

Fenibut gav abstinens och psykos

Preparat för kosmonauter – nu marknadsfört som kosttillskott på nätet

LOVISA HÖGBERG, med dr,
AT-läkare, Falu lasarett
lovisa.hogberg@ltdalarna.se
ISTVÁN SZABÓ, överläkare

JAAN RUUSA, med dr, överläkare;
båda Beroendecentrum;
Stockholm

»Fenibut ... är ett kosttillskott/
preparat som marknadsförs till
framför allt kroppsbyggare.«

Via internet sker marknadsföring och försäljning av kosttillskott och andra preparat relativt okontrollerat. I internetforum som Flashback, Anabolic minds och Youtube är informationen ofta detaljrik och baserad på personliga erfarenheter men också på rykten och antaganden och ibland på forskning [1]. Det är svårt för sjukvårdspersonal att ha uppdaterad kunskap om alla dessa preparat, och ofta saknas vetenskapliga beskrivningar. Detta fick vi själva erfara i mötet med en patient som utvecklat ett missbruk av fenibut. Detta patientfall har tidigare beskrivits i Journal of Substance Use [2].

I denna artikel jämför vi vårt patientfall med två andra som beskrivits i litteraturen.

Fenibut – en medicin för sovjetiska kosmonauter

Fenibut/Phenibut/PH-Gaba/Z-12 (betafenylgammaaminosmörtsyra) är ett kosttillskott/preparat som marknadsförs till framför allt kroppsbyggare. I internetforum med inriktning på droger diskuteras fenibut som ett alternativ till bensodiazepiner. I dessa forum finns även ett flertal abstinensreaktioner beskrivna. Det är okänt hur utbredd användningen av fenibut är. Under 2011 blev dock fenibut läkemedelsklassificerat, vilket innebär att särskilt tillstånd från Läkemedelsverket krävs för införsel. Förhoppningsvis kommer detta att begränsa användningen i Sverige.

Vi har utan framgång sökt uppgifter om efterfrågan och försäljningsvolym hos svenska internetföretag som fram till förra året sålde fenibut samt från den brittiska tillverkaren av Z-12. Tullverket, som sedan läkemedelsklassificeringen beslagtagit fenibut, rapporterar ett beslag på 10 g från en postförsändelse. Man kan dock misstänka att det finns ett mörkertal. På internetforumet Flashback finns inlägg där flera personer hävdar att de beställt fenibut under innevarande år.

Fenibut framställdes först i Sovjet under 1960-talet och har där använts kliniskt på flera indikationer, bl a ångest/orostillstånd och alkoholabstinens. Det användes även av sovjetiska kosmonauter under Apollo-Sojuz rymdresa [3]. I dag finns fenibut som läkemedel i Ryssland och Lettland. Det finns drygt 300 publikationer om fenibut, de allra flesta på ryska.

FALL 1

Det första fallet rör en 40-årig man i USA [4]. Han använde fenibut under flera månaders tid och tog 250 mg 3–4 gånger per dag. Tre dagar efter att han upphört med användningen kom han till sjukhus. Han var då agiterad, psykotisk, hade hallucinationer och klagade på insomni. Vitalparametrar var utan anmärkning, bortsett från takykardi (puls 110 slag/min). Patienten sederades med bensodiazepiner. Påföljande dag hade alla psykotiska symtom avklingat.

FALL 2

Det andra fallet rör en 21-årig man i USA som hade remitterats till öppenvård psykiatri för bedömning av ångestsymtom [5]. Han hade även fått diagnosen restless legs. Då han inte uppfattade att förskrivna medicinering gav lindring leta-

de han själv upp fenibut på internet. Patienten tog 1 g fenibut en gång per dag, vilket var den rekommenderade dosen på paketet. Han tog fenibut under tio dagar och slutade sedan. 2–4 timmar efter den sista dosen började han uppleva ett flertal symtom som han inte kände igen sedan tidigare. De var nervositet, inre skakighet, psykomotorisk agitation, lättväckt irritation, hjärtklappning och hjärtrusning, aptitlöshet, illamående, trötthet, insomni och muskelspänningar. Patienten tog halva dosen fenibut för att pröva om det kunde röra sig om abstinens. Nästan genast upplevde han lindring av symtomen. Totalt använde han fenibut under två veckor.

FALL 3

Fallet rör den den patient vi själva mötte: en svensk man i 25-årsåldern med tidigare mångårigt blandmissbruk av framför allt bensodiazepiner och opiater [2]. Patienten hade vårdats inläggande för nedtrappning av bensodiazepiner. Efter utskrivningen började han ta 0,75–1,0 g fenibut 6–8 gånger per dag (den rekommenderade dosen var max 1,5 g per dag). Han upplevde toleransutveckling redan efter första veckan och ökade dosen till som mest 1,5–2,0 g 8–10 gånger per dag. Totalt använde patienten fenibut under två månader. Han gjorde under hela denna tid regelbundna återbesök på sin beroendemottagning. Med undantag av ett återfall med bensodiazepiner visade urinprov inga tecken på bruk av andra droger. Fenibut kunde dock inte upptäckas med den använda urinscreeningmetoden.

Patienten sökte hjälp via beroendevården då hans fenibut hade tagit slut och han var orolig för en abstinensreaktion. Redan ett par timmar efter att han tagit den sista dosen upplevde han subjektiva abstinensbesvär. Under de två första dagarna utgjordes dessa av överklighets- och värdelöshetskänslor, oro, ångest, nedstämdhet, hjärtklappning och hjärtrusning, illamående, trötthet, insomni, muskelsmärk och muskelryckningar samt ljud- och ljuskänslighet.

Patienten hade ett par veckor före inläggningen självmedicerat med pregabalin (Lyrica) och upplevt symtomlindring. Med tanke på dels patientens historia av tablettmissbruk, dels pregabalins beroendepotential [6–8] fick han i stället gabapentin (300 mg × 1) som ett försök till abstinenslindring. Han fick även sederande antihistaminer (Lergigan, Theralen, Ata-

SAMMANFATTAT

Fenibut är lättåtkomligt via internet. Preparatet marknadsförs som ett kosttillskott för förbättrad sömn, framför allt efter fysisk aktivitet. I Ryssland och Lettland finns substansen i godkända läkemedel.

Det finns tre publicerade fallbeskrivningar av abstinensreaktioner vid bruk och missbruk av fenibut. De beskriver en snabb

toleransutveckling och symtom liknande dem vid baklofen-, GHB-, bensodiazepin- och alkoholabstinens.

Abstinensreaktionen kan bli uttalad med agitation, konfusion och hallucinationer.

Bensodiazepiner och god omvårdnad tycks vara en effektiv behandling vid objektiva abstinenssymtom.

TABELL I. Jämförelse av symtom, tid till symtomdebut, verkningsmekanism och behandling vid fenibut-, baklofen-, GHB-, bensodiazepin- och alkoholabstinens.

	Fenibut [2, 4, 5] ¹	Baklofen [11] ¹	GHB [12]	Bensodiazepiner [13] och alkohol [14]
Abstinenssymtom	Ångest, nedstämdhet Hjärtklappning Illamående Insomni Muskelvärk Hyperakusi Fotofobi Tremor Agitation Hallucinationer Konfusion Psykos	Konfusion Agitation Hallucinationer Epileptiska kramper	Ångest Hjärtklappning Illamående Insomni Tremor Diafores Hypertoni Hallucinationer Vanföreställningar Paranoia Psykos Delirium	Ångest, nedstämdhet Hjärtklappning Aptitlöshet/illamående Insomni Tremor Diafores Hypertoni Rödbrusighet Muskel- och huvudvärk Hyperakusi Fotofobi Agitation Hallucinationer Konfusion Psykos Epileptiska kramper
Tid till symtom efter avslutat bruk	2–4 timmar, subjektiva symtom 3 dygn, objektiva symtom	2–4 dygn	Oftast inom 1 dygn (spänn på 1– 200 timmar)	1–2 dygn vid alkoholabstinens 7–10 dygn vid bensodiazepam-abstinens
Huvudsaklig verkningsmekanism	GABAB-agonist	GABAB-agonist	GABAB-agonist GHB-receptorer GABAA-subtyper	GABAA-agonist NMDA-antagonist
Använd farmakologisk behandling	Bensodiazepiner Fenibut i nedtrappning	Baklofen i nedtrappning	Bensodiazepiner	Bensodiazepiner. Fenibut, baklofen, GHB [3, 15, 16] ²
Evidens för behandlingen	Otillräcklig (fallbeskrivningar)	Otillräcklig (fallbeskrivningar)	God [12] (systematisk översikt)	God för bensodiazepiner vid alkoholabstinens [17] (systematisk översikt). Visst stöd för GHB och baklofen [16, 18] (systematiska översikter med osäker konklusion). Oklar för fenibut; litteraturen är på ryska

¹ Abstinenssymtom och behandling är baserade på enbart tre fall vardera för fenibut- och baklofenabstinens.

² Fenibut, baklofen och GHB har alla använts i behandlingsförsök vid alkoholabstinens.

rax) och levomepronazin (Nozinan, maximalt givet 50 mg × 2) som anxiolytisk och sedativ medicinering. Initialt upplevde patienten symtomlindring av detta, men på den tredje dagen av abstinens upplevde han förvärrade subjektiva symtom. Objektivt var patienten stressad, han talade snabbt och hade tidvis synhallucinationer.

Under fjärde dagen tillkom även tydlig tremor, och patienten kunde inte längre hålla en röd tråd i konversationen. Han fick haloperidol (maximalt 2 + 4 + 4 mg) med tillfredsställande resultat. Även klonidin prövades (Catapresan 75 µg × 1). Dock förvärrades symtomen mellan fjärde och sjätte dagen, patienten blev konfusorisk och öppet psykotisk med både hörsel- och synhallucinationer. Patienten fick först olanzapin (Zyprexa) (maximalt 25 mg/dygn) och prometazin (Lergigan) (100 mg × 1) men sov enbart ett par timmar. Han fick till sist diazepam (Stesolid) (1 × 30 mg) och nitrazepam (2 × 5 mg).

Vid uppvaknandet och efterföljande dagar var patienten orienterad och uppvissade inga psykotiska symtom. Han fick fortsatt bensodiazepiner i nedtrappning: diazepam 60 mg första dygnet, därefter oxazepam (Oxascand) i maximala dygnsdosen 225 mg nedtrappat till 60 mg vid utskrivningen till fortsatt öppenvårdskontakt.

DISKUSSION

De tre rapporterade fallen uppvisar likheter i symtombild sinsemellan och även med symtom av besläktade preparat (Tabell I). I fall 2 och 3 upplevde patienterna subjektiva abstinenssymtom två timmar efter den sista dosen trots att halve-

»Toleransutveckling vid bruk av fenibut kan ske mycket snabbt, redan efter en veckas användning.«

ringstiden för fenibut har visats vara 5,3 timmar [9]. Det är osannolikt att regelrätta fysiska abstinenssymtom kan utvecklas redan efter två timmar vid denna halveringstid. Dessa tidiga symtom kan i stället handla om drogsug (craving) och positiv/negativ förstärkning. I fall 1 och 3 utvecklades symtomen under flera dagar, vilket talar emot att det skulle röra sig om en akut effekt av fenibut och för en abstinensreaktion.

Likheter med annan abstinens

Fenibut verkar i första hand som en GABAB-agonist men även i viss utsträckning på GABAA- och dopaminreceptorer [9]. Denna mekanism har likheter med verkningsmekanismen för baklofen (p-klorderivat av fenibut) [9] och GHB (gamma-hydroxismörsyra) [10]. Symtomen vid fenibutabstinens har också likheter med den abstinens som ses vid upphört bruk/dosminskning av baklofen [11], GHB [12], bensodiazepiner [13] och alkohol [14] (Tabell I).

SLUTSATS

Toleransutveckling vid bruk av fenibut kan ske mycket snabbt, redan efter en veckas användning. Abstinenssymtomen kan bli allvarliga med konfusion, hallucinationer och agi-

tation. I de tre fall som finns beskrivna har objektiva symtom uppträtt efter cirka tre dagars abstinens. Den mest effektiva behandlingen tycks vara god omvårdnad och bensodiazepiner. Dock bör försiktighet med bensodiazepinbehandling iakttas vid enbart subjektiva symtom.

Efter färdigställandet av denna artikel har en fjärde fallbeskrivning av fenibutabstinens publicerats. I det fallet behandlades patienten med Baklofen i nedtrappning [19].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Patienten i fall 3, som är den patient författarna själva har träffat, har lämnat skriftligt samtycke till att hans journaluppgifter används i vetenskapliga publikationer.*

REFERENSER

- Mickelsson K. Dopningen i Sverige – en inventering av utbredning, konsekvenser och åtgärder. Östersund: Statens folkhälsoinstitut; 2009. R 2009:15.
- Högberg L, Szabó I, Ruusa J. Psychosis after phenibut (beta-phenyl-gamma-aminobutyric Acid) withdrawal. *J Subst Use*. Epub april 2012.
- Lapin I. The three foundation stones of the laboratory of psychopharmacology. In: Ban TA, Healy D, Shorter E, editors. *The rise of psychopharmacology and the story of CINP*. Budapest: Animula. 1998. p. 323-7.
- Odujeb O, Hoffman R, Nelson L. Phenibut withdrawal – a novel »nutritional supplement«. *Clin Toxicol*. 2008;46:605.
- Magsalin RM, Khan AY. Withdrawal symptoms after internet purchase of phenibut (beta-phenyl-gamma-aminobutyric acid HCL). *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:648-9.
- Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, et al. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):869.
- Schifano F, D’Offizi S, Piccione M, et al. Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychother Psychosom*. 2011;80(2):118-22.
- Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, et al. A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(9):947-53.
- Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug. *CNS Drug Rev*. 2001;7:471-81.
- Carter LP, Koek W, France CP. Behavioral analyses of GHB: receptor mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2009;121:100-14.
- Terrence CF, Fromm GH. Complications of baklofen withdrawal. *Arch Neurol*. 1981;38:588-9.
- McDonough M, Kennedy N, Gasper A, et al. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend*. 2004;75:3-9.
- Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998;393:95-101.
- McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:854-62.
- Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med*. 2006;119:276.e13-8.
- Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(2):CD006266.
- Mayo-Smith M. Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA*. 1997;278(2):144-51.
- Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):CD008502.
- Samokhvalov AV, Paton-Gay CL, Balchandi K, et al. Phenibut dependence. *BMJ Case Rep*. Epub 6 feb 2013.

LÄS MER Engelsk sammanfattning Lakartidningen.se