



Научно-исследовательский журнал «International Journal of Medicine and Psychology / Международный журнал медицины и психологии»

<https://ijmp.ru>

2025, Том 8, № 1 / 2025, Vol. 8, Iss. 1 <https://ijmp.ru/archives/category/publications>

Научная статья / Original article

Шифр научной специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки)

УДК 615.917

^{1, 2} Волкова А.А.,

^{1, 2} Калекин Р.А.,

¹ Орлова А.М.,

¹ Российский центр судебно-медицинской экспертизы
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

² Российский университет дружбы народов

Токсикокинетика зопиклона

Аннотация: зопиклон является агонистом бензодиазепиновых рецепторов небензодиазепинового ряда, является первым снотворным циклопирролоном. При длительном применении его развивается лекарственная зависимость и привыкание, а также зопиклон применяется в немедицинских целях, поэтому он является объектом судебно-химического и химико-токсикологического исследования. Терапевтическая доза зопиклона при пероральном приеме составляет 3,75-15,0 мг, токсическая доза 15-90 мг, а смертельная доза ≥ 90 мг. В случае отравления зопиклоном с летальным исходом концентрации в биологических объектах составят в крови $\geq 0,62$ мг/л; моче $\geq 10,5$ мг/л; головном мозге $\geq 2,8$ мг/кг; сердце $\geq 1,6$ мг/кг; почках $\geq 1,7$ мг/кг; мышцах $\geq 1,9$ мг/кг; в ткани печени $\geq 4,9$ мг/кг.

Ключевые слова: зопиклон, имован, токсикокинетика, терапевтическая доза, токсическая доза, смертельная доза

Для цитирования: Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М. Токсикокинетика зопиклона // International Journal of Medicine and Psychology. 2025. Том 8. № 1. С. 46 – 52.

Поступила в редакцию: 19 октября 2024 г.; Одобрена после рецензирования: 20 декабря 2024 г.; Принята к публикации: 10 февраля 2025 г.

^{1, 2} Volkova A.A.,

^{1, 2} Kalekin R.A.,

¹ Orlova A.M.,

¹ Russian Center for Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of the Russian Federation,

² Peoples' Friendship University of Russia

Toxicokinetics of zopiclone

Abstract: zopiclone is an agonist of benzodiazepine receptors of the non-benzodiazepine series, is the first hypnotic cyclopyrrolone. With prolonged use, drug dependence and addiction develop, as well as zopiclone is used for non-medical purposes, therefore it is the object of forensic chemical and chemical toxicological research. The therapeutic dose of zopiclone with oral administration is 3.75-15.0 mg, the toxic dose is 15-90 mg, and the lethal dose is ≥ 90 mg. In case of fatal poisoning with zopiclone, concentrations in biological objects will be in the blood ≥ 0.62 mg/l; urine ≥ 10.5 mg/l; brain ≥ 2.8 mg/kg; heart ≥ 1.6 mg/kg; kidneys ≥ 1.7 mg/kg; muscles ≥ 1.9 mg/kg; in liver tissue ≥ 4.9 mg/kg.

Keywords: zopiclone, imovan, toxicokinetics, therapeutic dose, toxic dose, lethal dose

For citation Volkova A.A., Kalekin R.A., Orlova A.M. Toxicokinetics of zopiclone:.. International Journal of Medicine and Psychology. 2025. 8 (1). P. 46 – 52.

The article was submitted: October 19, 2024; Approved after reviewing: December 20, 2024; Accepted for publication: February 10, 2025

Введение

Зопиклон, химическое наименование по ИЮПАК – (RS)-6-(5-хлор-2-пиридил)-7[4(4-метилпиперазин-1-ил)карбонилокси]-5,6-дигидропироло[3,4-b]пиразин-5-он, является первым снотворным циклопирролоном и химически не связан ни с одним из существующих препаратов. Зопиклон в России отпускается строго по рецепту, относится к сильнодействующим веществам и подлежащих предметно-количественному учету. В течение длительного применения может развиться лекарственная зависимость и привыкание. Некоторые авторы включают зопиклон в список галлюциногенов и относят к наркотическим средствам, вызывающим зависимость [1, 2].

Зопиклон часто является объектом исследования при подозрении на отравление в случае летального исхода или острого отравления, что предполагает проведение судебно-химического или химико-токсикологического исследования на установление его в биологических объектах пациентов или потерпевших. Причин этому несколько [3, 4]:

- по химической структуре является небензодиазепиновым средством со снотворным эффектом, но действующего на бензодиазепиновые рецепторы, таким образом, являясь агонистом бензодиазепиновых рецепторов за счет чего и возникает от него зависимость как у производных бензодиазепинов (клоназепам, феназепам, диазепам, и другие);

- в инструкции отсутствует в качестве побочного эффекта зависимость, хотя в научной литературе на протяжении последних 20 лет данный побочный эффект встречается довольно часто;

- оборот зопиклона не регулируется и неограничен на государственном, кроме рецептурного отпуска, в отличие от производных бензодиазепинов;

- при развитии зависимости есть риски употребления зопиклона в качестве противотревожного препарата днем, что в итоге приводит к увеличению суточной дозы до 10 таблеток, а иногда и до 50 таблеток.

В настоящее время имеется широкое использование зопиклона вне назначений врача или в немедицинских целях. Его используют наркозависимые в рекреационных целях, вводя препарат внут-

ривенно для получения эффекта эйфории. Часто его комбинируют с алкогольными напитками, что очень опасно для здоровья и жизни. Из-за мощного снотворного эффекта иногда зопиклон применяют для совершения преступлений, таких как сексуальное насилие. Данные о его токсикокинетике для специалистов (токсикологи, эксперты, следователи и т.д.) имеют большую значимость как в практике экспертов и следственных органов. В доступной отечественной и зарубежной литературе имеются разрозненные данные о токсических и летальных дозах, а также концентрациях в различных биологических объектах, а в некоторых случаях даже противоречивы [5-7], из-за различий в интерпретации токсикокинетических данных (фармакокинетика и фармакодинамика при отравлении).

Цель исследований. Анализ клинических данных зопиклона, проявляющие токсическое влияние на организм человека и обобщение токсикокинетических характеристик данного препарата для последующей возможности установления факта отравления.

Материалы и методы исследований

В представленных результатах и данных обобщены собственные исследования, данные научной литературы за последние 30 лет, а также проведенные расчеты на основании проанализированных данных.

Зопиклон быстро всасывается и распределяется по организму. В плазме крови достигает максимальную концентрацию в течение 1,5-2 часов. Слабо связывается с белками плазмы. Период полувыведения ($T_{1/2}$) короткий – 4,5-7,4 часа, а при приеме терапевтических доз $T_{1/2}$ = 5 часов. При метаболизме зопиклона в организме образуются два основных метаболита:

- фармакологически активный – зопиклон-N-оксид;

- фармакологически неактивный – N-дезметилзопиклон.

При длительном применении (от нескольких приемов и более) зопиклон и его метаболиты не кумулируются в организме [8-10]. Биодоступность зопиклона при пероральном приеме достигает 80% от принятой дозы ввиду отсутствия пресистемного метаболизма [11, 12].

Результаты и обсуждения

Поскольку в виде двух основных метаболитов

зопиклон выводится в количестве 90-96%, то данные метаболиты являются основными определяемыми веществами в при проведении судебно-химической или химико-токсикологической экспертизы в биологических объектах (табл. 1) [6, 12]. Основные метаболические пути включают декарбоксилирование (более 50% принятой дозы), N-деметилирование и N-окисление – более 30% в

виде N-десметиловых и N-оксидных производных в моче. Из-за интенсивного метаболизма только 4-10% дозы выводится с мочой и калом в виде неизмененного соединения (RS)-6-(5-хлор-2-пиридил)-7[4(4-метилпиперазин-1-ил)карбонилокси]-5,6-дигидропилоло [3,4-b]пиразин-5-он (зопиклона) [8].

Таблица 1

Метаболиты залеплон и их выведение.

Table 1

Zaleplon metabolites and their excretion.

Орган выведения (биообъект)	Количество выделяемых метаболитов от принятой дозы	Основной метаболит	Количество основного метаболита от принятой дозы
Почка (моча)	80%	зопиклон	4-10%
		зопиклон-N-оксид	11%
		N-дезметилзопиклон	15%
Кишечник (кал)	16%	зопиклон	-
		зопиклон-N-оксид	
		N-дезметилзопиклон	

По размеру принятой дозы зопиклона можно установить факт отравления им. В табл. 2 представлены среднестатистические пероральные дозы данного препарата для взрослого человека. Следует отметить, что зопиклон взаимодействует с другими лекарственными препаратами разных фарма-

кологических групп. Отличие его от других в том, что данное взаимодействие носит эффект потенцирование эффектов и как следствие более ярко выраженные токсические эффекты и побочные симптомы.

Таблица 2

Дозы зопиклона при пероральном приеме.

Table 2

Doses of zopiclone for oral administration.

Размер дозы	Комментарий к дозе	Количество, [источник]
Терапевтическая доза (TerD)	разовая	3,75-15,0 мг [8]
	суточная	7,5-15,0 мг [8]
Токсическая доза (ToxD)	острое отравление	15-90 мг
Смертельная доза (LD)	индивидуально	90-885 мг [14]

В тяжелых случаях передозировки симптоматика зопиклоном проявляется в виде таких эффектов как, угнетение дыхания, атаксия, метгемоглобинемия, гипотония и кома. Передозировка данным лекарственным препаратом может привести к летальному исходу при комбинированном приеме с другими депрессантами, в том числе с алкоголем. Наличие факторов риска у принимавшего данный препарат может усилить выраженность побочных эффектов и симптомов основного забо-

левания, а также в редких случаях вызвать летальный исход.

Зопиклон имеет фармакокинетическую кривую, которая имеет линейный вид, поэтому концентрация в плазме крови пропорциональна принятой дозе (в пределах терапевтических доз) [8].

По концентрации в одном или нескольких биологических объектах зопиклона (табл. 3) можно предположить отравление им, в том числе в случае отсутствия данных о количестве принятой дозы.

Таблица 3

Концентрации зопиклона в биологических объектах.

Table 3

Concentrations of zopiclone in biological samples.

Концентрация в биообъектах	Биологический объект	Концентрация, мг/л или мг/кг, [источник]
Терапевтическая	моча	2,41-4,81 мг/л [15]
	сыворотка крови	0,01-0,09 мг/л [16]
	плазма крови (через 1,5-2 часа пиковая концентрация) при приеме per os 3,75 мг и 7,5мг	0,03-0,06 мг/л [8]
Токсическая	сыворотка крови	0,15 мг/л [16]
	моча	4,8-10,5 мг/л
	плазма крови	0,05-0,25 мг/л [16]
Смертельная	сыворотка крови (per os 300 мг через 4,5 часа)	1,6 мг/л [16]
	сыворотка крови (per os 225 мг)	0,62 мг/л [16]
	сыворотка крови (per os 750 мг)	1,7 мг/л [16]
	кровь	0,9-2,0 мг/л [17]
	венозная кровь	3,0 мг/кг [16,17]
	селезенка	5,8 мг/кг [16]
	головной мозг	2,8 мг/кг [16,17]
	сердце	1,6 мг/кг [16,17]
	почки	1,7 мг/кг [16,17]
	печень	4,9 мг/кг [16]
	венозная кровь	3,0 мг/л [17]
	моча	10,5 мг/л [17]
	мышца	1,9 - 3,3 мг/л [17]

Представленные данные в табл. 2 имеют большие диапазоны, так как представлены концентрациями из практики отравлений зопиклоном отдельными случаями, но необходимо учитывать диапазон этик концентраций как фактов указывающий на тип отравления – не смертельное и смертельное отравление. По летальным концентрациям приводим обобщенные диапазоны концентраций зопиклона в биологических объектах, на основании которых можно выдвигать выводы о моноотравлении зопиклоном. Смертельные концентрации в биологических объектах зопиклона следующие, представлены по степени значимости для постановки факта отравления:

- кровь $\geq 0,62$ мг/л;
- моча $\geq 10,5$ мг/л;
- почки $\geq 1,7$ мг/кг;
- печень $\geq 4,9$ мг/кг;
- сердце $\geq 1,6$ мг/кг;
- мышцы $\geq 1,9$ мг/кг;
- головной мозг $\geq 2,8$ мг/кг.

У зопиклона период полувыведения $T_{1/2}$ составляет около 5 часов и является по критериям коротким, но с высокой биодоступностью, следо-

вательно, максимальная концентрация в крови будет достигнута через 1,5-2 часа, что указывает на возможность острого моноотравления в течение временного периода от 1,5 часа до 5 часов. Если с момента приема зопиклона и наступлением смерти (без включения учета проведенных реанимационных мероприятий) прошло более 5 часов, то предполагается стадия выведения (элиминации) и влияние на смертельное отравление или проявление побочных и токсических эффектов при совместном применении с другими препаратами, влияющими на ЦНС, указывает на комбинированное отравление [15].

Выводы

Таким образом обобщены и проанализированы данные о дозах, концентрациях и метаболизме, что позволит при проведении комплексной судебно-медицинской экспертизы устанавливать или отрицать факт моноотравления или комбинированного отравления зопиклоном. Приведена подробная информация о токсикокинетических особенностях зопиклона, позволяющая установить причинно-следственную связь между приемом его и фактом отравления (наступления смерти).

Список источников

1. Карташов В.А., Чепурная Г.П., Чернова Л.В. Определение залеплона, золпидема и зопиклона в биологических объектах // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 1 (22). С. 206 – 214.
2. Калекин Р.А., Волкова А.А., Павлова А.З. и др. Токсическое воздействие агонистов бензодиазепиновых рецепторов // Теоретические основы и практическое применение инновационных исследований : сборник статей международной научной конференции, Москва, 11 ноября 2022 года. Санкт-Петербург: Частное научно-образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Гуманитарный национальный исследовательский институт «НАЦРАЗВИТИЕ», 2022. С. 48 – 51. DOI 10.37539/221111.2022.42.92.006
3. Айзберг О.Р., Шилейко И.Д., Лисковский О.В. Новые психоактивные вещества // Медицинский журнал. 2018. № 4 (66). С. 4 – 9.
4. Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова и др. Химико-токсикологическое исследование залеплона и его метаболитов в биологическом объекте А.М. моче // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022. Т. 25. № 4. С. 15– 22. DOI 10.29296/25877313-2022-04-03
5. Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М., Асташкина О.Г. Возможность использования карт для забора и транспортировки биологического материала при судебно-химическом и химико-токсикологическом исследованиях // Судебно-медицинская экспертиза. 2022. Т. 65. № 4. С. 51 – 56. DOI 10.17116/sudmed20226504151
6. Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М. и др. Определение метаболитов зопиклона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии высокого разрешения с технологией орбитальной ловушки // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022. Т. 85. № 11. С. 32– 36. DOI 10.30906/0869-2092-2022-85-11-32-36
7. Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М. и др. Высокотехнологичные методики обнаружение агонистов бензодиазепиновых рецепторов при отравлении // Высокие технологии и инновации в науке: сборник статей международной научной конференции, Санкт-Петербург, 16 ноября 2022 года. Санкт-Петербург: Частное научно-образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Гуманитарный национальный исследовательский институт «НАЦРАЗВИТИЕ», 2022. С. 36 – 39. DOI 10.37539/221116.2022.22.27.007
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зопиклон-Лекфарм ЛП-007345-010921.
9. Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М., Павлова А.З. Схожесть клинической симптоматики токсического воздействия бензодиазепиновых и бензодиазепиноподобных препаратов // Актуальные вопросы судебной медицины и права: Сборник научно-практических статей. Том Выпуск 14. Казань: Государственное автономное учреждение здравоохранения "Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы министерства здравоохранения Республики Татарстан", 2023. С. 157 – 159.
10. Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М., Павлова А.З. Изучение риска непреднамеренного отравления при медицинском применении агонистов бензодиазепиновых рецепторов // Судебно-медицинская наука и экспертная практика: задачи, пути совершенствования на современном этапе: Труды IX Всероссийского съезда судебных медиков с международным участием, Москва, 22-24 ноября 2023 года. Череповец: ИП Мочалов С.В., 2023. С. 459 – 463.
11. Goa K.L., Heel R.C. Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic // Drugs. 1986 Jul. № 32 (1). P. 48 – 65. doi: 10.2165/00003495-198632010-00003
12. Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М. и др. Определение метаболитов агонистов бензодиазепиновых рецепторов и установление их процентного содержания в моче // Судебно-медицинская экспертиза. 2023. Т. 66. № 1. С. 28 – 31. DOI 10.17116/sudmed20236601128
13. Gaillot J, Heusse D, Houghton GW, Marc Aurele J, Dreyfus JF. Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone // Pharmacology. 1983. № 27 Suppl 2. P. 76 – 91. doi: 10.1159/000137914. PMID: 6669634.
14. Краснова Р.Р., Бодрина Д.Э., Николаева Э.Г., Крупина Н.А., Тупицына Г.В. Химико-токсикологический анализ имована в биологических объектах // Мат. VI Всеросс. съезда судебных медиков. М.-Тюмень, 2005. С. 163 – 164.
15. Катаев С.С., Зеленина Н.Б., Хомов Ю.А. и др. Хромато-масс-спектрометрическое определение зопиклона в моче // Журнал аналитической химии. 2007. Т. 62. № 5. С. 510 – 514.

16. Clarke's analysis of drugs and poisons. Fourth edition, edited by Anthony C. Moffat, M. David Osselton, Brian Widdop and Jo Watts, London, UK, Pharmaceutical Press, 2011. 2610 p.

17. Pounder D.J., Davies J.I. Zopiclone poisoning: tissue distribution and potential for postmortem diffusion // Forensic Sci Int. 1994 May 13. № 65 (3). P. 177 – 183. doi: 10.1016/0379-0738(94)90273-9. PMID: 8039775

References

1. Kartashov V.A., Chepurnaya G.P., Chernova L.V. Determination of zaleplon, zolpidem and zopiclone in biological objects. Development and registration of drugs. 2018. No. 1 (22). P. 206 – 214.

2. Kalekin R.A., Volkova A.A., Pavlova A.Z. et al. Toxic effects of benzodiazepine receptor agonists. Theoretical foundations and practical application of innovative research: collection of articles from the international scientific conference, Moscow, November 11, 2022. Saint Petersburg: Private Scientific and Educational Institution of Continuing Professional Education Humanitarian National Research Institute "NATSRZAVITIE", 2022. P. 48 – 51. DOI 10.37539/221111.2022.42.92.006

3. Aizberg O.R., Shileiko I.D., Liskovsky O.V. New psychoactive substances. Medical journal. 2018. No. 4 (66). P. 4 – 9.

4. Volkova A.A., Kalekin R.A., Orlova et al. Chemical and toxicological study of zaleplon and its metabolites in the biological object AM urine. Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022. Vol. 25. No. 4. P. 15 – 22. DOI 10.29296/25877313-2022-04-03

5. Volkova A.A., Kalekin R.A., Orlova A.M., Astashkina O.G. Possibility of using cards for collecting and transporting biological material in forensic chemical and chemical-toxicological studies. Forensic Medical Examination. 2022. Vol. 65. No. 4. P. 51–56. DOI 10.17116/sudmed20226504151

6. Volkova A.A., Kalekin R.A., Orlova A.M. et al. Determination of zopiclone metabolites by high-performance liquid chromatography – high-resolution mass spectrometry with orbitrap technology. Experimental and Clinical Pharmacology. 2022. Vol. 85. No. 11. P. 32 – 36. DOI 10.30906/0869-2092-2022-85-11-32-36

7. Volkova A.A., Kalekin R.A., Orlova A.M. et al. High-tech methods for detecting benzodiazepine receptor agonists in poisoning. High technologies and innovations in science: collection of articles from the international scientific conference, St. Petersburg, November 16, 2022. Saint Petersburg: Private Scientific and Educational Institution of Continuing Professional Education Humanitarian National Research Institute "NATSRZAVITIE", 2022. P. 36 – 39. DOI 10.37539/221116.2022.22.27.007

8. Instructions for medical use of the drug Zopiclone-Lekpharm LP-007345-010921.

9. Volkova A.A., Kalekin R.A., Orlova A.M., Pavlova A.Z. Similarity of clinical symptoms of the toxic effects of benzodiazepine and benzodiazepine-like drugs. Current issues of forensic medicine and law: Collection of scientific and practical articles. Volume Issue 14. Kazan: State Autonomous Institution of Healthcare "Republican Bureau of Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan", 2023. P. 157 – 159.

10. Volkova A.A., Kalekin R.A., Orlova A.M., Pavlova A.Z. Study of the risk of unintentional poisoning during medical use of benzodiazepine receptor agonists. Forensic science and expert practice: tasks, ways of improvement at the present stage: Proceedings of the IX All-Russian Congress of Forensic Physicians with International Participation, Moscow, November 22-24, 2023. Cherepovets: IP Mochalov S.V., 2023. P. 459 – 463.

11. Goa K.L., Heel R.C. Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a hypnotic. Drugs. 1986 Jul. № 32 (1). P. 48 – 65. doi: 10.2165/00003495-198632010-00003

12. Volkova A.A., Kalekin R.A., Orlova A.M. et al. Determination of metabolites of benzodiazepine receptor agonists and determination of their percentage content in urine. Forensic medical examination. 2023. Vol. 66. No. 1. P. 28 – 31. DOI 10.17116/sudmed20236601128

13. Gaillot J, Heusse D, Houghton GW, Marc Aurele J, Dreyfus JF. Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone. Pharmacology. 1983. 27 Suppl 2. P. 76 – 91. doi: 10.1159/000137914. PMID: 6669634.

14. Krasnova RR, Bodrina DE, Nikolaeva EG, Krupina NA, Tupitsyna GV Chemical and toxicological analysis of zopiclone in biological objects. Proc. VI All-Russian Congress of Forensic Medicine. M.-Tyumen, 2005. P. 163 – 164.

15. Kataev S.S., Zelenina N.B., Khomov Yu.A. et al. Chromatographic mass-spectrometric determination of zopiclone in urine. Zhurnal analiticheskoy khimii. 2007. Vol. 62. No. 5. P. 510 – 514.

16. Clarke's analysis of drugs and poisons. Fourth edition, edited by Anthony C. Moffat, M. David Osselton, Brian Widdop and Jo Watts, London, UK, Pharmaceutical Press, 2011. 2610 p.

17. Pounder D.J., Davies J.I. Zopiclone poisoning: tissue distribution and potential for postmortem diffusion. Forensic Sci Int. 1994 May 13. No. 65 (3). P. 177 – 183. doi: 10.1016/0379-0738(94)90273-9. PMID: 8039775

Информация об авторах

Волкова А.А., кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник, Российский центр судебно-медицинской экспертизы Минздрава России, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, дом 12/13, himija@rc-sme.ru

Волкова А.А., Российский центр судебно-медицинской экспертизы Минздрава России

Калекин Р.А., Российский центр судебно-медицинской экспертизы Минздрава России

Орлова А.М., Российский центр судебно-медицинской экспертизы Минздрава России

© Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М., 2025