

# Er alimemazin et egnet søvnmiddel for barn?

Det klassiske antihistaminet alimemazin har mange farmakologiske effekter, inklusive sedasjon. Det brukes relativt hyppig som sovemiddel, også hos små barn. Alimemazin kan gi alvorlige bivirkninger, og dokumentasjonen for bruk som sovemiddel er mangelfull. Dette tilsier at bruken bør begrenses.

Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

I 1930-årene oppdaget forskere at anilinfargestoffderivater av fentiazintype hadde histaminblokkerende og sedative effekter. Det første anvendbare legemidlet med antihistaminaktivitet var difenhydramin, som ble introdusert i 1950. Arbeid med fentiazinene resulterte det påfølgende tiåret blant annet i oppdagelsen av det første antidopaminerge antipsykotiske legemidlet, klorpromazin, og det klassiske antihistaminet alimemazin (også kalt trimeprazin og metylpromazin) (Vallergan) (1). Den felles kjemiske opprinnelsen til disse midlene gjenspeiler seg i det farmakologiske effektpanorama; medikamentene har effekt på mange typer neurotransmisjonsbaner (tab 1).

Det er registrert 11 forskjellige antihista-

miner til systemisk bruk i Norge. De nyere såkalte annen- og tredjegerasjonsmidlene er tidligere omtalt i Tidsskriftet (2). De fem gjenværende første generasjonsantihistaminene har varierende indikasjonsområder (tab 2), noe som antakelig har historiske årsaker. Det mest solgte midlet er nå alimemazin (fig 1), som også er det som brukes mest av barn (fig 2). I denne artikkelen diskuteres anvendelsen av alimemazin som sovemiddel, med hovedvekt på bruk hos barn.

### Farmakokinetikk

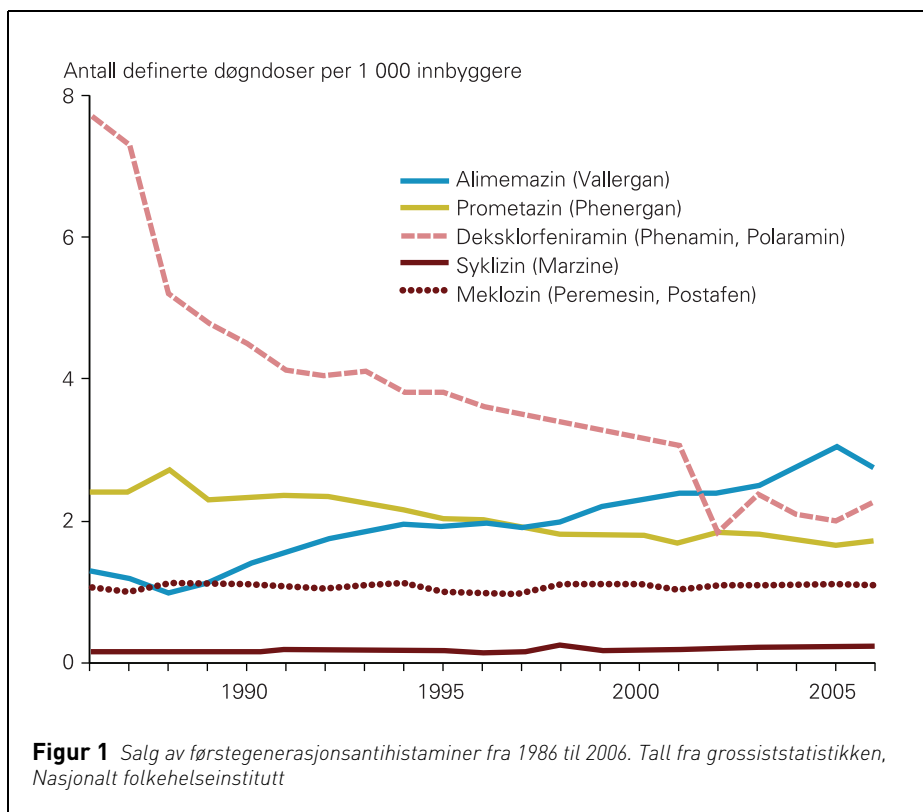
Alimemazin er tilgjengelig som mikstur (5 mg/ml) eller som tabletter (10 mg). Det finnes lite informasjon om midlets farmakokinetikk. Maksimal virkning inntreter etter

2–4 timer, og halveringstiden er lang og variabel (4–18 timer). Alimemazin har et stort tilsynelatende distribusjonsvolum, er høygradig proteinbundet og kan gjenfinnes i relativt høye konsentrasjoner i sentralnervesystemet (3, 4).

### Hypnotisk effekt

En eldre åpen pilotstudie og en placebokontrollert overkrysningsstudie med henholdsvis 75 og 30 norske pasienter viste at alimemazin 20 mg om kvelden var virksomt (5). Utover dette har vi ikke funnet randomiserte, kontrollerte studier med alimemazin ved søvnforstyrrelser hos voksne. Definert døgndose er 30 mg, og i Felleskatalogen angis identiske doseringsanbefalinger for voksne og barn. Hos voksne vil 20 mg alimemazin kunne gi residualeffekter, med tretthet og nedsatt velbefinnende dagen etter inntak (6).

Fire randomiserte, kontrollerte studier av midlets virkning på søvnforstyrrelser hos barn viser at det er variable og forbigående effekter (7). En dobbeltblindet overkrysningsstudie, publisert i 1985, viste at 30 mg eller 60 mg alimemazin hadde en statistisk signifikant, men klinisk moderat effekt på søvnen hos 22 barn i alderen 1–2 år (8). En studie med 20 barn i alderen 1–3 år konkluderte med at store doser (45 mg eller 90 mg) alimemazin kunne ha effekt i korttidsterapi, men ikke hadde varige effekter på søvnmønsteret (9). I en tredje studie med 12 barn (6–27 måneder) evaluerte man alimemazin i doser på 15 mg eller 30 mg i et dobbeltblindet overkrysningsforsøk mot placebo. Her oppnådde bare to av deltakerne god søvn under aktiv behandling, og det ble konkludert med at alimemazin ikke var å anbefale som sovemiddel til barn (10). I en studie hvor råd om å overhøre nattlig gråting ble



### Hovedbudskap

- Alimemazin er et sedativt antihistamin av fentiazinklassen med en lang rekke tilleggseffekter
- Det er en utbredt og økende bruk av medikamentet, også hos små barn
- Dokumentasjonen for effekt og sikkerhet når det brukes som sovemiddel er mangelfull
- Den utbredte bruken hos små barn er bekymringsfull

gitt sammen med placebo eller alimemazin over en tidagersperiode, sovnet barna som fikk alimemazin raskere, men ingen forskjeller ble observert 18 måneder etter endt behandling. I alimemazingruppen observerte man betydelige «rebound»-effekter etter at medikamentet ble seponert (11).

Alle de siterte undersøkelsene er korttidsstudier med behandlingsperioder på maksimalt 2–4 uker. Dette er likevel relevant, fordi medikamentet ofte brukes i korte perioder for å indusere normal døgnrytme.

Det finnes flere studier som viser at alimemazin er effektivt brukt til våken sedasjon og som premedikasjon (12). Disse indikasjonene er lite relevante for norske forhold, og det finnes for begge indikasjoner godt dokumenterte og utprøvde alternativer.

### Bivirkninger

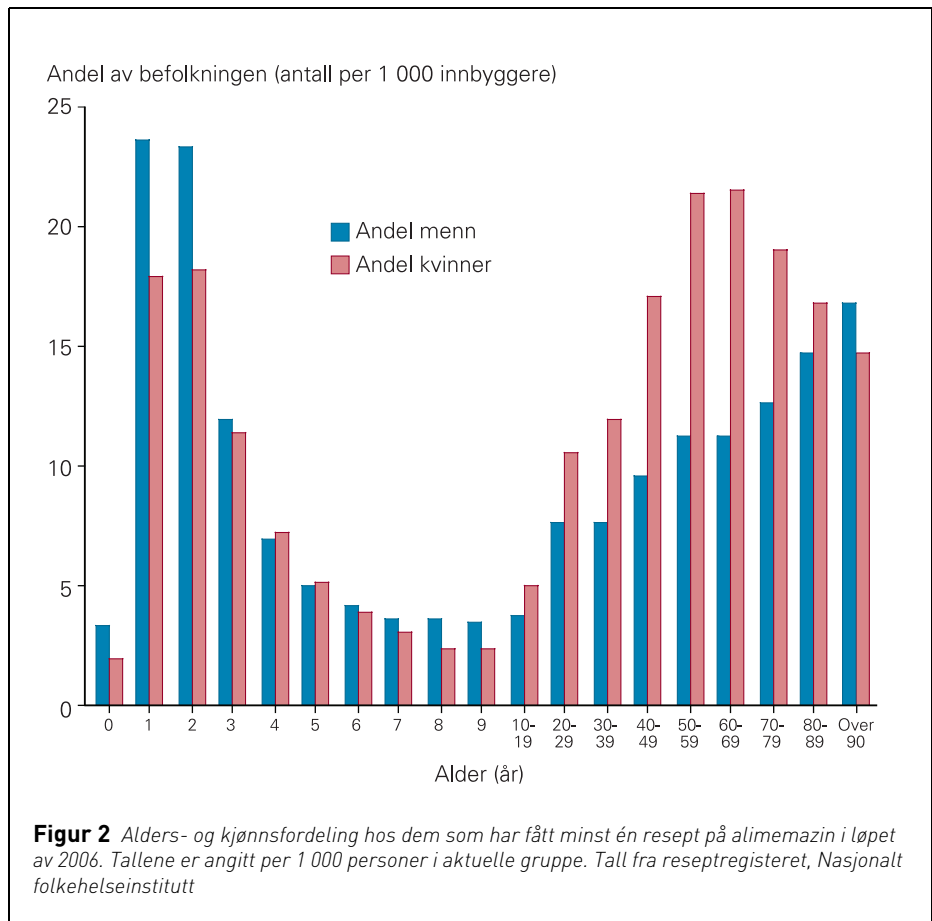
De viktigste bivirkninger av alimemazin skyldes antihistaminerge og antikolinerge effekter. Døsighet, hodepine og svimmelhet er vanlig (> 1/100), antikolinerge effekter som obstipasjon, urinretensjon og akkomodasjonsforstyrrelser angis å opptre med en frekvens på 1/100–1/1 000, mens ekstrapyramidale effekter som parkinsonisme, akutt dystoni og tardiv dyskinesi, malignt nevroleptikasyndrom, blodtrykksfall og takykardi, hematopoetiske effekter og effekter på synsfunksjonen angis som sjeldne (< 1/1 000) bivirkninger (13).

### Toksisitet

Det er rapportert minst 13 tilfeller med letale overdoser av alimemazin, med blodkonsentrasjoner i størrelsesorden 10–50 ganger maksimale konsentrasjoner etter terapeutiske doser (3). Det finnes også flere rapporter om alvorlige, og i noen tilfeller letale, komplikasjoner etter bruk av alimemazin i terapeutiske doser (i størrelsesorden 3 mg/kg) hos barn. Kasuistikkene beskriver hypotensjon/bradykardi (14), respirasjonsdepresjon (15, 16), uspesifiserte krampefall (17), malignt nevroleptikasyndrom (18) og malign hypertermi (19). I noen eldre artikler er det antydning av assosiasjon mellom bruk av fentiaziner, i første rekke alimemazin og prometazin, og plutselig uventet spedbarnsdød (20, 21).

### Farmakoepidemiologi

Tall fra nasjonalt reseptbasert legemiddelregister viser at det i 2006 ble utskrevet 552 000 definerte døgndoser til 52 000 personer i Norge. Alders- og kjønnsfordelingen blant mottakerne av reseptene er vist i figur 2. Alimemazin forskrives hyppig til personer i aldersgruppen 50–69 år, men brukes mest hos ett- og toåringer. Ca. 75 % av dem under tre år fikk kun én resept med 150 ml mikstur (5 mg/ml) alimemazin. Antallet forskrevne resepter og utlevert mengde økte jevnt til noe over det dobbelte i de eldste aldersgruppene.



**Figur 2** Alders- og kjønnsfordeling hos dem som har fått minst én resept på alimemazin i løpet av 2006. Tallene er angitt per 1 000 personer i aktuelle gruppe. Tall fra reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

**Tabell 1** Effekter av alimemazin

Effekt	Virkningsmekanisme	Betydning
Sedasjon	Blokade av H1-reseptorer (blokade av kolinerge reseptorer)	Bruk som sovemiddel og som premedikasjon
Kvalmehemming	Blokade av H1-reseptorer Blokade av kolinerge reseptorer Blokade av D2-reseptorer	Bruk som antiemetikum
Antidopaminerg	Blokade av D2-reseptorer	Antipsykotisk effekt, ekstrapyramidale bivirkninger
Antikolinerg	Blokade av kolinerge reseptorer	Antiparkinsonismeeffekter, karakteristiske bivirkninger
Antiadrenerg	Blokade av alfaadrenerge reseptorer	Ortostatiske bivirkninger
Lokalanestetisk	Blokade av natriumkanaler	Potens som lidokain?

**Tabell 2** Førstegenerasjonsantihistaminer som markedsføres i Norge, angitt med hovedindikasjoner slik det fremgår i Felleskatalogen

Generisk navn	Salgsnavn	Indikasjoner
Alimemazin	Vallergan	Søvnforstyrrelser (barn og voksne), kløe, premedikasjon (barn)
Prometazin	Phenergan	Allergi, anafylaksi, anestetisk adjuvans, kvalme/oppkast
Deksklorfeniramin	Phenamin Polaramin	Allergi, anafylaksi, kløe
Syklizin	Marzine	Kvalme/oppkast, svimmelhet, Ménière's sykdom
Meklozin	Peremesin Postafen	Kvalme/oppkast, Ménière's sykdom

## Bør alimemazin brukes?

Søvnproblemer er vanlig forekommende og en hyppig årsak til at småbarnsforeldre søker profesjonell hjelp. I noen tilfeller er problemet alvorlig. Det er rapportert en sammenheng mellom søvnproblemer hos barn og psykiske plager hos foreldrene, bl.a. i form av depresjon (22). Barns søvnproblemer vil i de aller fleste tilfeller gå over av seg selv, men dette kan ta lang tid. Det er vist at atferdsmessige tiltak har god effekt (7). Legemiddelutprøvinger gjøres sjelden med barn, og i så måte er alimemazin et unntak. De foreliggende studiene viser at effekten i beste fall er liten, forbigående og assosiert med «rebound»-fenomener ved seponering. Likevel registrerer vi en omfattende bruk av medikamentet her i landet. Det er grunn til å tro at dette er et relativt særnorsk fenomen (23). Medikamentets vidtfavnende effekt-panorama er problematisk. Halveringstiden er dessuten lang og variabel, noe som kan forventes å gi residualeffekter i et omfang som kan være vanskelig å forutsi.

Farmakoterapi ved en vanlig forekommende, ofte ufarlig og forbigående tilstand som søvnrelaterte vansker hos barn er i utgangspunktet ikke tilrådelig, og man bør i alle fall forutsette at legemidlene som brukes er trygge og effektive. Alimemazin oppfyller ikke disse kravene.

### Lars Slørdal

*lars.slordal@ntnu.no*

Institutt for laboratoriemedisin,  
barne- og kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
7489 Trondheim  
og

Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs Hospital

### Jørgen G. Bramness

Avdeling for legemiddelepidemiologi  
Divisjon for epidemiologi  
Nasjonalt folkehelseinstitutt

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### Litteratur

1. Brunton L, Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw Hill, 2006.
2. Steinsvåg SK. Antihistaminer – til nytte og besvær. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2662–3.
3. Baselt R. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 7. utg. Foster City, CA: Chemical Toxicology Institute, 2004.
4. Sponheim S, Aune H, Gulliksen M et al. Pharmacokinetics of trimeprazine in children. Pharmacol Toxicol 1990; 67: 243–5.
5. Lingjærde O. Alimemazine (Vallergran) som sovemiddel i almenpraksis. Pilotforsøk og dobbeltblind sammenligning med placebo. Tidsskr Nor Lægeforen 1978; 98: 828–31.
6. Kaye K, Hansen T, Godtlibsen OB. Controlled clinical investigation of trimeprazine as a sleep-inducer in normal subjects. Eur J Clin Pharmacol 1977; 11: 163–7.
7. Ramchandani P, Wiggs L, Webb V et al. A systematic review of treatments for settling problems and night waking in young children. BMJ 2000; 320: 209–13.
8. Richman N. A double-blind drug trial of treatment in young children with waking problems. J Child Psychol Psychiatry 1985; 26: 591–8.
9. Simonoff EA, Stores G. Controlled trial of trimeprazine tartrate for night waking. Arch Dis Child 1987; 62: 253–7.
10. France KG, Blampied NM, Wilkinson P. A multiple-baseline, double-blind evaluation of the effects of trimeprazine tartrate on infant sleep disturbance. Exp Clin Psychopharmacol 1999; 7: 502–13.
11. France KG, Blampied NM, Wilkinson P. Treatment of infant sleep disturbance by trimeprazine in combination with extinction. J Dev Behav Pediatr 1991; 12: 308–14.

12. Mitchell V, Grange C, Black A et al. A comparison of midazolam with trimeprazine as an oral premedicant for children. Anaesthesia 1997; 52: 416–21.
13. SPC for Vallergran. [www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIframe\\_\\_1548.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIframe__1548.aspx) (30.10.2007).
14. Loan WB, Cuthbert D. Adverse cardiovascular response to oral trimeprazine in children. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 290: 1548–9.
15. Mann NP. Trimeprazine and respiratory depression. Arch Dis Child 1981; 56: 481–2.
16. Chambers FA, O'Leary E, Gormley PK et al. Delayed profound respiratory depression after premedication with trimeprazine. Anaesthesia 1992; 47: 585–6.
17. Harling DW. Trimeprazine tartrate and convulsions. Anaesthesia 1995; 50: 97–8.
18. van Maldegem B, Smit L, Touw D et al. Neuroleptic malignant syndrome in a 4-year-old girl associated with alimemazine. Eur J Pediatr 2002; 161: 259–61.
19. Moyes DG. Malignant hyperpyrexia caused by trimeprazine. Case report. Br J Anaesth 1973; 45: 1163–4.
20. Kahn A, Blum D. Possible role of phenothiazines in sudden infant death. Lancet 1979; 2: 364–5.
21. Kahn A, Blum D. Phenothiazines and sudden infant death syndrome. Pediatrics 1982; 70: 75–8.
22. Martin J, Hiscock H, Hardy P et al. Adverse associations of infant and child sleep problems and parent health: an Australian population study. Pediatrics 2007; 119: 947–55.
23. Sanz EJ. Drug prescribing for children in general practice. Acta Paediatr 1998; 87: 489–90.

*Manuskriptet ble mottatt 4.2. 2008 og godkjent 21.5. 2008. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.*