



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

RELIS Sør (Rikshospitalet) tlf: 23 07 53 80 • RELIS Øst (Ullevål US) tlf: 23 01 64 11 • RELIS Vest (Haukeland sykehus) tlf: 55 97 53 60
RELIS Midt-Norge (Regionsykehuset i Trondheim) tlf: 73 55 01 58 • RELIS Nord-Norge Regionsykehuset i Tromsø tlf: 77 64 58 92

Rohypnol® (flunitrazepam) og paradoks effekt

«Paradoks effekt» betegnes også som «disinhibitorisk reaksjon».

Såkalt paradoks effekt av benzodiazepiner bringes gjerne på banen i forbindelse med:

- Personer som blir aggressive etter inntak av benzodiazepiner, gjerne etter inntak av store (supraterapeutiske) doser og gjerne parenteral administrasjon
- Barn som blir overaktive etter å ha tatt inn en liten dose benzodiazepiner
- Eldre personer som blir forvirrede og agiterte etter inntak av benzodiazepiner

Et avgjørende spørsmål er hvorvidt slik adferd har farmakologiske årsaker (egenskaper ved medikamentet og egenskaper ved individets reseptorer osv.) eller om responsen på et medikament også er vesentlig betinget av konsumentens biologiske konstitusjon.

Når det gjelder personer som blir aggressive, er det ingen vitenskapelig konsensus for eksistensen av en egentlig «pa-

radoksal effekt» ved bruk av benzodiazepiner. Problemstillingen er omdiskutert. Noen studier rapporterer høy forekomst i den undersøkte populasjonen, andre at fenomenet er meget sjeldent. Uoverensstemmelse i funn kan skyldes forskjeller i de undersøkte populasjonene (1).

Det finnes ikke noe medikament som gir totalt forutsigbar sedasjon hos alle individer (2). Ett og samme medikament kan ha potensiale til både å dempe og forsterke aggressiv adferd, avhengig av underliggende egenskaper hos individet som konsumerer det (1). Eksempler er amfetaminer, metylfenidat, benzodiazepiner og alkohol. Ved samtidig bruk av flere ulike rusgivende stoffer blir resultatvirkningen enda mer uforutsigbar.

Benzodiazepiner utøver sin sentralnervøse virkning ved spesifikk binding til benzodiazepin-reseptorer i GABA-reseptor-komplekset på nevronene. Bindingen forsterker den hemmende virkningen av vår naturlige transmittersubstans GABA (gamma-amino-smørsyre) som finnes på nevroner i store regioner av hjernen. Den forventede farmako-

forts. fra s. 35

årene. I samfunnsmedisin ble det godkjent i gjennomsnitt 39 spesialister per år siden spesialiteten ble opprettet i 1984 frem til 1998. Deretter har det vært godkjent fire nye spesialister i samfunnsmedisin gjennomsnittlig hvert år (tre i 2000, fem i 2001, fire i 2002).

Paradokset er at det har vært en sterk vekst i antallet allmennleger de senere årene og at gjennomsnittsalderen blant allmennleger likevel har fortsatt å øke noe samtidig som kvinneandelen viser en svakere vekst enn for alle yrkesaktive leger i Norge. Statistikken antyder at det fortsatt finnes en underliggende tendens til 'forgubbing' til tross for den sterke rekrutteringen, en tendens som var særlig tydelig frem til 1999.

Forklaringen må vi søke å finne i hvor rekrutteringen til allmennlegetjenesten kommer fra. Vi har ikke så mye sik-

ker statistisk kunnskap om dette. Jeg vil antyde at veksten i allmennlegetjenesten i noen grad skjer ved overgang fra andre deler av legearbeidsmarkedet, spesielt sykehus og i noen grad psykiatrien. I tillegg har også allmennlegetjenesten kunnet nyte godt av stor tilgang av utenlandske leger. Rekrutteringen av nyutdannede leger er kanskje noe svakere enn ønskelig, spesielt blant kvinner. Statistisk ville en sterkere rekruttering av nyutdannede leger betydd en svakere vekst i andelen godkjente spesialister, slik vi ser i legearbeidsmarkedet totalt sett.

På den positive siden kan vi merke oss at det har vært en sterk vekst i allmennlegetjenesten etter 1999, at andelen godkjente spesialister har økt betydelig og at det også har vært en vekst i andelen med doktorgrad, selv om avstanden til resten av legestanden fortsatt er meget stor.

logiske effekten er antikonvulsiv, muskelrelakserende, sedativ og anxiolytisk, i tillegg til anterograd amnesi og respirasjonsdepresjon. De fleste som inntar benzodiazepiner vil oppleve en beroligende effekt, men hos et mindretall kan slike medikamenter resultere i paradoksale reaksjoner. Reaksjonene karakteriseres av akutt spenning og endret mental status, eksempelvis ved økt uro, livlige drømmer, hyperaktivitet, seksuell disinhibisjon, overdreven selvtilitt, fiendtlighet og aggresjon. Mange mener at en predisponerende biologisk sårbarhet og omstendigheter / situasjon er avgjørende for at slike effekter skal inntre.

Studier gir holdepunkter for at misbruk av benzodiazepiner som flunitrazepam kan resultere i alvorlig voldelig adferd hos visse individer som har konstitusjonelle, sårbare personlighetstrekk, som eksempelvis dårlig impulskontroll og aggressive tilbøyeligheter. Denne virkningen tilsløres ved eventuell samtidig bruk av alkohol og/eller andre rusgivende stoffer. Visse individer med tendenser til voldelig adferd synes å bli mer tilbøyelige til å begå overgrep eller reagere voldelig (impulsive decision-making) når de inntar eksempelvis flunitrazepam. Benzodiazepinbetinget anterograd amnesi kompliserer bildet (3,4).

Hvilke momenter synes å være av betydning for utvikling av såkalte paradoksale reaksjoner på benzodiazepiner? Paton har gjort en systematisk gjennomgang basert på Medline-søk for perioden 1966–2002 (1). Forfatteren antyder at den viktigste enkeltfaktor antagelig er underliggende personlighet, idet individer som har en forhistorie med aggresjon og dårlig impulskontroll synes mer utsatt. Antisocial personlighetsforstyrrelse er assosiert med en høy forekomst av aggressiv adferd (5). Øvrige bidragende faktorer er genetisk disposisjon, humør, omgivelser, tilstedeværelse av nevrologisk sykdom, ung alder (6,7), alder over 65 år, lærevansker og sentralnervøs degenerativ sykdom. Videre omhandler de fleste rapporterte reaksjoner ved inntak av store doser av svært potente benzodiazepiner. Risikoen anses økt ved intravenøs og intranasalt inntak, og for stoffer med kort halveringstid og raskt fluktuerende plasmakonsentrasjoner.

Gamle studier har vist at benzodiazepiner kan øke den aggressive intoleransen noe også hos «friske» individer når disse eksponeres for en frustrerende situasjon (8,9).

Flunitrazepam er et av de mest potente benzodiazepinene tilgjengelig. Stoffet har farmakologiske egenskaper som fremmer misbruk; det har høy affinitet for benzodiazepinreseptorene og rask og uttalt virkning. Flunitrazepam gir partiell anterograd amnesi. Inntak av flunitrazepam kan resultere i en følelse av økt styrke og selvfølelse, redusert frykt og usikkerhet og tro på at intet er umulig. Flunitrazepam

utøver sin virkning via økt GABA-transmisjon. GABA har inhibitorisk effekt på viktige monoamintransmittere som serotonin, noradrenalin og dopamin og kan via slike mekanismer øke risikoen for skadelige virkninger på menneskelig adferd, f.eks. disinhibering, fravær av empati mv. (3). Det er kjent at voldelig kriminalitet og voldelig selvmord (henging, skyting, selvpåførte skarpe skader) er assosiert med lave konsentrasjoner av serotoninmetabolitt (5-HIAA) i cerebrospinalvæske (10).

Barn har et umodent GABA-reseptorsystem i hjernen. Det er kjent at barn er mer utsatt enn voksne for disinhibitoriske reaksjoner.

Pasienter som har hatt alvorlige paradoksale reaksjoner på benzodiazepiner bør unngå slike medikamenter i fremtiden. Paton (1) anbefaler at pasienter som har opplevd slike reaksjoner blir behandlet med antipsykotiske medikamenter ved fremtidige adferdskriser.

Konklusjon

Hos de fleste voksne vil inntak av benzodiazepiner ledsages av de forventede dempende virkningene og amnesi. Hos individer med konstitusjonelle, sårbare personlighetstrekk, f.eks. dårlig impulskontroll, aggressive tilbøyeligheter, antisosial personlighetsforstyrrelse, kan inntak av benzodiazepiner under visse omstendigheter ledsages av disinhibitoriske (paradoksale) reaksjoner preget av overaktivering og amnesi. Særlig rapportert synes potente benzodiazepiner inntatt i store doser å være. Samtidig bruk av andre rusgivende stoffer øker uforutsigbarheten. Betydelig forsiktighet bør utvises ved eventuell forskrivning av benzodiazepiner til denne gruppen. Pasienter som har opplevd alvorlige paradoksale reaksjoner på benzodiazepiner bør unngå ny bruk.

Merete Vevelstad, lege

*RELIS Øst og Seksjon for klinisk farmakologi,
Ullevål universitetssykehus*

Vigdis Solhaug, rådgiver, cand.pharm.

RELIS Øst

Referanser

1. Paton C. Benzodiazepines and disinhibition: a review. *Psychiatric Bulletin* 2002; 26: 460-2.
2. Van der Bijl P, Roelofse JA. Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49(5): 519-523.
3. Daderman AM, Fredriksson B, Kristiansson M et al. Violent behaviour, impulsive decisionmaking, and anterograde amnesia while intoxicated with flunitrazepam and alcohol or other drugs: A case study in forensic psychiatric patients. *J Am Acad Psychiatry Law* 2002; 30: 238-51.
4. Daderman AM, Edman G. Flunitrazepam abuse and personality characteristics in male forensic psychiatric patients. *Psychiatry Res* 2001; 103(1): 27-42.
5. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20(2): 427-51.
6. Litchfield B. Complications of intravenous diazepam. An overall assessment of 16,000 cases and detailed studies of 6,000 cases. *Dent Anaesth Sedat* 1981; 10(1): 7-24.
7. Hawkrigde SM, Stein DJ. A risk-benefit assessment of pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Drug Saf* 1998; 19(4): 283-97.
8. Di Mascio A. The effects of benzodiazepines on aggression: reduced or increased? *Psychopharmacologia* 1973; 30: 95-102.
9. Dally J, Kane FJ. Two severe reactions to benzodiazepine compounds. 1965; 577-78.
10. Åsberg M. Monoamine neurotransmitters in human aggressiveness and violence: a selective review. *Crim Behav Ment Health* 1994; 4: 303-27.