdappa B. Multimodal hallucination (audio-visual, kinaesthetic and scenic) associated with the use of zolpidem. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; 13(2): 215–217. doi:10.9758/cpn.2015.13.2.215
28. Roehrs TA, Roth T. Gender differences in the efficacy and safety of chronic nightly zolpidem. *J Clin Sleep Med* 2016; 12(3): 319–325. doi:10.5664/jcsm.5574
29. Schuelter-Trevisol F, Cipriano Felipe F, Camargo B, Trevisol BS, Raimundo LJ, Trevisol DJ. Incidence of adverse effects and misuse of zolpidem. *J Pharma Technol* 2025; 41(3): 103–107. doi:10.1177/87551225251324856
30. Uygun DS, Ye Z, Zecharia AY, Harding EC, Yu X, Yustos R, *et al.* Bottom-up versus top-down induction of sleep by zolpidem acting on histaminergic and neocortex neurons. *J Neurosci* 2016; 36(44): 11171–1184. doi:10.1523/JNEUROSCI.3714-15.2016
31. Wichniak A, Bieńkowski P, Dąbrowski R, Mastalerz-Migas A, Rymaszewska J. Treatment of insomnia in older adults. Recommendations of the Polish Sleep Research Society, Polish Society of Family Medicine and the Polish Psychiatric Association. *Psychiatr Pol* 2023; 57(3): 495–516. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/161597
32. Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J. Efficacy and safety of zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: A meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med* 2021; 87: 250–256. doi:10.1016/j.sleep.2021.09.005
33. Xie F, Liu B, Yang L, Huang J, Li B, Li Y. Zolpidem-related euphoria, addiction and detoxification: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103(44): e40280. doi:10.1097/MD.00000000000040280
34. Zeraatkar D, Nagraj SK, Ling M, Jassal T, Kirsh S, Lima JP, *et al.* Comparative effectiveness of interventions to facilitate deprescription of benzodiazepines and other sedative hypnotics: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2025; 389: e081336. doi:10.1136/bmj-2024-081336
35. Zhang J, Yetton B, Whitehurst LN, Naji M, Mednick SC. The effect of zolpidem on memory consolidation over a night of sleep. *Sleep* 2020; 43(11): zsaa084. doi:10.1093/sleep/zsaa084