

«Kun i korte perioder»

Om sovemedisiners langtidsbruk

■ JØRGEN G. BRAMNESS professor, dr.med., Senter for rus og avhengighetsforskning (SERAF), Universitetet i Oslo

Dette skal ikke være enda en moralsk artikkel fra en farmakolog om elendigheten der ute blant forskrivende fastleger. Titusener av nordmenn bruker benzodiazepiner eller z-hypnotika over mange år. Til tross for at disse medisinene kun anbefales å brukes over kortere perioder. Spennet mellom disse to virkelighetene skaper frustrasjoner og fortvilelse både hos pasienter og leger. Vi bør reflektere over dette spennet og ta debatten ut av legekantoret. Over på et prinsipielt nivå. Er det så galt å bruke sovetabletter over tid?

I Norge har fire typer sovetabletter markedsføringstillatelse. Dette er benzodiazepinene nitrazepam (Apodorm® og Mogadon®) og flunitrazepam (Flunipam® og tidligere Rohypnol®) og z-hypnotikaene zopiklon (Imovane®), Zopiklon®, Zopiclone®) og zolpidem (Stilnoct® og Zolpidem®). Dette er gode og effektive medisiner, som gir en sikker effekt med lav sjanse for forgiftninger, når de brukes alene hos ellers friske.

Bivirkninger

Men sovemedisinbruk gir bivirkninger. Det gir akutt nedsatte psykomotoriske ferdigheter. En rekke eksperimentelle undersøkelser viser at de bruker lengre tid på å reagere på hendelser, å gjennomføre beslutninger og å utføre handlinger, også lang tid etter inntak. Dette nedsetter bl.a. evnen til å kjøre bil. Påvirkningen gjelder også dagen derpå, like mye for z-hypnotika som for benzodiazepiner (1). Det er vist en dobling av ulykkesrisiko i trafikken ved bruk av hypnotika (2, 3).

Bruk av hypnotika gir regelmessig amnesi. Så regelmessig at vi ikke kan regne det som en egentlig bivirkning. Dette utnyttes også terapeutisk ved anestesi. Det utvikles i liten grad toleranse for denne virkningen. Amnesien er uavhengig av tilsynelatende framtrøden. Man kan framstå som våken, uten at man husker noe etterpå. Også generell kognitiv ferdighet kan svekkes av bruk av hypnotika. For eldre som kanskje har marginal kognitiv fungering kan det gi uheldige utslag (4, 5).

Mange undersøkelser har vist en øket tendens til fall hos eldre ved bruk av hypnotika (6). En nylig publisert undersøkelse fra Nasjonalt Folkehelseinstitutt av Neutel og medarbeidere antar at ca tre prosent av fallskader kan attribueres til bruk av hypnotika (7). Det er dog ikke sikkert at selv strenge reguleringer av hypnotikabruk vil føre til en reduksjon av fall og hofteskader (8).

Toleranseutvikling

Brukt jevnlig over tid utvikles det toleranse for sovemidlenes effekter. Det er individuelle variasjoner, men etter to til fire uker fast bruk sover man ikke bedre med sovetabletter enn det man ville gjort uten. Problemet er at det oppleves slik. Toleranseutviklingen har – i hvert fall om vi skal tro teorien – stilt termosten inn på et nytt nivå. Derfor oppleves det som om tablettene stadig virker. Men i realiteten står man igjen uten netto søvngevinst, men med de andre bivirkningene i behold. Toleranseutviklingen kan også føre til angst ved oppvåkning om morgenen, slik at man begynner dagen på en dårlig måte.

Hva er best: z-hypnotika eller benzodiazepiner?

Vi har tidligere publisert flere artikler som sammenligner effekter og bivirkninger av benzodiazepiner og z-hypnotika (9, 10). Vår konklusjon har vært nøye formulert: «Z-hypnotika bør velges før benzodiazepiner ved farmakologisk behandling av søvnløshet,

men de to legemiddelgruppene bør ellers foreskrives etter de samme retningslinjene». (9). Samtidig gjorde vi det klart at den marginale gevinsten det kunne være ved bruk av z-hypnotika framfor benzodiazepiner for lengst var oppspist av den store økningen i bruk av disse midlene siden midten av 1990-tallet.

Farmakoepidemiologi

Etter at triazolam (Halcion) ble avregistrert rundt 1990 så vi et markant fall i bruken av sovemidler i Norge de neste årene. Utviklingen snudde imidlertid på midten av 1990-tallet da zopiklon (og senere zolpidem) kom på markedet. På begynnelsen av 2000-tallet passerte vi igjen det høye nivået vi hadde i 1990. Den sterke økningen i bruken kan i seg selv få oss til å spørre om vi har et overforbruk.

De aller fleste som får resept på hypnotika får dette en eller to ganger (11). Noen bruker imidlertid medisinene over lengre tid. Mange av langtidsbrukerne anvender imidlertid langt mindre enn én tablett hver dag. Og da er det vanskelig å skille om dette innebærer jevnlig lavdoseforbruk (for eksempel ½ tablett hver kveld) eller periodevis forbruk av høyere doser. Det er relativt sjelden at folk øker dosene og kommer over i høyforbruk, men mange bruker nok en tablett over lang tid, ja gjerne flere år. Vi snakker da om en gruppe på titusener av mennesker.

Det er riktignok håp for framtida. Undersøkelser viser at antallet nye brukere er nedadgående (11, 12). Det er derfor grunn til å tro at fenomenet med lang tids bruk vil bli mindre over tid, men med en aldrende befolkning er det nok enda slik at det samlede omfanget av bruk vil holde seg høyt ennå en stund.

Avhengighetsbegrepet

Lang tids bruk av sovetabletter setter våre begreper om bruk, skadelig bruk og avhengighet «på strekk». De fleste som bruker dette over lang tid vil ikke oppfylle kriteriene for avhengighet slik dette er definert i ICD-10



JOA SCHERND / OLOFSSON/STATHI

kriteriene. Her må man oppfylle minst 3 – tre – av de følgende kriteriene for å karakterisere som avhengig

1. Sterk lyst, eller følelse av tvang, til å innta substansen.
2. Problemer med å kontrollere inntaket av substansen, i forhold til å starte, avslutte, og mengden som inntas.
3. Fysiologisk abstinens-tilstand som opptrer dersom bruken av substansen opphører eller reduseres, eller viser seg med karakteristisk abstinenssyndrom for den aktuelle substansen, eller gjennom bruk av samme eller beslektet stoff for å lindre eller unngå abstinenssymptomer.
4. Toleranseutvikling, slik at større doser må til for å gi samme effekt som tidligere.
5. Økende likegyldighet i forhold til andre gleder og interesser. Økende tid brukt på å skaffe seg substansen, på å bruke den, eller på å komme seg i form etter bruken av den.
6. Adferden og bruken fortsettes selv om det tilkommer åpenbare tegn på skadelige konsekvenser.

Mange av våre pasienter oppfyller to kriterier (3 og 4), men heller ikke flere. Definisjonen på skadelig bruk innebærer et mønster av bruk som forårsaker skade på helsen. Skaden kan være somatisk eller psykisk. Mange av de pasientene vi er bekymret for vil heller ikke få denne diagnosen. Likevel er vi bekymret.

De fleste pasientene vi er bekymret for fal-

ler innenfor det vi kan kalle «pseudoterapeutisk langtidsbruk». Dette er bruk som ikke går ut over noe, men som likevel er lengre enn den periode vi finner forsvarlige som leger. Bør ikke disse slutte?

Noen slutter forbausende lett

Selv om man har brukt sovemedisin over mange år er det mange eksempler på at pasienter slutter forbausende lett når legen eller andre problematiserer bruken. Flere undersøkelser både i Norge (13, 14) og utlandet (15, 16) viser god effekt av informasjon til pasienten i form av brev eller samtale. Slike kontakter innebærer pasientutdanning med informasjon om farer ved langtidsbruk og problemer ved nedtrapping. Noen vil klare å slutte uproblematisk nærmest «på dagen», mens andre vil slite mer over (ofte lang) tid og trenger nedtrapping og støtte (17). Noen lykkes ikke og blir hengende ved bruken til tross for et ønske om det motsatte, mens atter andre ønsker av ulike grunner ikke å slutte.

Klare rammer begrenser bruken

Bruken av hypnotika og andre medisiner med misbrukspotensial kan reguleres på systemnivå. Ved psykiatrisk legevakt i Oslo gis det ikke slike medisiner. Der opplever de at etterspørselen etter dem er nesten null (Fred-

rik Walby, personlig meddelelse). Ved mange rusklinikker er slike medisiner ikke tillatt. Da man fjernet karisoprodol (Somadril®) fra markedet sank bruken dramatisk (men uten drama har mange fortalt) (18). Når man gjorde A-preparat av flunitrazepam (Flunipam®, Rohypnol®) falt også bruken (19).

Paralleller til røyking

Begge disse effektene av personlige og samfunnsmessige begrensninger på bruken har klare paralleller til det vi kjenner fra vårt mest avhengighetsskapende stoff: nikotin. Også her opplever vi at noen slutter forbausende lett. Også her opplever vi at samfunnsmessige begrensninger gir en effekt. Men også her merker vi at vi kommer til en grense for denne effekten. Etter å ha hentet ut gevinsten av slike tiltak sitter vi igjen med en gruppe som fortsetter, en gruppe som ikke så lett lar seg omvende av de enkle tiltakene. Hvor langt er vi villige til å gå for å få denne gruppen til å slutte?

Hvem er vi til å dømme/ er det nå så farlig?

Allegorien med røyking skal ikke strekkes for langt. Det er vist at selv små doser tobakk har negative langtidskonsekvenser. Slik er det ikke med sovemidler. Her kan man i høyere grad stille spørsmålet om hvor «redde» vi behøver å være. Det advares mot langtidsbruk, men er det rett å alltid være «føre var» i denne situasjonen? Er legemiddelprodusentenes og myndighetenes advarsler om bruk utover en kort periode i realiteten en overdreven forsiktighet? Er slike advarsler godt nok veiet opp mot de ulemper pasientene opplever ved å ikke ha tilgang til sovemedisiner?

Det er ubehagelig ikke å få sove. De av oss som sover godt kan kanskje ikke sette oss inn hvor ubehagelig det er. Selvsagt skal man komme med søvnråd. Og selvsagt har ikke alle som kunne nyttiggjøre seg det, fått tilbud om alternativer til langvarig sovemedisinbruk. Selvsagt finnes det ubehandlede depresjoner og ensomhet som ikke burde løses med sovemedisiner. Men la oss si at vi tok tak i alt dette. Min påstand er likevel at vi ville stå igjen med en gruppe mennesker som ville ønske å fortsette med sine sovemedisiner.

Disse blir møtt med diskusjoner og moralisering på legekantoret. Ikke fordi legen er streng eller fordi han eller hun mistror pasienten. Men fordi vi er bedt om å være strenge. Både legemiddelprodusenter og myndigheter har bedt oss være strenge. Fordi de er ganske sikre på at det er best slik. Men hvor mye er dette «for sikkerhets skyld» – medisin? Hvor mye er det en «disclaimer» – hvor galt

er dette egentlig? For mange av oss blir det en slående kontrast mellom noen titusener som fortsetter år etter år og rådene om korttidsbruk. Hvor stort ubehag bør vi kjenne for disse foreskrivningene? For vi leger føler et ubehag, hver gang vi foreskriver dette! Må det være sånn? Og hvor stort ubehag skal vi gi pasientene? Må vi kanskje akseptere at noen synes det er bedre å fortsette enn å slutte. Skal vi da ha en jevnlig kamp på legekontoret om dette hver måned? Kan de ikke få sin substitusjonsmedisin? Er det så ille? Denne diskusjonen bør vi ta!

REFERANSER

1. Vermeeren A. Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs*. [Review]. 2004; 18: 297–328.
2. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, Engeland A, Neutel I, Morland J. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med* 2008; 9: 818–22.
3. Engeland A, Skurtveit S, Mørland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 597–602.
4. Foy A, O'Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M99–106.
5. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 285–93.
6. Neutel CI, Perry S, Maxwell C. Medication use and risk of falls. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. [Comparative Study]. 2002; 11: 97–104.
7. Neutel CI, Skurtveit S, Berg C. Whats the point of guidelines? Benzodiazepine and z-hypnotic use by an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; in press.
8. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Mah C, Simoni-Wastila L, Cosler L, et al. Effects of state surveillance on new post-hospitalization benzodiazepine use. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua* 2003; 15: 423–31.
9. Mellingsæter T, Bramness JG, Slørdal L. Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemedisiner enn benzodiazepiner? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: nn.
10. Bramness JG, Olsen H. Bivirkninger ved bruk av zopiklon. *TidsskrNorLægeforen* 1998; 118: 2029–32.
11. Bramness JG, Sexton JA. The basic pharmacoepidemiology of benzodiazepine use in Norway 2004–9. *Norsk Epidemiologi* 2011; 21: 35–41.
12. Berg C, Sakshaug S, Handal M, Skurtveit S. Z-hypnotika – sovemidlene som dominerer markedet i Norge *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2001: 20–3.
13. Krogsæter D, Straand J. Benzodiazepiner – kvalitetssikring av egen forskrivning i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3121–5.
14. Moulard G. Praktiske råd om nedtrapping av benzodiazepiner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2394–5.
15. Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, van de Lisdonk EH, van Balkom AJ, Breteler MH, et al. Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users in family practice. *Fam Pract* 2006; 23: 65–72.
16. Voshaar RC, Couvee JE, van Balkom AJ, Mulder PG, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 213–20.
17. Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ, Mulder J, van de Lisdonk EH, et al. Long-term outcome of two forms of randomised benzodiazepine discontinuation. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 188–9.
18. Bramness J, Buajordet I, Skurtveit S. The role of pharmacoepidemiological studies in the market withdrawal of carisoprodol (Somadril®) in Europe. *Nor J Epidemiol* 2008; 18: 167–72.
19. Bramness JG, Skurtveit S, Furu K, Engeland A, Sakshaug S, Rønning M. Endringer i salg og bruk av flunitrazepam etter 1999. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 589–90.

 j.g.bramness@medisin.uio.no