

Vanedannende legemidler

Andreas Austgulen Westin, overlege
Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital
andreas.westin@legemidler.no

Benzodiazepiner og z-hypnotika

Andreas Austgulen Westin, overlege
Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital
andreas.westin@legemidler.no

Benzodiazepiner Hvilke har vi?

Diazepam



Oksazepam



Alprazolam



Nitrazepam



Flunitrazepam (ikke reg i Norge)



Klonazepam



Midazolam



Lorazepam (ikke reg i Norge)



Klobazam (ikke reg i Norge)



Z-hypnotika
Hvilke har vi?

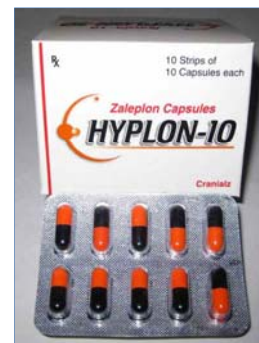
Zopiklon



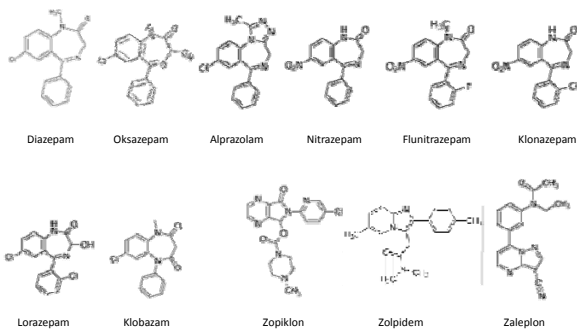
Zolpidem



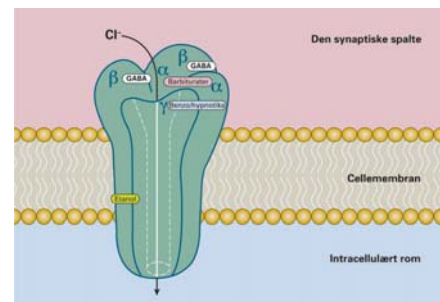
Zaleplon



Strukturformler

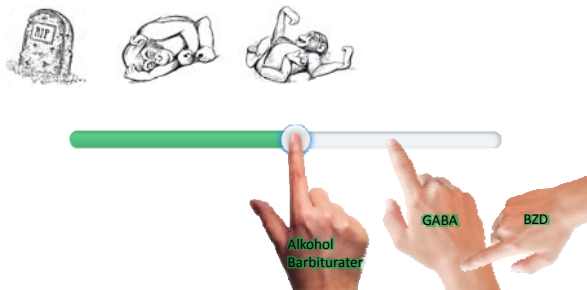


Hvordan virker benzodiazepiner?

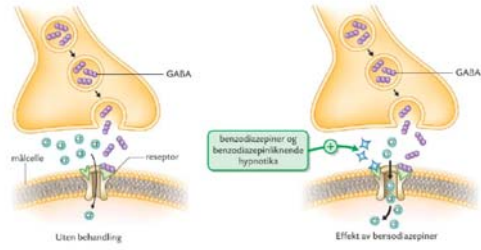


Kilde: Waal & Bramness. Tidsskr Nor Legeforen nr. 6, 2010; 130: 610-2

Hvordan virker benzodiazepiner?



Hvordan virker benzodiazepiner?

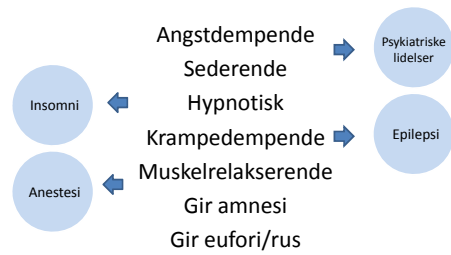


Kilde: Nordeng & Spigset: Legemidler og bruken av dem, Gyldendal Akademisk Forlag, 2007

Hvordan virker benzodiazepiner?

- Hvor har vi benzodiazepinreceptorer?
 - BZ₁: Hovedsakelig i områder som regulerer søvn og våkenhet
 - BZ₂: I områder for kognitive og psykomotoriske funksjoner
 - BZ₃: perifert
- Benzodiazepiner binder uselektivt til alle

Hvilke effekter har benzodiazepiner? - og hva kan vi bruke dem til?



Indikasjonsforvirring

Benzodiazepiner: godkjente indikasjoner for bruk

Virkestoff	Handelsnavn	Panikktilfelle	Situasjonsbestemt angst	Psykotak angst og uro	Insomni	Epilepsi og krampes	Absinens	Preoperativt
Diazepam	Valium, Vival, Stesolid		X	X	X	X	X	X
Oksazepam	Alopam, Sobril		X		X			
Alprazolam	Xanor	X						
Nitrazepam	Apodorm, Mingadon				X			
Flunitrazepam	Flunipam, Rohypnol					X		
Midazolam	Midazolam						X	X
Klonazepam	Rivotril					X		

Kilde: Norsk legemiddelhandbok

ATC-klassifisering av vanedannende legemidler i Norge

ATC-kode	Virkemiddel (handelsnavn i parentes)	Er det registrert i Norge	Bg
Antiepileptika			
N02AA01	fenytoin (Difenin, Fenitoin)	starkt godkjent	A
N02AA02	karbamazepin (Levetin)	starkt godkjent	A
N02AA03	valprosytt (Deprol)	starkt godkjent	A
N02AA04	fenobarbital (Fenobarbital)	starkt godkjent	A
N02AA05	etosemyk (Etoprim)	starkt godkjent	A
N02AA06	lamotrigin (Lamictal)	starkt godkjent	A
N02AA07	levetiracetam (Keppra)	starkt godkjent	A
N02AA08	gabapentin (Neurontin)	starkt godkjent	A
N02AA09	pregabalin (Lyrica)	starkt godkjent	A
N02AA10	topiramidon (Topamax)	starkt godkjent	A
N02AA11	zonisamid (Zonisamid)	starkt godkjent	A
N02AA12	perampanel (Perampanel)	starkt godkjent	A
N02AA13	eslicarbazepem (Lamictal XR)	starkt godkjent	A
N02AA14	brivaracetam (Briviacept)	starkt godkjent	A
N02AA15	fenfluramin (Fenfluramin)	starkt godkjent	A
N02AA16	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA17	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA18	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA19	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA20	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA21	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA22	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA23	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA24	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA25	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA26	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA27	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA28	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA29	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA30	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA31	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA32	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA33	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA34	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA35	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA36	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA37	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA38	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA39	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA40	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA41	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA42	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA43	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA44	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA45	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA46	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA47	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA48	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA49	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA50	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA51	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA52	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA53	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA54	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA55	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA56	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA57	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA58	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA59	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA60	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA61	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA62	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA63	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA64	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA65	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA66	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA67	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA68	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA69	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA70	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA71	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA72	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA73	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA74	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA75	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA76	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA77	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA78	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA79	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA80	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA81	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA82	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA83	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA84	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA85	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA86	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA87	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA88	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA89	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA90	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA91	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA92	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA93	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA94	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA95	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA96	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA97	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA98	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA99	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A
N02AA00	fenpropionyl (Fenpropionyl)	starkt godkjent	A

ATC-klassifisering
av vanedannende
legemidler i Norge

ATC-kode	Virkestoff (handelsnavn i parentes)	Type legemiddel	Rg
Anestesimidler			
N01AF03	tiopental (Pentothal-Natrium)	barbiturat	B
N01AH01	fentanyl (Fentanyl, Leptanal)	sterkt opioid	A
N01AH02	alfentanil (Rapifen)	sterkt opioid	A
N01AH03	sufentanil (Sufenta)	sterkt opioid	A
N01AH06	remifentanil (Ultiva)	sterkt opioid	A
N01AX03	ketamin (Ketalar)	andre generelle anestetika	A
Analgetika (smertestillende midler)			
N02AA01	morfin (Dolcontin, Morfin)	sterkt opioid	A
N02AA03	hydromorfon (Palladon)	sterkt opioid	A
N02AA05	oksykodon (Oxycodone, OxyContin, OxyNorm)	sterkt opioid	A
N02AA55	oksykodon og nalokson (Targiniq)	sterkt opioid	A
N02AA59	kodein og paracetamol (Paralgin/Pinex forte/major)	svakt opioid	B
N02AB01	ketobemidon (Ketorax)	sterkt opioid	A
N02AB02	petidin (Petidin)	sterkt opioid	A
N02AB03	fentanyl (Abstral, Durogesic, Fentanyl, Instanyl)	sterkt opioid	A
N02AE01	buprenorfin (Norspan, Temgesic)	sterkt opioid	A
N02AG01	morfin og spasmolytika (Morfin-Skopolamin)	sterkt opioid	A
N02AG02	ketobemidon og spasmolytika (Ketogan)	sterkt opioid	A
N02AX02	tramadol (Nobligan, Tramadol, Tramagetic)	svakt opioid	B
N02CA72	ergotamin, klorsyklizin og meprobumat (Anervan)	migrenemiddel	B
Antiepileptika			
N03AA02	fenobarbital (Fenemal)	barbiturat	B
N03AE01	klonazepam (Rivotril)	benzodiazepin	B
Anxiolytika (angstdempende midler)			
N05BA01	diazepam (Stesolid, Valium, Vival)	benzodiazepin	B
N05BA04	oksazepam (Alopam, Sobril)	benzodiazepin	B
N05BA12	alprazolam (Xanor)	benzodiazepin	B
Hypnotika/sedativa (sovemidler/beroligende midler)			
N05CA04	barbital (Barbital)	barbiturat	B
N05CD02	nitrazepam (Apodorm, Mogadon)	benzodiazepin	B
N05CD03	flunitrazepam (Flunipam)	benzodiazepin	A
N05CD08	midazolam (Dormicum, Midazolam)	benzodiazepin	B
N05CF01	zopiklon (Imovane, Zopiclone, Zopiklon)	z-hypnotikum	B
N05CF02	zolpidem (Stilnoct, Zolpidem)	z-hypnotikum	B
N05CM02	klometiazol (Heminevrin)	andre hypnotika	B
Midler ved ADHD og narkolepsi			
N06BA01	amfetamin (Racemisk amfetamin)	sentralstimulerende	A
N06BA04	metylfenidat (Concerta, Equasym, Medikinet, Ritalin)	sentralstimulerende	A
N06BA07	modafinil (Modiodal)	sentralstimulerende	A
N07XX04	Natriumoksybat (Xyrem)	GHB, sentraldempende	A
Legemidler for behandling av opioidavhengighet			
N07BC01	buprenorfin (Subutex)	sterkt opioid	A
N07BC02	metadon (Metadon)	sterkt opioid	A
N07BC51	buprenorfin og nalokson (Suboxone)	sterkt opioid	A
Hostedempende midler (antitussiva)			
R05DA01	etylmorfin (Cosylan)	svakt opioid	B
R05DA03	hydrokodon (Hydrokodon)	svakt opioid	B
R05DA04	kodein (Kodein)	svakt opioid	B
R05DA20	etylmorfin og kodein (Sterk hostesirup)	svakt opioid	B
R05FA02	etylmorfin og ekspektorant (Sammensatt efedrinsirup, Solvipect comp)	svakt opioid	B

Hovedregel

Det er **ingen** forskjell på benzodiazepiner

... men la oss likevel gå gjennom forskjellene

Ulik potens

Benzodiazepines*	Half life (hrs) ¹ [active metabolite]	Market Aim ²	Approximately Equivalent Oral dosages (mg) ³
Alprazolam (Xanax)	6-12	a	0.5
Bromazepam (Lexotan, Lexomil)	10-20	a	5-6
Chlordiazepoxide (Librium)	5-30 [36-200]	a	25
Clobazam (Rivium)	12-60	a,e	20
Clonazepam (Klonopin, Rivotril)	18-50	a,e	0.5
Clorazepate (Tranxene)	[36-200]	a	15
Diazepam (Valium)	20-100 [36-200]	a	10
Estazolam (ProSom)	10-24	h	1-2
Flunitrazepam (Rohypnol)	18-26 [36-200]	h	1
Flurazepam (Dalmane)	[40-250]	h	15-30
Halazepam (Paxipam)	[30-100]	a	20
Ketazolam (Ansom)	30-100 [36-200]	a	15-30
Loprazolam (Dormonox)	6-12	h	1-2
Lorazepam (Ativan)	10-20	a	1
Lormetazepam (Noctamid)	10-12	h	1-2
Medazepam (Noibrium)	36-200	a	10
Nitrazepam (Mogadon)	15-38	h	10
Nordazepam (Nordaz, Calmday)	36-200	a	10
Oxazepam (Serax, Serenid, Serepax)	4-15	a	20
Prazepam (Centrax)	[36-200]	a	10-20
Quazepam (Elonal)	25-100	h	20
Temazepam (Restoril, Normison, Euhypnos)	8-22	h	20
Triazolam (Halcion)	2	h	0.5
Non-benzodiazepines with similar effects^{4,5}			
Zaleplon (Sonata)	2	h	20
Zolpidem (Ambien, Stilnoct)	2	h	20
Zopiclone (Zimovane, Imovane)	5-6	h	15
Eszopiclone (Lunesta)	6 (9 in elderly)	h	3

Kilde: The Ashton manual. <http://www.benzo.org.uk>

Ulik potens

Benzodiazepin	Ca ekvivalente orale doser (mg)
Alprazolam (Xanor)	0.5
Klonazepam (Rivotril)	0.5
Diazepam (Valium, Vival, Stesolid)	10
Flunitrazepam (Rohypnol, Flunipam)	1
Nitrazepam (Apodorm, Mogadon)	10
Oksazepam (Sobril, Alopam)	20
Z-hypnotika	
Zolpidem (Stilnoct)	20
Zopiklon (Imovane)	15

Kilde: The Ashton manual (forenklet og oversatt)

Ulik potens

Lave tall lurer oss til å tro at dosen er lav

Tallmagi!

Ulik potens

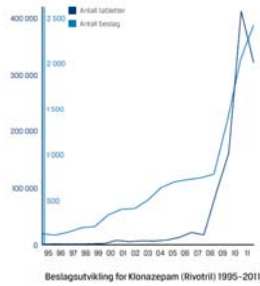
Eksempel på tallmagi:

- Ung mann, mye angstplager
- Fått alprazolam (Xanor) fra fastlege
- Økt dosen selv
- Henvist til Lade Behandlingscenter Blå Kors
- Brukte da 14 mg alprazolam daglig

Benzodiazepin	Ca ekvivalente orale doser (mg)
Alprazolam (Xanor)	0.5
Diazepam (Valium, Vival, Stesolid)	10
Oksazepam (Sobril, Alopam)	20

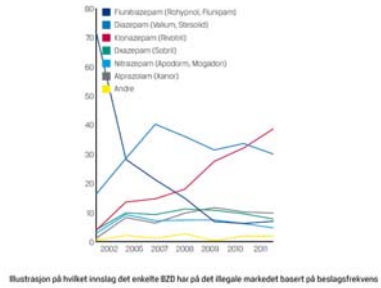
- Tilsvarer 280 mg diazepam og 560 mg oksazepam

Ulik misbruksfare Klonazepam – den skjulte trussel



Kilde: Narkotikastatistikk 2011 (www.politiet.no)

Ulik misbruksfare Klonazepam – den skjulte trussel



Kilde: Narkotikastatistikk 2011 (www.politiet.no)

Førerregler?

Høring - Hebskrav til førerett

Legeforeningen har mottatt høring fra Hebedirektoratet og Statens veivesen om høring i forbindelse med nye hebskrav i førerkortforskriften.

(utdrag)

Legemidler	Førergruppene 1	Førergruppene 2 og 3
5. Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende legemidler – døgndoser	Hebskrav oppfylt ved bruk av: Oksazepam inntil 30 mg/døgn Zopiklon inntil 2,5 mg/døgn Zolpidem inntil 10 mg/døgn Siste dose må være inntatt minst 8 timer før kjøring Hebskrav er ikke oppfylt ved bruk av andre benzodiazepiner	Hebskrav oppfylt ved sporadisk bruk i en periode på maksimum fem dager av: Zopiklon inntil 2,5 mg/døgn Zolpidem inntil 10 mg/døgn Siste dose må være inntatt minst 24 timer før kjøring. Hebskrav er ikke oppfylt ved bruk av andre benzodiazepiner

Hvordan skal man slutte med BZD?

- Lage en nedtrappingsplan:
 - Konvertere til oksazepam, eller trappe ned på det pasienten bruker
 - Låst sluttdato! (3 måneder)
 - Pas. «bestemmer»
 - Fordeling av døgndose
 - Antall mg i dosereduksjon per tidsenhet
 - Aldri doseøkning pga. subjektive plager, men mulighet til å «fryse» dose

Dag	Dose 1	Dose 2	Dose 2	Dose 4	Kommentar
0 = Innleggelse	0	0	0	0	Ofte ikk nødvending med abstinensbh, da pas. er «ruset»
1	0	0	0	0	
2	X mg	X mg	X mg	X mg	
3	X mg	X mg	X mg	X mg	
4	X mg	X mg	X mg	X mg	
5	X mg	X mg	X mg	X mg	
6	X mg		X mg	X mg	
7	X mg		X mg	X mg	
8	X mg			X mg	
9	X mg			X mg	
10	X mg			X mg	
11	X mg			X mg	
12	X mg			X mg	
13	X mg			X mg	
14				X mg	
15				X mg	Sluttdato flyttes ikke med mindre det foreligger alvorlige symptomer
16					

Hva med z-hypnotika?

Z-hypnotika

Legemidler i praksis

Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemedisiner enn benzodiazepiner?

Kilde: Mellingsæter et al. Tidsskr Nor Lægeforen nr. 22, 2006; 126

Z-hypnotika

- Zopiklon (Imovane): BZ₁ + BZ₂-reseptor (≈ benzodiazepin)
- Zolpidem (Stilnoct): BZ₁-reseptor (mer spesifikk effekt på søvn)
- Zopiklon: t ½ : 4-6 timer
- Zolpidem: t ½ : 1-4 timer
- Bruk zolpidem

Vi vil bli lurt

Dei fleste lurtar seg sjølv.

Imovane er eit tryggt og effektivt sovemedisin som hjelper deg å sovne raskt og gje deg ein god natts søvn.

Imovane er eit tryggt og effektivt sovemedisin som hjelper deg å sovne raskt og gje deg ein god natts søvn.

Imovane er eit tryggt og effektivt sovemedisin som hjelper deg å sovne raskt og gje deg ein god natts søvn.

Vi vil bli lurt

Zopiclone: Is there any dependence and abuse potential?

Zopiclone is a pharmacological agent for sleep?

10 år etter utvikling

20 år etter utvikling

Oppsummering

- Et benzodiazepin er et benzodiazepin er et...
- Man trenger aldri to
- Resept på z-hypnotika bør sitte like langt inne som resept på benzodiazepiner