

Missbruk av fenazepam – ny företeelse i Sverige

Bensodiazepinderivat från Ryssland gav svår intoxikation



JADWIGA MROZKOWSKA, överläkare, akutkliniken, Universitetssjukhuset i Lund
ELLEN VINGE, klinisk farmakolog, docent, Landstinget i Kalmar län

CATHARINA BORNA, överläkare, akutkliniken, Universitetssjukhuset i Lund
 catharina.borna@skane.se

Under våren 2008 har det förekommit frekventa rapporter om fenazepam i medierna. I bl a Örebroområdet har flera fall med överdosering av fenazepam som krävt sjukhusvård uppmärksamats. Fenazepam är en bensodiazepin [1]. Substansen tillverkas i Ryssland och Ukraina och kan enkelt inhandlas via svenskspråkiga Internetsidor. Fenazepam säljs som pulver i mängder om ett gram, vilket motsvarar ca 2 000 normaldoser, och är mycket lätt att överdosera. Preparatet orsakar yrsel, koordinationsstörningar, muskelsvaghet, hallucinationer, minnesförlust och medvetandepåverkan. Halveringstiden är mycket lång. Ett flertal personer har uppvisat symtom mer än 14 dagar efter intaget. Ännu finns inget säkert dödsfall beskrivet.

Vi beskriver nedan ett aktuellt fall med fenazepamintoxikation från mars 2008.

FALLET

Patienten är en 26-årig man med Aspergers syndrom. Han överkonsumerar alkohol i ångestdämpande syfte och dricker upp till tre flaskor vin varje helg. Det framkommer inga uppgifter om somatiska sjukdomar. I anamnesen finns däremot episoder med svåra depressioner. Han har regelbunden kontakt med psykiater och behandlas kontinuerligt med venlafaxin samt propiomazin och zopiklon vid behov.

Patienten sökte på akutmottagningen då hans föräldrar uppfattade honom som förändrad sedan fem dagar tillbaka. Föräldrarna men även patienten själv tyckte att han var långsam, hade problem med balansen och sluddrade i talet. Föräldrarna beskrev dessutom fluktuerande konfusion och minnesstörning.

Vid undersökningen fann man en patient som tedde sig alkoholpåverkad. Han var påtagligt förlängsam och uppvisade dysartri, bredspårig gång, ataxi utan sidoskillnad och ostadighet vid Rombergs test. Patienten remitterades akut till DT hjärna, som utföll utan anmärkning. Redan på akutmottagningen väcktes misstanken om läkemedelspåverkan, men patienten förnekade bestämt intag av några läkemedel utöver den ordinarie medicineringen. Patienten lades in för observation

och fortsatt utredning. Urinscreening (Quic-check, Acon lab) utföll positivt för bensodiazepiner. Efter samråd med Giftinformationscentralen togs dagen efter ankomsten prov för analys av fenazepam. Några dagar efter inläggningen tillkom röst- och synhallucinationer. Flumazenil prövades, utan förbättring av symtomen. Upprepade doser med aktivt kol gavs under ett dygn – också detta utan någon säker effekt.

Under hela den elva dagar långa vårdtiden fluktuerade tillståndet. Minnet förbättrades något, men först nio dagar efter ankomsten kunde patienten uppges att han kände till fenazepam och att han faktiskt beställt preparatet via Internet. Om hans uppgifter stämde hade han tagit en mycket hög dos, ca 400–600 mg. Eftersom patienten var långt ifrån återställd utskrevs han till fortsatt vård inom psykiatri.

Svaret från Rättsmedicinalverket i Linköping bekräftade att patienten hade tagit fenazepam, och man uppmätte nivån till 1,2 µg/g blod, detta sju dygn efter att preparatet intogs.

Analys för S-klonazepam, S-nordazepam, S-diazepam, S-nitrazepam, S-oxazepam, S-flunitrazepam, S-alprazepam, S-triazolam, S-lorazepam, S-zolpidem och S-zopiklon utföll negativt. S-venlafaxin låg på terapeutisk nivå. S-etanol var negativt.

DISKUSSION

Fenazepam (7-bromo-5-(2-klorofenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) [1] framställdes ursprungligen i Sovjetunionen. Merparten av de ca 250 vetenskapliga publikationer om substansen som återfinns i PubMed är skrivna på ryska, men många har engelska sammanfattningar som ger en del information. Substansen tillhör gruppen bensodiazepiner, som stimulerar GABAA-receptorn, vilken är en ligandstyrd kloridjonkanal. Effekten blir en hyperpolarisering av cellen, vilket resulterar i en transmissionshämning. Farmakologiskt liknar fenazepam närmast diazepam [1].

Normal dosering anges till 0,25–1 mg som engångsdos till natten eller 0,25–0,5 mg 2–3 gånger dagligen, beroende på indikation [2]. Substansen tas snabbt upp, och hos människa nås maximal koncentration efter ca 1–2 timmar. Den orala biotillgängligheten är ca 80 procent [3], och substansen verkar också kunna absorberas ganska väl via huden [4]. Halveringstiden uppgår till ca 60 timmar. Fenazepam bryts ner till den aktiva metaboliten 3-OH-fenazepam hos katt, hund och råttor men inte hos människa [5, 6]. Det är okänt om det finns aktiva metaboliter hos människa.

Kraftig överdosering

Vår patient hade sannolikt tagit ca 500 gånger mer än en rekommenderad dygnsdos. Svenska referensnivåer saknas, men enligt Zherdev et al gav en oral engångsdos på 5 mg en maximal koncentration på 0,038 µg/l blod [5]. Koncentrationen 1,2 µg/g blod är att betrakta som hög med tanke på att provtagningen

SAMMANFATTAT

Fenazepam ingår i gruppen bensodiazepiner men används inte inom den svenska sjukvården.

Fenazepam togs ursprungligen fram i Sovjetunionen för behandling av epilepsi, etylabstinens och sömnsvårigheter samt som premedicinering inför operation.

Överdosering kännetecknas

av symtomen yrsel, koordinationsstörningar, muskelsvaghet, hallucinationer, minnesförlust och medvetandepåverkan.

Fenazepam ger positivt utslag i ospecifika urintest för bensodiazepinderivat, men verifikation med en validerad specifik mätmetod är nödvändig för säker diagnos.

skedde först sju dygn efter intaget. Det är oklart vilken mängd eller koncentration som skulle kunna utgöra letal dos.

Vår patient uppvisade aldrig någon respiratorisk eller cirkulatorisk påverkan, inte heller i anamnesen fanns sådana uppgifter eller misstankar. Bilden dominerades av balansproblem, bredspårig gång, minnesproblem, dysartri samt röst- och synhallucinationer. I det här fallet kvarstod symtomen i mer än tre veckor.

Flumazenil administrerades både som injektion (0,3 mg iv) och som infusion (0,3 mg/h) utan någon synbar effekt. Sannolikt borde man prövat högre doser för att om möjligt uppnå en tillräcklig kompetitiv hämning.

Lättillgänglig och billig substans

Missbruk av fenazepam är en ny företeelse i Sverige. Giftinformationscentralen fick en första förfrågan hösten 2007 och hade i juni 2008 tagit emot 35 samtal angående substansen. Rättsmedicinalverket har under perioden januari–maj 2008 haft 47 positiva analyser. Preparatet är lättillgängligt, billigt och för närvarande inte narkotikaklassat. Ett flertal insändare på olika Internetsidor varnar för att substansen är mycket potent och svår doserad. Liksom vår patient beskriver många personer långa minnesluckor.

För närvarande upptas fenazepam inte i WHO:s lista över läkemedelssubstanser med ATC-koder och inte heller i de senaste listorna över narkotika eller psykotropa substanser under internationell kontroll [7, 8]. Enligt uppgift från Läkemedelsverket har regeringen nyligen kommit med ett förslag som innebär att preparatet blir narkotikaklassat från den 15 september 2008.

SLUTSATS

Fenazepam är en bensodiazepin med lång halveringstid. Användningen av fenazepam har ökat i Sverige sedan senare delen av 2007. Sjukvården bör vara uppmärksam på patienter med långdragna symtom i form av balansproblem, bredspårig gång, minnesproblem, dysartri samt röst- och synhallucinationer där intoxication misstänks. Diagnosen bekräftas genom analys av blod (GC-NPD) eller urin (LC-MS-MS) och utförs vid Rättsmedicinalverket i Linköping.

Sedan artikeln skrevs har fenazepam narkotikaklassats. Beslutet fattades 15 september 2008, mindre än en månad efter att Läkemedelsverket kom in med sin begäran.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Martindale. The complete drug reference. Micromedex Healthcare Products [cited 2008 Jun 24]. <http://www.micromedex.com/products/martindale>
- <http://pharmabook.net> [cited 2008 Jun 24].
- Maksutova EL, Sariev AK, Zherdev VP, Voronina TA, Zheleznova EV. [The pharmacokinetic characteristics of fenazepam in epileptics]. *Eksp Klin Farmakol.* 1994;57(2):16-8.
- Golovenko NY, Kravchenko IA, Zinkovskii VG, Andronati SA, Aleksandrova AI, Ovcharenko NV, et al. Biokinetics of transdermal therapeutic medicinal form of phenazepam. *Bull Exp Biol Med.* 2000;130(12):1153-5.
- Zherdev VP, Caccia S, Garattini S, Ekonomov AL. Species differences in phenazepam kinetics and metabolism. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1982;7(3):191-6.
- Zherdev VP, Martynova LA, Caccia S, Garattini S, Ekonomov AL. Pharmacokinetics of fenazepam and its metabolite 3-oxyfenazepam in animals of different species and in man. *Farmakol Toksikol.* 1985;48(1):31-5.
- List of narcotic drugs under international control (»yellow list«), 47th ed, December 2007. International Narcotics Control Board (INCB) http://www.incb.org/incb/yellow_list.html
- List of psychotropic substances under international control, 23rd ed, December 2003. International Narcotics Control Board (INCB). http://www.incb.org/incb/green_list.html

»Giftinformationscentralen fick en första förfrågan hösten 2007 och hade i juni 2008 tagit emot 35 samtal angående substansen.«