

Nye psykoaktive stoffer

Det har vært en stor økning i antall nye rusmidler på det illegale narkotikamarkedet over hele verden, også i Norge. Stoffene betegnes som «novel psychoactive substances» eller «nye psykoaktive stoffer» (NPS), og de selges i hovedsak via internett. Potente stoffer i usikker dosering innebærer risiko for utilsiktede overdoser og dermed alvorlige forgiftninger og død. Vi gir her en oversikt over dagens kunnskap om disse stoffene.

Det som blir kalt «nye psykoaktive stoffer» (NPS) er kjemiske erstatninger av tradisjonelle rusmidler (fig 1) (1). De nye midlene omfatter til dels svært potente stoffer som kan føre til alvorlige psykiske reaksjoner og dødelige forgiftninger. Disse rusmidlene utgjør en stor utfordring for helsevesenet, på grunn av manglende kunnskap om virkninger og om hvordan intoksikasjoner manifesterer seg og skal behandles. Fenomenet nye psykoaktive stoffer og utfordringene som er knyttet til dem omtales også i en kronikk i dette nummer av Tidsskriftet (2).

Denne artikkelen er basert på et skjønsmessig utvalg av artikler funnet etter litteratursøk i PubMed. I tillegg har vi inkludert rapporter fra norske og europeiske myndigheter.

Inndeling av de nye psykoaktive stoffene

Disse stoffene utgjør en svært heterogen gruppe substanser, som ut fra farmakologiske og kjemiske egenskaper kan kategoriseres på flere ulike måter. Vi vil her ta utgangspunkt i inndelingen til EUs narkotikaovervåknings-senter European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addictions (EMCDDA) og legger vekt på følgende hovedgrupper: fenetylaminer, katinoner, piperaziner, tryptaminer, syntetiske cannabinoider og «andre substanser» (fig 2).

I vår inndeling vil både benzodiazepiner, opioider og arylaminer falle inn under kategorien «andre substanser». Stoffe som GHB (gammahydroksybutyrat) regnes ikke lenger som et nytt psykoaktivt middel og vil derfor ikke omfattes av denne oversikten.

Fenetylaminer

Fenetylaminene utgjør et stort antall ulike substanser med amfetaminlignende molekylstruktur og amfetaminlignende egenskaper. De selges under egne navn eller som ecstasy og amfetamin (3). Til gruppen tilhører blant annet amfetamin, metamfetamin, parametoksymetamfetamin (PMMA) og metylendioksymetamfetamin (MDMA), også kjent som virkestoff i ecstasy.

Fenetylaminene inntas vanligvis peroralt som pulver, tabletter, kapsler eller dryppet på små papirbiter som så svelges, men kan også inntas intravenøst eller ved inhalasjon. Effekter av fenetylaminer er blant annet økt energi, eufori, oppstemthet og åpenhet samt endrede sanseopplevelser og hallusinasjoner (4).

Parametoksymetamfetamin er i Norge assosiert med over 30 dødsfall siden 2010 (1) – flere enn i noe annet land i Europa. Parametoksymetamfetamin gir mindre rusopplevelse enn amfetamin og metamfetamin, og effektene inntreffer langsommere. Inntak av ny rusdose før effektene er inntrefft er trolig årsaken til de fatale overdosene. Stoffet anses å være langt mer toksisk enn metylendioksymetamfetamin og amfetamin/metamfetamin, blant annet på grunn av risiko for serotonergt syndrom (3, 5).

Andre fenetylaminer kan være ekstremt potente og psykoaktive i mikrogramdoser (6, 7).

Syntetiske katinoner, såkalte badesalter

Syntetiske katinoner er stoffer med kjemisk og farmakologisk slektenskap til katinon, som er det psykoaktive virkestoffet i blader fra khatplanten *Khat edulis*. Khat dyrkes i Øst-Afrika og på den arabiske halvøy og er blitt brukt i århundrer på grunn av den stimulerende effekten (8). Noen katinoner selges under falsk varefortegnelse som badesalt eller plantenæring, andre åpenlyst som «lovlige» alternativer til kokain og metamfetamin (9). Det er påvist syntetiske katinoner i beslag solgt både som kokain og metylendioksymetamfetamin (10).

Syntetiske katinoner forekommer vanligvis som pulver, men finnes også som tabletter. Stoffene inntas gjerne peroralt, men kan også inntas intranasalt og rektalt (9). Stoffene er vannløselige og kan blandes ut i drikke (11). Intravenøs bruk av syntetiske katinoner er økende i Europa (1). Rapporterte effekter av syntetiske katinoner er blant annet eufori, bedret humør, bevegelsestrang, økt seksuell lyst, agitasjon, klare tanker og økt pratsomhet (9).

Hege M. Krabseth

Avdeling for farmakologi
Oslo universitetssykehus

Silja S. Tuv

situ@fhi.no

Maren Cecilie Strand

Ritva A. Karinen

Elisabeth Wiik

Merete S. Vevelstad

Divisjon for rettsmedisinske fag
Folkehelseinstituttet

Andreas Austgulen Westin

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

Elisabeth L. Øiestad

Divisjon for rettsmedisinske fag
Folkehelseinstituttet

Vigdis Vindenes

Divisjon for rettsmedisinske fag
Folkehelseinstituttet

og

Senter for rus og avhengighetsforskning
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

> Se også kronikk side 721



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Nye psykoaktive stoffer påvises og brukes i økende grad og er assosiert med høy risiko for alvorlige og uforutsette effekter

En rekke forgiftninger og dødsfall er rapportert, også i Norge

Behandling av intoksikasjoner og påvisning av nye psykoaktive stoffer kan være en utfordring

Det er behov for betydelig mer forskning for å kartlegge forekomst, virkningsmekanismer og skadeomfang ved bruk av nye psykoaktive stoffer

Mefedron og metylendioksi-pylovaleron (MDPV) har vært de dominerende syntetiske katinonene på markedet, og internasjonalt er disse assosiert med økende antall akutte sykehuskontakter (12). I Norge finnes ingen studier der man har undersøkt dette. Disse midlenes effekter på hjerte- og karsystemet er rapportert å være mer potente enn dem man ser ved inntak av kokain (13). Det er fra andre land rapportert om mange dødsfall etter bruk av syntetiske katinoner inntatt alene eller sammen med andre rusmidler (11).

Tryptaminer

Tryptaminene er avledet av aminosyren tryptofan og utgjør en heterogen stoffgruppe. Alle har hallusinogene egenskaper, og enkelte har i tillegg stimulerende effekter (13). LSD tilhører tryptamingruppen og er det mest potente hallusinogenet vi kjenner (13). Tryptaminer gir kraftige hallusinasjoner med intensiverende sanseinntrykk, eufori, økt kreativitet og økt libido samt en opplevelse av indre ro (11).

Naturlig forekommende tryptaminer er psilocin/psilocybin, som finnes i blant annet spissfleinsopp i Norge, og dimetyltrypamin (DMT), som brukes i Sør-Amerika i forbindelse med religiøse seremonier (9).

De naturlige tryptaminene kan spises eller drikkes, for eksempel som te. Syntetiske tryptaminer kan inntas gjennom munnen, røykes, sniffes eller injiseres (6). I vanlige rusdoser er den akutte toksisiteten lav, men fra andre land er det likevel rapportert om flere dødsfall. Disse tilskrives ikke bare stoffenes toksiske effekter, men også de hallusinogene egenskapene, som kan føre til fatale ulykker (15).

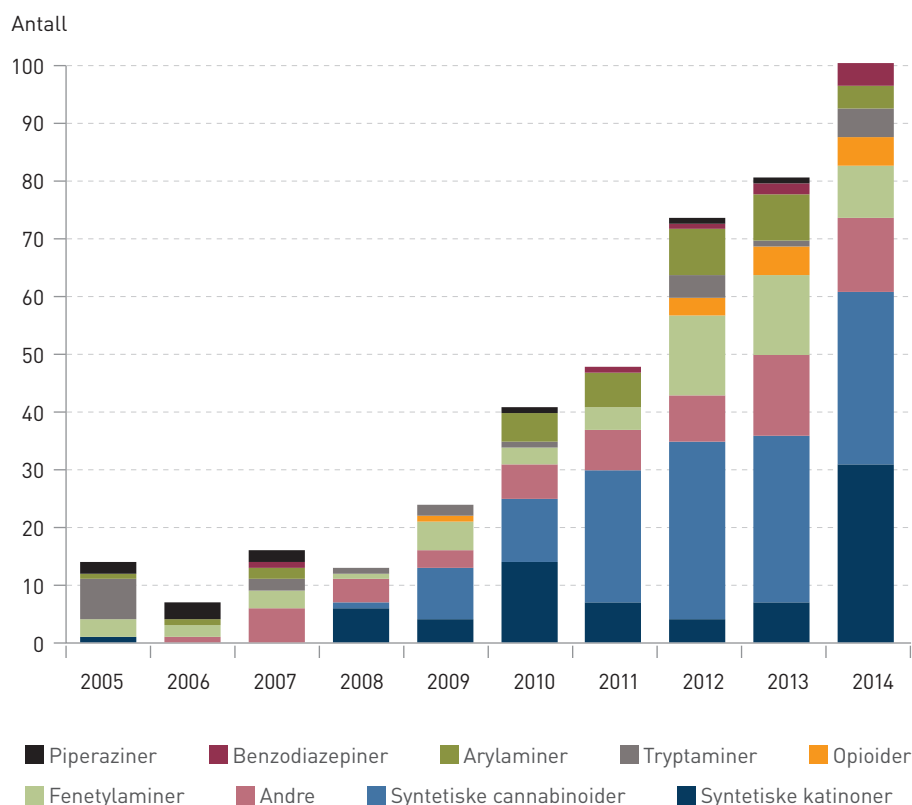
Piperaziner

Piperazin er fra 1950-årene blitt brukt til behandling av innvollsorm, og stoffet er i seg selv ikke psychoaktivt (6). Piperazinavledede stoffer kan imidlertid være psychoaktive. Disse selges gjerne som tabletter under betegnelsen ecstasy, som «lovlige» alternativer til amfetamin og metylendioksy-metamfetamin eller med navn som «Legal E» og «Herbal ecstasy». De kan være både sentralstimulerende og hallusinogene, og brukerne beskriver eufori og økt selvtillit.

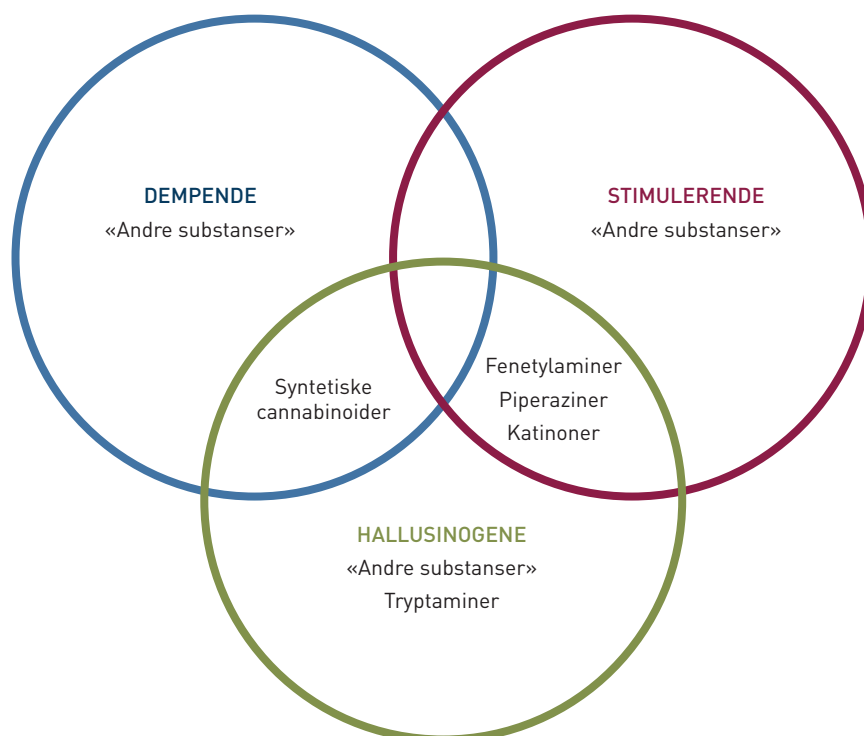
Piperazinene inntas hovedsakelig peroralt, men sniffing er også rapportert. Effektene er uforutsigbare og kan være alvorlige, selv etter inntak av vanlige rusdoser (16). Det er ikke rapportert om dødsfall som skyldes inntak av piperaziner alene.

Fellestrekk ved fenetylaminer, katinoner, tryptaminer og piperaziner

Fenetylaminer, katinoner, tryptaminer og piperaziner har en rekke felles virknings-



Figur 1 Antall og kategorier av nye psykoaktive stoffer som årlig rapporteres til EUs system for tidlig varselning, bygd på figur gjengitt i organisasjonens rapport (1). Gjengitt med tillatelse fra European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addictions (EMCDDA)



Figur 2 Ulike hovedegenskaper som ses ved bruk av nye psykoaktive stoffer

mekanismer. Alle påvirker i større eller mindre grad nivåene av dopamin, noradrenalin og serotonin i synapsespaltene i hjernen (9, 10), og de fleste substansene i disse gruppene har sentralstimulerende og/eller hallusinogene effekter.

Noen stoffer, blant annet parametoksymetamfetamin og metylendioksymetamfetamin, har mer uttalt serotonerg virkning enn de andre og forventes derfor å ha mer uttalte entaktogene (effekt på følelser og kommunikasjon) og hallusinogene effekter (14). Stoffer med uttalt serotonerg effekt er imidlertid assosiert med lavere avhengighetspotensial (7).

Ved overdosering ligner det kliniske bildet det man kan se ved overdosering av tradisjonelle sentralstimulerende stoffer som amfetamin og metamfetamin – hypertensjon, takykardi, brystmerter, agitasjon og hallusinasjoner er vanlig (7, 9).

Syntetiske cannabinoider

Syntetiske cannabinoider har liknende virkninger som tetrahydrocannabinol (THC), som er det viktigste psykoaktive virkestoffet i cannabis. I likhet med THC utøver de syntetiske cannabinoidene sine hovedvirkninger via cannabinoidreseptorer. Syntetiske cannabinoider kan være betydelig mer potente enn cannabisvirkestoffet, med høyere risiko for blant annet kardiovaskulære bivirkninger samt psykose, kramper og koma.

De fleste dødsfall som er rapportert, skyldes effekter som redusert kritisk sans, økt aggresjon, psykoser og angst, som kan føre til ulykker, selvmord og voldsepisoder, men det foreligger også enkeltrapporter om forgiftningsdødsfall, også i Norge (6, 17). Det er også rapportert om hjerterinfarkt assosiert med bruk av disse stoffene (9).

«Andre substanser»

Denne kategorien omfatter i denne artikkelen en rekke ulike stoffer som ikke kan klassifiseres i noen av de øvrige gruppene. Stoffer i denne gruppen kan ha dempende, hallusinogene og/eller stimulerende effekter (fig 2). Et eksempel er AH-7921, som er et opioid utviklet i 1970-årene og omtrent like potent som morfin. AH-7921 er påvist i forbindelse med to dødsfall i Norge det siste året (6).

En rekke svært potente fentanylderivater har også dukket opp på det illegale markedet i de senere år og har forårsaket flere dødsfall (1). Nye benzodiazepiner omsettes også på det illegale markedet, for eksempel fenazepam, etizolam og diklazepam (1). Alle disse er påvist i prøver i Norge.

Metiopropamin var det hyppigst forekommende av de nye psykoaktive stoffene i prøver fra pågrepne bilførere i Norge i 2014. Dette stoffet har metamfetaminliknende

virkninger (18). Toksisiteten er ukjent, men dødsfall er rapportert.

Behandling av intoksikasjoner

For de fleste de nye psykoaktive stoffene finnes det ingen motgift. Behandlingen av akutte intoksikasjoner er derfor symptomatisk. Diversiteten i de eksisterende nye stoffene gjør imidlertid at intoksikasjoner kan manifestere seg på forskjellige måter. For sentralstimulerende stoffer vil uønskede effekter gjerne være hypertensjon, takykardi og arytmi. Dette kan gi brystmerter, hjerterinfarkt og hjerneslag. Slike stoffer kan også føre til agitasjon, angst og forvirring (6, 9).

Behandling av hallusinose og psykose forårsaket av disse stoffene er spesialistbehandling, men i akutte tilfeller benyttes gjerne benzodiazepiner. Kramper og respirasjonsdepresjon er beskrevet etter inntak av nye psykoaktive stoffer, og noen kan gi vassospasme, med påfølgende vevsskader i armer og ben (6, 7, 9). I andre studier er det beskrevet nyresvikt, leversvikt, hypokalemi og hyperglykemi (7, 9). Alvorlige og fatale forgiftninger kan også manifestere seg som serotonergt syndrom, hypertermi, hjerterinfarkt og hjerneødem. Andre rapporterte manifestasjoner etter inntak av nye psykoaktive stoffer er metabolsk acidose, rabdomyolyse og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) (6, 9).

Intoksikasjoner med syntetiske opioider og benzodiazepiner kan gi symptomer som ligner på forgiftninger med de tradisjonelle stoffene innen samme gruppe. Ved intoksikasjoner med syntetiske opioider, som MT-45 samt flere potente fentanylanaloger, er det i noen tilfeller vist at opioidreseptorantagonisten nalokson reverserer symptomene (6, 19). Ut fra de farmakologiske virkningsmekanismene til benzodiazepiner generelt vil man anta at flumazenil har effekt ved intoksikasjoner med nye designerbenzodiazepiner. Mange av designerbenzodiazepinene har lang halveringstid, og gjentatte doseringer av antidot kan være nødvendig.

Silja Skogstad Tuv (f. 1976)

er spesialist i klinisk farmakologi og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Hege M. Krabseth (f.1977)

er lege i spesialisering i klinisk farmakologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Maren Cecilie Strand (f. 1979)

er spesialist i klinisk farmakologi og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ritva A. Karinen (f. 1955)

er seniorforsker og fil.mag. (kjemi). Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Elisabeth Wiik (f. 1986)

er lege i spesialisering i klinisk farmakologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Merete S. Vevelstad (f. 1967)

er spesialist i klinisk farmakologi og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Andreas Austgulen Westin (f. 1977)

er spesialist i klinisk farmakologi og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Elisabeth L. Øiestad (f. 1972)

er dr.scient og forsker. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Vigdis Vindenes (f.1974)

er spesialist i klinisk farmakologi, ph.d., avdelingsdirektør og forsker. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addictions (EMCDDA). Europeisk narkotikarapport. Trender og utviklinger. Report No 2015. www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_239505_NO_TDAT15001NON.pdf [29.3.2016].
2. Tuv SS, Krabseth HM, Strand MC et al. Nye rusmidler rett fra nett. Tidsskr Nor Lægeforen 2016; 136: 721–3.
3. Al-Samarraie MS, Vevelstad M, Nygaard IL et al. Forgifting med parametoksymetamfetamin. Tidsskr Nor Lægeforen 2013; 133: 966–9.
4. Schifano F, Orsolini L, Duccio Papanti G et al. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. World Psychiatry 2015; 14: 15–26.
5. Vevelstad M, Øiestad EL, Middelkoop G et al. The PMMA epidemic in Norway: comparison of fatal and non-fatal intoxications. Forensic Sci Int 2012; 219: 151–7.
6. Bretteville-Jensen A, Bilgri O. Nye psykoaktive stoffer – en rusmiddelrevolusjon? Oslo: Universitetsforlaget, 2015.
7. Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. Swiss Med Wkly 2015; 145: w14043.
8. Al-Samarraie M, Khiabani HZ, Opdal MS. Khat – et nytt rusmiddel i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 574–6.
9. Hohmann N, Mikus G, Czock D. Effects and risks associated with novel psychoactive substances: mislabeling and sale as bath salts, spice, and research chemicals. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 139–47.
10. Capriola M. Synthetic cathinone abuse. Clin Pharmacol 2013; 5: 109–15.
11. Dargan P, Wood D. Novel psychoactive substances: classification, pharmacology and toxicology. Cambridge, MA: Academic Press, 2013.
12. Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. Clin Toxicol (Phila) 2011; 49: 705–19.

>>>

13. Baumann MH, Partilla JS, Lehner KR et al. Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxy-pyrovalerone [MDPV], a principal constituent of psychoactive 'bath salts' products. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 552–62.
14. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 2004; 101: 131–81.
15. Corkery JM, Durkin E, Elliott S et al. The recreational tryptamine 5-MeO-DALT [N,N-diallyl-5-methoxytryptamine]: a brief review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39: 259–62.
16. Gee P, Gilbert M, Richardson S et al. Toxicity from the recreational use of 1-benzylpiperazine. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46: 802–7.
17. Westin AA, Frost J, Brede WR et al. Sudden cardiac death following use of the synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA. *J Anal Toxicol* 2016; 40: 86–7.
18. Tuv SS, Bergh MS, Vindenes V et al. Methiopropamine in blood samples from drivers suspected of being under the influence of drugs. *Traffic Inj Prev* 2016; 17: 1–4.
19. Bäckberg M, Beck O, Jönsson KH et al. Opioid intoxications involving butyrfentanyl, 4-fluorobutyrfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53: 609–17.

Mottatt 2.12. 2015, første revisjon innsendt 10.3. 2016, godkjent 29.3. 2016. Redaktør: Martine Rostadmo.