

## ABSTRACT

## Sådan virker rusmidlerne

Omkring 33.000 danskere har et skadeligt forbrug af euforiserende stoffer, og tandlæger vil derfor helt naturligt komme i kontakt med denne patientpopulation. Tegn på misbrug kan til tider detekteres i næse, svælg og mundhule, og formålet med denne artikel er kort at gennemgå virkningsmekanismerne for en række velkendte rusmidler, herunder heroin, cannabis, khat, amfetamin, cocain, gamma-hydroxybutyrat (GHB), ketamin, LSD og psilocybin. I den akutte situation vil stoffer som GHB og heroin ofte være associeret med dyb koma, mens cocain og amfetamin øger sympatikus-tonus, og patienten har typisk en voldelig eller aggressiv fremtoning.

# Rusmidlers biologi og virkningsmekanisme

Henrik Horwitz, læge, ph.d., Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Accepteret til publikation den 30. maj 2017

Sundhedsstyrelsen estimerer, at ca. 33.000 danskere har et skadeligt forbrug af euforiserende stoffer, og heraf er ca. 11.000 alene hashmisbrugere, og omkring 13.000 i.v.-misbrugere (1). Op imod disse tal står, at 90 % af alle voksne danskere jævnligt indtager alkohol, og 585.000 vurderes at have et decideret skadeligt forbrug (2).

Denne artikel fokuserer imidlertid kun på kendte illegale rusmidler såsom heroin, cannabis, khat, amfetamin, cocain, GHB, ketamin, LSD og psilocybin. Faktaboksen opsummerer kort toksicitet og afhængighedspotentiale for disse stoffer.

## Heroin

Heroin (diacetylmorfin) udvindes fra opiumvalmuen og er vel nok det mest frygtede rusmiddel; stoffet er kendt for sit uhyre vanedannende potentiale og forbundet med social deroute, kriminalitet samt sygdomme som HIV og hepatitis (3).

Heroin passerer let blodhjernebarrieren og er ca. dobbelt så potent som vanlig morfin. I CNS bindes stoffet til opioidreceptorerne ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ), som er inhibitoriske G-proteiner. Den ønskede effekt er en kortvarig behagelig rus ledsaget en sitrende fornemmelse i kroppen; herefter er misbrugeren typisk sløv og ukontaktbar (4). Bivirkningerne er bl.a. afhængighed, respirationsdepression, obstipation, hypotension og miotiske pupiller. Den svært forgiftede patient vil have såkaldt pin-point-pupiller og være helt komatøs, formentlig med baggrund i respirationsdepression, som leder til CO<sub>2</sub>-narkose. Tilstanden kan let reverteres ved intravenøs administration af antidoten naloxon, hvilket leder til akutte abstinenssymptomer med utilpashed, takypnø, afføring og fremfor alt aggressivitet.

## Cannabis (hash)

Cannabis er betegnelse for bioaktivt materiale fra hampeplanten (*cannabis sativa*). Den psykoaktive substans er  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC). Afhængigt af produkt varierer indholdet af THC, således er der en høj koncentration af THC i skunk, mens pot har et lavere indhold (5).

### EMNEORD

Drug abuse;  
heroin; cannabis;  
amphetamine;  
cocaine



Henvendelse til forfatter:  
Henrik Horwitz,  
e-mail: henrik\_horwitz@hotmail.com



## KLINISK RELEVANS

En halv til en hel procent af voksne danskere har skadeligt forbrug af euforiserende stoffer, og tandlæger vil ofte se de kroniske følgevirkninger af stofmisbrug og i sjældne tilfælde komme i kontakt med akut intoksikerede patienter. Et vist kendskab til virkningsmekanismeme, eventuelle antidoter

og især nomenklaturen/gadeslang kan i disse tilfælde være særdeles nyttigt, om end rusmiddelanamnesen også kan være vildledende. Brugerne får ikke altid den vare, de regner med, men uanset agens er stofmisbrug et symptom på risikoadfærd og forbundet med en høj dødelighed.

Cannabis ryges ofte, og effekten indtræder efter få minutter. Oralt indtag er også muligt, men her vil effekten dog indtræde med en vis latenstid, og biotilgængeligheden er lavere. De ønskede effekter af cannabis er eufori og velvære, mens bivirkningerne bl.a. er angst, psykose, søvnløshed, dårlig indlæring og opmærksomhed, ligesom der med tiden opstår afhængighed og tolerance. Langvarigt misbrug kan føre til skader på hjerte og åndedrætsorganer, og den appetitstimulerende og sløvende virkning kan lede til overvægt og diabetes.

THC's effekt beror på binding til cannabinoidreceptoren. Cannabinoidreceptor 1, er primært lokaliseret i det centrale og perifere nervesystem, mens cannabinoidreceptor 2 er at finde i immunapparatet. Begge receptorer er G-protein-koblede og inhiberer adenylat cyclase. Ved stimulation af CB-1-receptoren hæmmes frigivelse af bl.a. glutamat, GABA, noradrenalin og dopamin (5,6).

THC har en forholdsvis lang halveringstid på mellem 30 og 60 timer, og metabolitterne kan derfor, navnlig ved kronisk misbrug, detekteres i kroppen op til en måned efter sidste indtag (5).

En mere detaljeret dansk gennemgang af cannabis kan findes i reference nr. 6 i litteraturlisten.

### Amfetamin og cocain

Amfetamin blev syntetiseret af den rumænske kemiker Lazar Edeleanu i 1887. I 1932 blev amfetamin lanceret af Smith, Kline & French under navnet Benzedrine som et inhalationspræparat til patienter med luftvejsproblemer. I 1936 kom stoffet som tablet i håndkøb, og der blev angiveligt solgt mere end 50 millioner

tabletter de første tre år (7). Amfetamin handles i dag på gaden under navnet "Speed", mens metamfetamin kaldes "Ice", og endelig er derivatet methyldioxyamfetamin (MDMA)) bedre kendt som "Ecstasy" (5,8). Den farmakologiske effekt af amfetaminerne tilskrives primært stoffernes indvirkning på monoaminomsætningen. Således hæmmer amfetamin præsynaptisk genoptag af serotonin, dopamin og noradrenalin, øger ligeledes udskillelsen af disse neurotransmittere ved at interagere med den vesikulære-monamin-transporter, og endelig hæmmes monoaminoxidasen (MAO), som er ansvarlig for disse neurotransmitteres nedbrydning. Derudover har amfetaminerne en egenstimulerende effekt på de alfa- og beta-adrenerge receptorer. De enkelte amfetamin-derivater har forskellig affinitet for de enkelte receptorer, og umiddelbart er der konsensus om, at ecstasy har den mest skånsomme risikoprofil. Se Faktaboks (9).

Hensigten med indtag af amfetaminer er naturligvis at opnå en rus, men bivirkninger er hyppige og svarer til stoffernes indvirkning på det sympatiske nervesystem; således kan andre psykiske symptomer bl.a. omfatte aggressivitet, angst og hallucinationer. Somatiske komplikationer kan være hypertermi, hypertensiv krise, takykardi, arytmie og myokardieinfarkt.

Cocain stammer fra kokaplanten, som vokser naturligt i Sydamerika, og hvor det formentlig altid har været anvendt som rusmiddel. Som et kuriosum kan det nævnes, at Coca-Cola indtil 1903 indeholdt cocain, ligesom stoffet også er blevet brugt som et lokalanalgetikum i den medicinske verden. I dag anvendes cocain sjældent som et lægemiddel, men kan dog have en plads i oftalmologien til diagnostik af Horners syndrom. I farmakologisk henseende har cocain mange ligheder med amfetamin, og effekt og bivirkninger er i høj grad sammenfaldende, men cocain har en væsentlig kortere halveringstid på omkring en time mod ca. 12 timer for amfetamin (9,10). Cocain hydrochlorid er et pulver, som kan sniffes eller opløses i vand og injiceres, mens den frie cocainbase kan ryges og kaldes "Crack" grundet lyden, der opstår →

### Faktaboks

#### Risiko og skadevirkninger

|                     | Akut toksicitet | Kronisk toksicitet | Afhængighed |
|---------------------|-----------------|--------------------|-------------|
| <b>Heroin</b>       | Høj             | Høj                | Høj         |
| <b>Hash</b>         | Lav             | Middel             | Middel      |
| <b>Metamfetamin</b> | Høj             | Høj                | Høj         |
| <b>Amfetamin</b>    | Middel          | Middel             | Middel      |
| <b>Ecstasy</b>      | Middel          | Middel             | Lav         |
| <b>Crack-cocain</b> | Høj             | Høj                | Høj         |
| <b>Pulvercocain</b> | Middel          | Høj                | Høj         |
| <b>Khat</b>         | Lav             | Lav                | Lav         |
| <b>GHB</b>          | Middel          | Lav                | Middel      |
| <b>Ketamin</b>      | Middel          | Lav                | Lav         |
| <b>LSD</b>          | Middel          | Lav                | Lav         |
| <b>Svampe</b>       | Lav             | Lav                | Lav         |

Forklaring: Modificeret version af 19 hollandske eksperter vurdering af de enkelte rusmidlers skadevirkning (26).

ved afbrænding (10). Navnlig brug af Crack har været forbundet med lav social status (11) og kan give anledning til lungeskader, ligesom snifning af pulvercocain kan forårsage septumnekrose.

### Khat

Misbrug af khat forbindes i Danmark nok primært med det somaliske miljø. ”Khat” er de blade, som vokser på khat-træet (*Catha edulis*), og den hyppigste måde at indtage khat er ved tygning af disse blade. Den aktive bestanddel af khat er primært cathinon, som strukturelt og farmakologisk minder om amfetamin. Således leder khat-tygning typisk til en let eufori, præget af en fornemmelse af opmærksomhed og klartænkning, om end det modsatte er tilfældet. Langtidseffekterne af khat-tygning kan være psykiske bivirkninger bl.a. i form af depression og angst, men overordnet set er det ikke et emne, der har haft den store videnskabelige bevågenhed (12,13).

Det kan endvidere bemærkes, at det i misbrugsmiljøet er muligt at købe syntetisk fremstillede cathinoner, og at sådanne produkter sælges under synonymer som ”badesalt”, her kan koncentrationen dog være væsentlig højere end i khat-blade.

### Gamma-hydroxy-butyrat

I 1990 berettede de amerikanske forgiftningscentre om et nyt kosttilskud, der forårsagede koma og epileptiske anfald. Produktet blev primært anvendt i bodybuilderkredse, da det angiveligt skulle have anabole egenskaber. Indholdet var gamma-hydroxy-butyrat (GHB) – et stof syntetiseret i 1960 med forventet potentiale som anæstetisemiddel grundet dets stærke sovestillende effekt; men virkninger og bivirkningerne fordrede ikke yderligere udvikling (14). I dag har GHB dog en plads i søvnmedicinen og er markedsført under navnet Xyrem. Illegalt sælges stoffet som ”Fantasy”, ”Fælgrens”, ”Hætter” og ”Flydende koma”. Det er åbenlyst vanskeligt at titrere sig til en passende rus, da der med jævne mellemrum er nyhedsindslag om komatøse patienter, der kræver respiratorbehandling. GHB har i flere tilfælde været sat i forbindelse med såkaldte ”date rapes”, da det har en tendens til at forårsage kortvarig anterograd amnesi (15). Farmakologisk er GHB en naturligt forekommende neurotransmitter, som dels bindes til GHB-receptoren samt flere forskellige GABA-receptorer (16). Endvidere omsættes GHB til GABA i organismen. Stoffet har derfor ligheder med alkohol og benzodiazepiner. GHB metaboliseres primært gennem Krebs cyklus, har en kort halveringstid, og er derfor vanskeligt at detektere (15,17). Undertiden accelererer misbruget, og patienterne kan grundet den korte halveringstid have behov for substitution hver anden time. Symptomerne ved abstinens kan minde om alkoholdelir med hallucinationer og krampeanfald.

### Ketamin

Ketamin blev syntetiseret i 1962 på Wayne State University i Michigan og entrede allerede i slut 60’erne rusmiddelscenen

(18,19). Ketamin er en NMDA-receptor-antagonist og har dermed en inhiberende effekt på smerteneuronerne, men har også en vis effekt på opioidreceptorerne samt serotonin og noradrenalin reuptake; stoffet har sin plads i den medicinske verden som et såkaldt dissociativt anæstetikum (19). Præparatet anvendes bl.a. inden for krigskirurgi, da stoffet i modsætning til opioider ikke forårsager hypotension.

Ved i.v.-injektion indsætter effekten stort set momentant, mens peroralt indtag har en latens på 20 minutter. Stoffet synes at være forbundet med en vis grad af eufori og en livlig drømmeagtig tilstand ”med ud af kroppen-oplevelser” (hallucinationer); lignende effekter er beskrevet med den strukturelle analog PCP (Englestøv) (19).

Da ketamin ligeledes er et lægemiddel, kan man i modsætning til de fleste andre rusmidler få et detaljeret overblik over stoffets bivirkninger på sider som pro.medicin.dk

### Svampe og LSD

Indtag af hallucinogene svampe har en lang tradition i menneskets historie. Det psykoaktive stof er primært psilocybin, og dette stof og dets metabolitter har primært affinitet for serotonin-receptoren. Navnlig serotonin-receptor 5-HT<sub>2a</sub> menes at være ansvarlige for de hallucinogene effekter, og det kan i den forbindelse bemærkes, at flere af de moderne antipsykotika bl.a. virker antagonistisk på denne receptor. Psilocybin øger det sympatiske drive, og man har observeret tendens til hypertension og mydriasis efter indtag, men derudover er det sparsomt med viden eller evidens for somatiske komplikationer, også ved længere tids brug. De akutte psykiske bivirkninger har i sjældne tilfælde ledt til selvmord, men overordnet vurderes risikoen for langtidsbivirkninger lav, ligesom stoffet ikke menes at have afhængighedsskabende potentiale (20).

Et andet velkendt og naturligt forekommende hallucinogen er meskalin, som kan vindes fra peyote-kaktussen og har været meget anvendt i den indianske kultur. Brugen af meskalin lader dog til at være væsentlig mindre end psilocybin, og der er få erfaringer med forgiftninger (21).

LSD blev syntetiseret af den schweiziske kemiker Albert Hofmann i 1938, mens han arbejdede for medicinalfirmaet Sandoz, og fem år senere opdagede han mere eller mindre tilfældigt stoffets potentiale. Virkningsmekanismen menes at være identisk med de to ovennævnte stoffer, det er dog væsentlig mere potent. Bad trips er et velkendt fænomen, men stoffet angives under kontrollerede forhold at være veltolereret (22).

### Perspektivering

Denne oversigtsartikel giver en kort introduktion til en række velkendte euforiserende stoffer, men rusmiddelscenen er et innovativt miljø, hvor stoffer ofte kombineres, og nye designerdrugs opstår (23). I modsætning til mærkevarer som cognac, whisky og øl, hvor brugeren kan have en høj grad af tillid til

indholdet, er situationen anderledes med de illegale rusmidler. Brands som "Ecstasy" og "Spice" dækker over en lang række psykoaktive substanser i meget variabel styrke (24). Et faktum der ofte negligeres af både brugere og forskere.

Derfor kan det være svært at opnå en pålidelig og brugbar rusmiddelanamnese fra patienterne, ligesom epidemiologiske undersøgelser over forbruget og konsekvenserne af enkelte "party-drugs" kan være vanskelige at fortolke. Derfor skal man også tage indholdet i Faktaboksen, som opsummerer skadevirkningerne af de enkelte rusmidler, med et vist forbehold. Uanset agens er stofmisbrug et symptom på risikoadfærd og forbundet med en høj dødelighed. Eksempelvis er mortaliteten

for patienter i hash- og heroinafvænnning henholdsvis fem og ni gange højere end i baggrundsbefolkningen (25). Helt nye tal fra Giftlinjen viser ligeledes, at patienter med forgiftninger omfattende amfetaminer havde en 14 gange højere dødelighed end deres jævnaldrende og en ca. 10 fold højere frekvens af kriminalitet og psykiatrisk ko-morbiditet. Opgørelser som disse vil naturligvis tendere til at overestimere konsekvenserne af stofmisbrug, da velfungerende brugere aldrig vil blive drøftet med Giftlinjen eller komme i kontakt med afvænningsklinikker. Der er omkring 200 rusmiddelforgiftningsdødsfald om året i Danmark, hvor hovedparten er blandingsforgiftninger, og ofte er opioider, såsom heroin, involveret (1).

## ABSTRACT (ENGLISH)

### *The pharmacology of illicit drugs*

*Around 33.000 Danes have a harmful use of illicit drugs, and thus, dentists will encounter patients with signs of drug abuse in their everyday practice. The purpose of this paper is to give a brief introduction into the pharmacodynamic properties of well-known*

*illicit drugs, such as: heroin, cannabis, khat, amphetamine, cocaine, GHB, ketamine, LSD, and psilocybin. In the acute settings, like with drugs such as GHB and heroin will be associated with deep coma, while amphetamine and cocaine increase the sympathetic drive and the patient will appear violent or aggressive.*

## Litteratur

- SUNDHEDSSTYRELSEN. Narkosituationen i Danmark 2012. (Set 2017 juni). Tilgængelig fra: URL: <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/11nov/NarkositDK2012.pdf>
- SUNDHEDSSTYRELSEN OG STATENS SERUM INSTITUT. Alkoholstatistik 2015. Nationale data. (Set 2017 juni). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sst.dk/da/nyheder/2015/~media/AD0E935AE31446C4AA09250B270A780B.ashx>.
- Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1564-74.
- Patrick G. An introduction to medicinal chemistry. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2013.
- Eshleman AJ, Wolfrum KM, Hatfield MG et al. Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interactions. *Biochem Pharmacol* 2013;85:1803-15.
- Woien VA, Horwitz H, Hogberg LC et al. [Cannabis - abuse and consequences]. *Ugeskr Laeger* 2015;177.
- Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW et al. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol* 2005;75:406-33.
- Rietjens SJ, Hondebrink L, Westerink RH et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxyamfetamine (MDMA): interindividual differences due to polymorphisms and drug-drug interactions. *Crit Rev Toxicol* 2012;42:854-76.
- Horwitz H, Skanning P, Askaa B et al. [Amphetamine abuse and drug interactions.]. *Ugeskr Laeger* 2014;176.
- Goldstein RA, DesLauriers C, Burda AM et al. Cocaine: history, social implications, and toxicity: a review. *Dis Mon* 2009;55:6-38.
- Vaughn MG, Fu Q, Perron BE et al. Is crack cocaine use associated with greater violence than powdered cocaine use? Results from a national sample. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36:181-6.
- Feyissa AM, Kelly JP. A review of the neuropharmacological properties of khat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1147-66.
- Wondemagegn AT, Cheme MC, Kibret KT. Perceived psychological, economic, and social impact of khat chewing among adolescents and adults in Nekemte Town, East Welega Zone, West Ethiopia. *Biomed Res Int* 2017;2017:7427892.
- Dyer JE. gamma-Hydroxybutyrate: a health-food product producing coma and seizurelike activity. *Am J Emerg Med* 1991;9:321-4.
- Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ et al. The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol(Phila)* 2012;50:458-70.
- Bay T, Eghorn LF, Klein AB et al. GHB receptor targets in the CNS: focus on high-affinity binding sites. *Biochem Pharmacol* 2014;87:220-8.
- Lindsey WT, Stewart D, Childress D. Drug interactions between common illicit drugs and prescription therapies. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012;38:334-43.
- Dorandeu F. Happy 50th anniversary ketamine. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:369.
- Corazza O, Assi S, Schifano F. From "Special K" to "Special M": the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:454-60.
- Tyls F, Palenicek T, Horacek J. Psilocybin - summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:342-56.
- Carstairs SD, Cantrell FL. Peyote and mescaline exposures: a 12-year review of a statewide poison center database. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:350-3.
- Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO et al. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:295-314.
- Askaa B, Horwitz H, Woien VA et al. [The development from drug to designer drug]. *Ugeskr Laeger* 2014;176.
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Illegale stoffer i Danmark. (Set 2017 juni). Tilgængelig fra: URL: <https://sundhedsstyrelsen.dk/~media/65B4D2C7A8A9462CBC08A4B38067056A.ashx>.
- Arendt M, Munk-Jorgensen P, Sher L et al. Mortality among individuals with cannabis, cocaine, amphetamine, MDMA, and opioid use disorders: a nationwide follow-up study of Danish substance users in treatment. *Drug Alcohol Depend* 2011;114:134-9.
- van Amsterdam J, Opperhuizen A, Koeter M et al. Ranking the harm of alcohol, tobacco and illicit drugs for the individual and the population. *Eur Addict Res* 2010;16:202-7.