

Sentralt virkende muskelrelakserende midler i trafikken

KLINIKK OG FORSKNING

JØRGEN G. BRAMNESS

SVETLANA SKURTVEIT

MERETE GRUNG

JØRG MØRLAND

Statens rettsstoksikologiske institutt
Postboks 495 Sentrum
0105 Oslo

I årene 1988 – 98 har det vært en nedgang i salget av muskelrelakserende midler, ettersom flere midler er blitt avregistrert. Det har vært en økning i salget av rene karisoprodolpreparater.

Statens rettsstoksikologiske institutt analyserer blodprøver fra bilførere mistenkt for overtredelse av veitrafikkloven, og har i den samme perioden registrert en økning i antall blodprøver positive for karisoprodol/meprobamat (metabolitten av karisoprodol).

480 saker med blodprøver positive for sentrale muskelrelakserende midler ble i denne undersøkelsen studert nærmere. Andelen kvinner i gruppen som hadde positiv prøve for muskelrelakserende midler var 39 %, mot 15 % i benzodiazepingruppen. 21 % fikk påvist illegale stoffer i tillegg, mot 60 % i benzodiazepingruppen. Blodprøvene viste likevel mulig feilbruk og misbruk, da høye blodkonsentrasjoner og sambruk med benzodiazepiner var hyppig.

Disse forholdene kan ha implikasjoner for forskrivning og for vurderingen av om sentralt virkende muskelrelakserende midler fortsatt skal være registrert.

Statens rettsstoksikologiske institutt har nasjonalt ansvar for å analysere og fortolke blodprøver fra bilførere som er mistenkt for kjøring under påvirkning av alkohol, legemidler eller illegale stoffer. Resultatene kan gi informasjon om bruk av rusmidler hos en gruppe bilførere som ved sin kjøreatferd eller på annen måte har påkalt politiets oppmerksomhet. Denne gruppen representerer et spesielt utvalg av befolkningen, men epidemiologiske studier på dette materialet kan likevel si noe om bruksmønstre i samfunnet. Når brukere av illegale stoffer og andre medikamenter har vært undersøkt, har et gjennomgående trekk de siste årene vært at flesteparten av de mistenkte bilførerne samtidig har brukt mer enn ett rusmiddel (1 – 4), har fått påvist blodkonsentrasjoner over terapeutiske nivåer (5) og har gjentatte ganger kjørt bil i påvirket tilstand (6).

Sentralt virkende muskelrelakserende midler er en heterogen gruppe medikamenter. Deres virkningsmekanisme er uklar, men innebærer høyst sannsynlig interaksjon både med kolinerge, GABA-erge og histaminerse reseptorsystemer. Det har vært foreslått at midlene virker via en polysynaptisk inhibisjon av spinale nevroner (7), at den muskelrelakserende virkningen er sekundær til den sedative effekten (8) og at den primære effekten av midlene er analgesi (9).

Karisoprodol er virkestoffet i Somadril, det eneste gjenværende muskelrelakserende middel på det norske markedet. Tidligere var karisoprodol også registrert i kombinasjon med paracetamol og koffein som Somadril comp. Midlet ble avregistrert i 1996. Karisoprodol brytes hovedsakelig ned til meprobamat (10, 11).

Klormezanon er ikke lenger registrert i Norge, men var frem til 1996 registrert som Trancopal og frem til 1995 i kombinasjon med paracetamol registrert som Lobac.

Det er gjort få epidemiologiske undersøkelser angående bruk av sentralt virkende muskelrelakserende midler blant bilførere i Norge og i andre land (12). I den foreliggende undersøkelsen har vi sett nærmere på kjønns- og aldersfordeling, sambruk med illegale midler, potensielt rusgivende legale legemidler eller alkohol og de påviste medikamentkonsentrasjoner i blodprøver fra bilførere mistenkt for kjøring i påvirket tilstand der sentralt virkende muskelrelakserende midler ble påvist.

Materiale og metode

Alle veitrafikksaker der bilførerens blodprøve inneholdt klormezanon eller meprobamat og/eller karisoprodol analysert ved Statens rettsstoksikologiske institutt i perioden 1985 – 98, utgjorde utgangsmaterialet for denne undersøkelsen. Ved mistanke om overtredelse av veitrafikkloven vil politiet fremstille bilføreren for lege for undersøkelse dersom man antar at andre stoffer enn alkohol er inne i bildet. Legen skal innhente opplysninger om legemiddelbruk. Hvis det fremkommer opplysninger om bruk av sentralt virkende muskelrelakserende midler, blir blodprøven senere analysert for dette. Undersøkelse kan også gjennomføres på bakgrunn av manglende samsvar mellom påvirkningsgrad og funn ved rutinemessig undersøkelse for mer vanlige legemidler i blodprøven. Dette utgjorde en liten del av sakene. Studien må med dette utgangspunkt ansees å være en åpen studie som baserer seg på et klinisk materiale.

Materialet bestod av 124 blodprøver positive for klormezanon og 358 prøver positive for meprobamat/karisoprodol. I to saker ble både klormezanon og meprobamat påvist. I alt bestod materialet av 452 personer som hadde avgitt blodprøve i forbindelse med 480 mistenkte tilfeller av kjøring under påvirkning. 15 personer var representert med mer enn én positiv prøve.

Sammenlikninger ble gjort med bilførere som i perioden 1996 – 98 avla blodprøve som var positiv for benzodiazepiner. I alt dreide dette seg om 3 891 prøver.

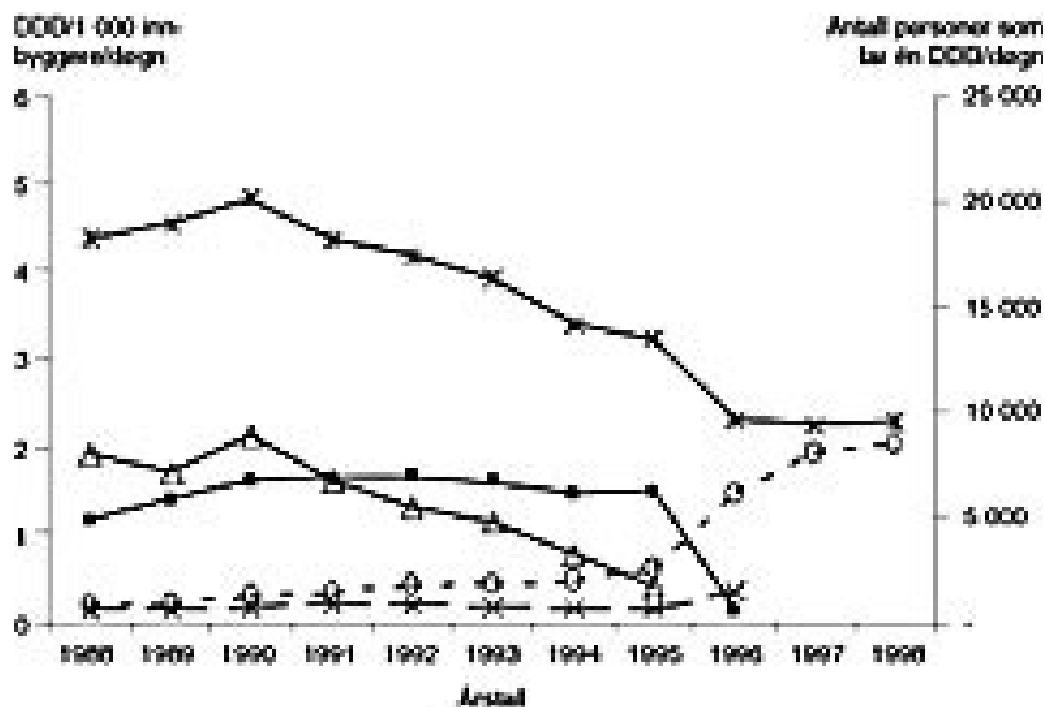
Positive screeningresultater i blodprøver med hensyn til stoffene ble bekreftet med høytrykksvæskekromatografi. Påvisningsgrensen for klormezanon og meprobamat var 10 µ mol/l. Påvisningsgrensen for karisoprodol ble i 1992 senket fra 10 µ mol/l til 5 µ mol/l.

Salgstall for sentralt virkende muskelrelakserende midler ble hentet fra Norsk Medisinaldepots oversikt over legemiddelforbruket i perioden 1988 – 98 (13 – 15).

Forskjeller mellom grupper ble analysert med khikvadrattest, samvariasjon mellom variabler ble analysert med Pearsons r, og ved multivariate analyser ble det utført logistisk regresjon.

Resultater

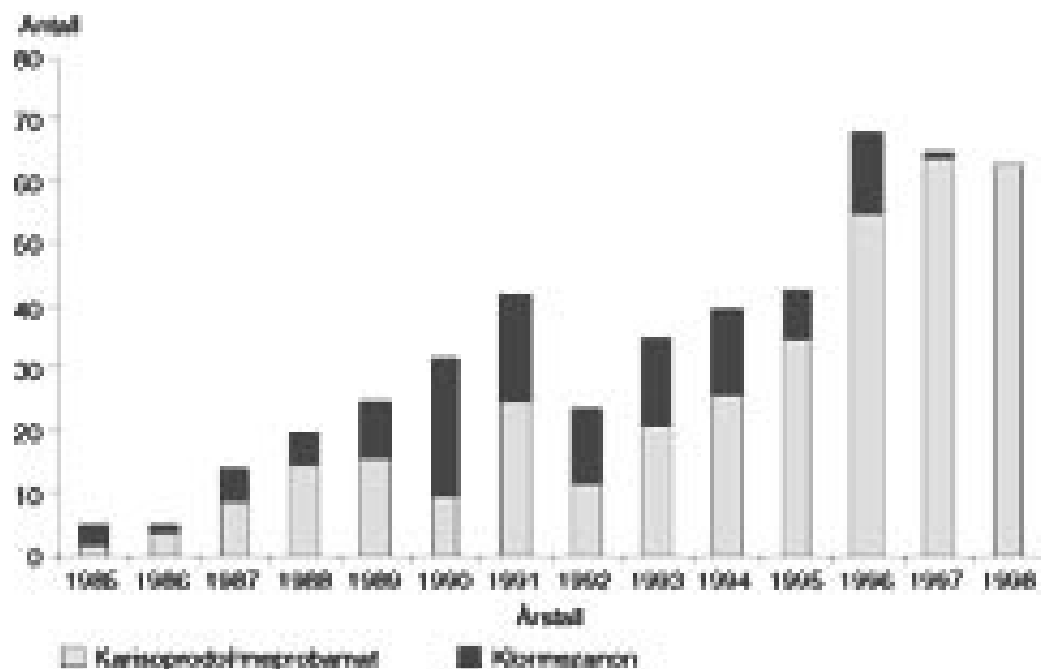
Det har vært en økning i salget av det rene muskelrelakserende preparatet Somadril etter at kombinasjonspreparater og andre rene preparater er blitt avregistrert (fig 1). Samtidig har det vært en økning i antall bilførere som har avgitt positiv prøve for karisoprodol og/eller meprobamat (fig 2). Sammenhengen mellom salget av Somadril og antall positive funn ved vårt institutt viser seg ved en positiv korrelasjon ($r = 0,97$, $p < 0,01$).



—○— Somadil —■— Somadil comp. —×— Transopal —△— Libac —*— Total

Figur 1 Utviklingen i salget av sentralt virkende muskelrelaxerende midler i Norge i perioden 1988 – 98.

Salgstall for mindre solgte midler som ikke er omtalt i denne artikkelen er utelatt. Dette gjelder rene preparater eller kombinasjonspreparater med stoffene fenoprobamat, klorzoxazon, metokarbamol, orfenadrin eller baklofen. Salgstallene for disse er dog medregnet i totalt salg (13 – 15)



Figur 2 Antall blodprøver positive for karisoprodol/meprobamat eller kloromezanone fra bilførere mistenkt for overtredelse av veitrafikkloven ved Statens rettsstoksikologiske institutt i perioden 1985 – 98. 480 saker er undersøkt

Tabell 1 viser at andelen kvinner blant dem som har avgitt positiv blodprøve for muskelrelaxerende midler er høyere (39 %) enn blant dem som har avgitt positiv prøve for benzodiazepiner (15 %). Forskjellen er signifikant ($p < 0,01$). Videre er andelen som har fått påvist illegale stoffer i tillegg (21 %) mindre enn hos benzodiazepingruppen (60 %) ($p < 0,01$). Forskjellen holder seg selv om man korrejerer for den lavere kvinneandelen (28 %) blant dem som bruker illegale stoffer ($p < 0,01$). Det er i tillegg en betydelig lavere andel som får påvist etanol i blodet (9 %) enn i benzodiazepingruppen (28 %) ($p < 0,01$).

Tabell 1

Blodprøver positive for muskelrelakserende midler i årene 1984 – 98 sammenliknet med blodprøver positive for benzodiazepiner i årene 1996 – 98

Blodprøver positive for	Antall	Alder alle (år) Median (spredning)	Antall kvinner ¹ (% av gruppen)	Antall med blodalkoholkonsentrasjon > 0,06 ¹ (% av gruppen)	Antall med illegale stoffer ¹ (% av gruppen)
Muskelrelakserende stoffer	480	33 (16 – 67)	186 (39)	41 (9)	99 (21)
Benzodiazepiner	3 891	33 (12 – 79)	582 (15)	1 083 (28)	2 339 (60)
¹ P < 0,01					

Tabell 2 viser at det i 85 % av blodprøvene som inneholdt muskelrelakserende midler, ble funnet andre midler med ruspotensial (illegale stoffer, alkohol eller legemidler med ruspotensial). Det ble funnet benzodiazepiner i 70 % av prøvene. Videre ser vi fra tabell 2 at i 73 % av blodprøvene som bare inneholdt karisoprodol/meprobamat og i 60 % av blodprøvene som bare inneholdt klormezanon, var blodkonsentrasjonen av det påviste muskelrelakserende stoffet over det man kan se ved terapeutisk bruk av medikamentet. Blodkonsentrasjonen ved regelmessig bruk av terapeutiske doser av meprobamat og klormezanon kan beregnes til normalt ikke å overskride 50 µ mol/l (10, 11, 16). I 22 saker (4,6 %) (14 karisoprodol/meprobamat, åtte klormezanon) ble det funnet kun muskelrelakserende midler (ev. sammen med legale, ikke potensielt rusgivende medikamenter) i et konsentrasjonsområde som kan representere terapeutisk bruk.

Tabell 2

Blodprøver positive for muskelrelakserende midler i årene 1984 – 98. Saker fordelt etter andre funn og medikamentkonsentrasjoner

Funn i blodprøver	Antall (% av alle sakene)	Meprobamat		Klormezanon	
		Antall saker (% av meprobamatsakene)	Meprobamat over 50 µ mol/l Antall (% av denne gruppen meprobamatsaker)	Antall saker (% av klormezanonsakene)	Klormezanon over 50 µ mol/l Antall (% av denne gruppen klormezanonsaker)
Potensielt rusmiddel (illegale stoffer, legemidler med ruspotensial og alkohol) påvist i tillegg til muskelrelakserende middel	409 (85)	307 (86)	207 (67)	104 (84)	51 (49)
Bare muskelrelakserende middel	71 (15)	51 (14)	37 (73)	20 (16)	12 (60)
I alt	480 (100)	358 (100)	244 (68)	124 (100)	63 (51)

Diskusjon

Det undersøkes ikke rutinemessig for muskelrelakserende midler ved mistanke om overtredelse av veitrafikkloven. Funn av slike midler kan fremkomme i de tilfellene der det spesielt letes etter dette. Det er derfor sannsynlig at det reelle antall mistenkte bilførere som har brukt muskelrelakserende midler, er høyere enn våre tall indikerer.

De fleste muskelrelakserende midlene er blitt avregistrert i Norge, dels fordi mange av midlene inneholdt flere stoffer og man har ønsket å redusere bruken av kombinasjonspreparater, dels fordi man har oppfattet dem som potensielle misbruksmidler. Når vi i denne undersøkelsen finner en klar sammenheng mellom salgstallene og antall blodprøver positive for muskelrelakserende

midler, minner dette om tidligere funn for zopiklon (5) og benzodiazepiner (2). Det overraskende er at sammenhengen her finnes for salget av de rene preparatene og antall positive saker. Det finnes ikke en slik sammenheng mellom antall positive saker og salget av kombinasjonspreparatene. Dette kan delvis forklares med hyppigere bruk av Somadril, siden kombinasjonspreparatene er blitt avregistrert. Samtidig har de rene preparatene høyere innhold av muskelrelakserende og potensielt rusgivende stoffer. Man kan spørre seg om avregistrering av kombinasjonspreparatene har fått den utilsiktede bivirkningen at selv om det totale salget av muskelrelakserende midler er gått ned (fig 1), så er det faktisk flere som kjører rundt i trafikken i påvirket tilstand.

I Norge står kvinner for 30 % av totalt antall kjørte kilometer. Likevel utgjør kvinnelige bilførere de siste årene bare 7 % av førerne mistenkt for alkoholpåvirkning og 10 – 14 % av førerne mistenkt for påvirkning av andre rusmidler (3). Dette kan skyldes mindre bruk av rusmidler blant kvinner generelt, eller at kvinner er mer forsiktig med å kjøre i påvirket tilstand. I den foreliggende undersøkelsen finner vi en betydelig høyere kvinneandel blant bilførerne som får påvist muskelrelakserende midler enn blant dem som får påvist benzodiazepiner. I forhold til antall kjørte kilometer er kvinner med påvist muskelrelakserende stoffer i blodet overrepresentert blant førere mistenkt for overtredelse av veitrafikkloven. Undersøkelser viser at kvinner oftere rapporterer angst og nervøsitet og oftere enn menn får forskrevet anxiolytika og sedativer (17). Kvinner rapporterer hyppigere muskel- og skjelettplager (18), men vi kjenner ikke kjønnsfordelingen i forskrivningen av muskelrelaksantia. Metoden vår tillater ikke at vi kan uttale oss om hvorvidt den større kvinneandelen kan skyldes en hyppigere forskrivning av muskelrelakserende midler til kvinner.

Videre er det betydelig færre som får påvist illegale stoffer blant dem som får påvist sentralt virkende muskelrelakserende midler enn blant dem som får påvist benzodiazepiner.

Forskjellen i kjønnsfordeling og i bruk av illegale stoffer kunne tale for at vi her har å gjøre med en populasjon som i høyere grad får sine medikamenter legalt forskrevet. Denne populasjonen tar kanskje sine medikamenter i større grad som behandling og i mindre grad for å oppnå rus, en forklaring som støttes av den lave andelen som får påvist alkohol. Noe annet er at en del ikke synes å følge anbefalt dosering. På den annen side må vi huske at indikasjonen for screening med hensyn til muskelrelakserende midler, som oftest er opplysninger om bruk av disse. Det kan hende at de som lettest angir sitt medikamentbruk, med større sannsynlighet har fått sine medikamenter legalt, noe som kan forklare mindre bruk av illegale stoffer.

Vi ser også at mange kombinerer muskelrelakserende midler med andre potensielt rusgivende legemidler. Spesielt er andelen som også får påvist benzodiazepiner høy. Dette kan være uttrykk for at mange leger fortsatt forskriver benzodiazepiner sammen med muskelrelakserende midler som en "kur" ved muskelsmerter og lumbago, til tross for manglende indikasjon for dette (19). Det kan også være at medikamentene likevel er tatt i rusgivende hensikt, eller "feil", med rus til følge. De høye konsentrasjonene av stoffene kan tyde på det. De høye konsentrasjonene av meprobamat og funn av karisoprodol i tre firedeler av prøvene taler for at mange har tatt en relativt stor dose rett før kjøring. Selv om man ser bort fra bruk for å oppnå rus, viser resultatene at mange har oversett eller ignorert varseltekanten på medikamentpakningen. Vi finner i vårt materiale bare en liten gruppe som har kun ett muskelrelakserende stoff i blodet i terapeutiske konsentrasjoner. Dette peker i samme retning.

Vi må ta i betraktning at analysene er utført på et spesielt utvalg av dem som bruker medikamentet og at det selvsagt ikke behøver å representere de vanligste bruksmønstre. Omfanget av personer i undersøkelsen tilsier likevel at funnene ikke kan oversees.

De muskelrelakserende midlene har en sterk sentralt virkende effekt. Dette gjelder både klormezanon, karisoprodol og i særlig grad meprobamat. Meprobamat er studert langt mindre systematisk farmakologisk enn barbiturater og benzodiazepiner. Stoffet ble utviklet i 1950-årene som anxiolytikum, men ble forlatt til fordel for benzodiazepinene fordi det hadde et stort rus- og misbrukspotensial og står på narkotikalistens (20 – 22). Midlet er klassifisert som særlig trafikkfarlig (23). Siden karisoprodol metaboliseres til meprobamat, gjelder disse betraktninger også karisoprodol (24, 25). Også klormezanonpreparatene hadde et misbrukspotensial (23, 26). Karisoprodol er, og klormezanon var, registrert som B-preparater. Undersøkelser har tidligere vist at verken leger eller produsenten av karisoprodolpreparatene var klar over misbrukspotensialet til karisoprodol (10, 24). Våre funn kan tyde på at misbrukspotensialet og trafikkfaren ved medikamentene kan være underkommunisert både til og fra leger.

Det er under alle omstendigheter grunn til å være oppmerksom på farene som kan følge av forskrivning og bruk av muskelrelakserende midler, og etter vårt skjønn bør man utvise samme restriktive holdning som ved forskrivning av benzodiazepiner. Funnene reiser videre spørsmål om det er godt nok dokumentert at Somadril har terapeutiske virkninger som forsvarer fortsatt registrering av preparatet, i lys av det potensialet for misbruk og trafikkrisiko som foreligger.

LITTERATUR

1. Kruse S, Christophersen AS. Kjøring under påvirkning av alkohol, legemidler og narkotika. Tidsskr Nor Lægeforen 1994; 114: 429 – 31.
2. Skurtveit S, Christophersen AS, Mørland J. Kjøring under påvirkning av benzodiazepiner. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 200 – 3.
3. Skurtveit S, Christophersen AS, Mørland J. Female drivers suspected for drunken or drugged driving. Forensic Sci Int 1995; 75: 139 – 48.
4. Skurtveit S, Christophersen AS, Mørland J. Rivotril – økende forbruk hos personer med misbruksproblemer. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 1008.
5. Bramness JG, Skurtveit S, Mørland J. Zopiklonfunn hos mange bilførere – et tegn på feilbruk og misbruk. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 2820 – 1.
6. Skurtveit S, Christophersen A, Beylich KM, Mørland J. Gjentatt kjøring i påvirket tilstand. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 959 – 63.
7. Goth A, Shore PA. Medical pharmacology. St. Louis: Mosby, 1978.
8. Littrell RA, Hayes LR, Stillner V. Carisoprodol (Soma): a new and cautious perspective on an old agent. South Med J 1993; 86: 753 – 6.
9. Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. I: Hardman JG, Limbird LE, red. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996.
10. Olsen H, Koppang E, Alvan G, Mørland J. Carisoprodol elimination in humans. Ther Drug Monit 1994; 16: 337 – 40.
11. Dalén P, Alvan G, Wakelkamp M, Olsen H. Formation of meprobamat from carisoprodol is catalyzed by CYP2C19. Pharmacogenetics 1996; 6: 387 – 94.
12. Bjørneboe A, Bjørneboe AA, Gjerde H, Bugge A, Drevon CA, Mørland J. A retrospective study of drugged driving in Norway. Foren Sci Int 1987; 33: 243 – 51.
13. Legemiddelforbruket i Norge 1988 – 1992. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1993.
14. Legemiddelforbruket i Norge 1991 – 1995. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1996.
15. Legemiddelforbruket i Norge 1994 – 1998. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1999.
16. Moffat AC, Jackson JV, Moss MS, Widdop B. Clarke's isolation and identification of drugs. London: The Pharmaceutical Press, 1986.
17. Bjørndal A, Forsén L. En pille for alt som er ille? Oslo: Statens institutt for folkehelse, Avdeling for helsetjenesteforskning, 1989.
18. Malterud K. Allmennpraktikerens møte med kvinnelige pasienter. Oslo: Tano, 1990.
19. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 1998 – 99. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok I/S, 1998.
20. Roache JD, Griffiths RR. Lorazepam and meprobamate dose effects in humans: behavioral effects and abuse liability. J Pharmacol Exp Ther 1987; 243: 978 – 88.
21. Lader M. History of benzodiazepine dependence. J Subst Abuse Treat 1991; 8: 53 – 9.
22. Wyller TB, Korsmo G, Gadeholt G. Avhengig av karisoprodol (Somadril)? En prospektiv seponeringsundersøkelse blant fengselsinnsatte. Tidsskr Nor Lægeforen 1991; 111: 193 – 5.
23. The toxicological society of Belgium and Luxembourg. Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. Brussel: Van den Meersschaut, 1999.

24. Reeves RR, Carter OS, Pinkofsky HB, Struve FA, Bennett DM. Carisoprodol (Soma): abuse potential and physician unawareness. *J Addic Dis* 1999; 18: 51 – 6.
 25. Littrell RA, Sage T, Miller W. Meprobamate dependence secondary to carisoprodol (Soma) use. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1993; 19: 133 – 4.
 26. Kirkeby OJ, Risoe C, Veel T. Et tilfelle av klormezanonmisbruk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1982; 102: 1863.
-

Publisert: 30. juni 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. Lastet ned fra tidsskriftet.no 22. desember 2025.