

KARDIOVASKULÆRE KOMPLIKASJONER AV CANNABIS-, KOKAIN-, AMFETAMIN- OG HEROINMISBRUK

Åsmund Tyvand Tveit (V09)

Veileder: Lars Nilsson

**Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo
2013/2014**

Abstrakt

Bakgrunn: Narkotikamisbruk er assosiert med økt morbiditet og mortalitet. Dødsfall ved bruk sees med jevne mellomrom, både på verdensbasis og i Norge. Vanligvis skyldes disse ulykker i forbindelse med inntak eller respirasjonsstans på grunn av overdosering, men det er tenkelig at også noen av dødsfallene skyldes stoffenes kardiovaskulære effekter. Denne oppgaven tilsikter å belyse disse effektene.

Metode: Det ble gjort søk i PubMed, som inkluderte de ulike stoffenes «cardiovascular complications», «cardiac effects» og «adverse effects», i tillegg til søk etter konkrete komplikasjoner assosiert med bruk. Artikler ble også funnet via referanselistene til review-artikler.

Resultater: Misbruk av cannabis, kokain, amfetaminer og heroin var alle assosiert med kardiovaskulære komplikasjoner. Selv om komplikasjonenes hyppighet og alvorlighetsgrad varierte mellom de ulike stoffene, utøvde alle en effekt på hjertet via forskjellige virkningsmekanismer. Komplikasjonene inkluderte alt fra benigne endringer i blodtrykk til potensielt letale arytmier og hjerteinfarkt.

Konklusjon: Kardiovaskulær sykdom er en viktig komplikasjon ved narkotikamisbruk. Riktignok affiserer de omtalte stoffene hjertet i ulik grad, men under ett er det rimelig å anta at de kardiovaskulære komplikasjonene av cannabis-, kokain-, amfetamin- og heroinmisbruk utgjør en betydelig helsetrussel.

Abstract

Objective: To examine the association between abuse of cannabis, cocaine, amphetamines and heroin - some of the most frequently used drugs in the world - and cardiovascular disease.

Background: Drug-abuse is related to an increase in morbidity and mortality. Drug-induced deaths are frequently occurring, both world-wide and in Norway. These are mainly caused by accidents following intake, or a decrease in respiratory drive due to overdose, but some are attributable to drug-induced complications in the cardiovascular system. This review will seek to examine these complications.

Method: Using PubMed, articles were found searching for «cardiovascular complications», «cardiac effects» and «adverse effects», among others, related to the different drugs. Additional articles were found using the reference list of review articles.

Results: Abuse of cannabis, cocaine, amphetamines and heroin were all associated with cardiovascular complications. Although the frequency and severity of these complications varied between the drugs, all four were found to act upon the heart through different mechanisms. Complications ranging from benign changes in blood pressure to potential lethal cardiac arrhythmias and myocardial infarction were seen.

Conclusions: Cardiovascular disease plays a crucial role in the morbidity and mortality seen with drug-abuse. Although the drugs studied affected the heart to different extent, it seems obvious that the cardiovascular complications caused by cannabis, cocaine, amphetamines and heroin overall constitute a major health concern.

1. Innledning

Narkotikamisbruk har store sosiale og økonomiske følger, og ikke minst helsemessige konsekvenser. Selv om den individuelle forskjellen mellom rusmisbrukere er stor, er de på gruppenivå betydelig utsatt for ulykker og kriminelle handlinger, samt komorbiditet iform av psykisk- og somatisk sykdom [1]. Forekomsten av HIV og hepatitt B sees hyppig hos intravenøse rusmiddelbrukere, og dødsfall ved bruk - både med og uten intensjon - sees med jevne mellomrom. I 2012 var det 246 narkotikarelaterte dødsfall i Norge [2]. Vanligvis er dødsårsaken respirasjonsstans i forbindelse med overdosert inntak [3], men flere narkotika utøver også en betydelig effekt på det kardiovaskulære systemet - med potensielle letale følger. Denne oppgaven tilsikter å belyse disse kardiovaskulære komplikasjonene.

Antall narkotikasaker og antall beslag i Norge har aldri vært høyere enn i 2013. Tall fra Kripos [4] tyder på at cannabis, amfetaminer, benzodiazepiner, heroin, opioidholdige medikamenter og kokain er de seks hyppigst misbrukte narkotiske stoffene i Norge.

Fordi benzodiazepiner og opioidholdige medikamenter er i vanlig bruk som medikamenter i Norge, klassifisert som A- og B-preparater [5], vil denne oppgaven fokusere på de mest brukte illegale, ikke-terapeutiske stoffene: Cannabis, amfetaminer, heroin og kokain.

Oppgaven vil forsøke å kartlegge stoffene hver for seg, og undersøke deres kardiovaskulære bivirkninger separat. Dette er gjort for oversiktens skyld og for å lettere kunne tilskrive kliniske følger til konkrete stoffer. I virkeligheten vil bildet naturlig nok forverres av kombinasjonsmisbruk av flere illegale stoffer, slik at en synergistisk, additiv effekt i mange tilfeller oppnås.

Hvert narkotisk stoff vil først introduseres med henblikk på epidemiologi, vanlig anvendelse, farmakologisk virkning, stoffets ønskede effekter og stoffets andre, ikke-kardiovaskulære bivirkninger. Deretter vil de kardiovaskulære bivirkningene og komplikasjonene diskuteres. Selv om begrepet «kardiovaskulært» også kan omfatte blodsirkulasjonen ellers i kroppen - inkludert i sentralnervesystemet og lungene - vil det i denne oppgaven brukes om hjertet og hjertets vaskularisering.

2. Metode

Det ble gjort litteratursøk i PubMed høsten 2013 og våren 2014. Søkene var stort sett like for hvert av de fire narkotiske stoffene oppgaven fokuserer på, bare at stoffets navn naturlig nok ble byttet ut mellom hvert søk. Eksemplifisert med kokain var søkene stort sett som dette, av og til med noen modifikasjoner:

«Cocaine AND cardiovascular complications»

«Cocaine AND cardiovascular disease»

«Cocaine AND adverse effects»

Gjennom slike søk ble det funnet frem til blant annet omfattende review-artikler. Etter gjennomgang av disse igjen, ble det gjort nye, mer konkrete søk etter sammenhenger mellom stoffmisbruk og spesifikke kardiovaskulære komplikasjoner. Dette kan eksemplifiseres med søket etter artikler som tar for seg heroinutløst endokarditt. Da var søket ganske enkelt:

«Heroin AND endocarditis».

Artiklene ble plukket ut basert på relevans og evne til å besvare oppgavens problemstillinger.

Flere artikler ble også funnet via kildehenvisningen til reviewartikler, samt ved søk i evidensbaserte internettressurser som UptoDate.com.

Siden det ikke er etisk forsvarlig å drive randomiserte, kontrollerte forsøk med narkotiske stoffer på mennesker, baserer det meste av kildematerialet seg på case-reports og kasus-kontroll-studier, samt både retrospektive- og prospektive kohort-studier. I tillegg er det også benyttet data fra dyrestudier.

3. Resultater

3.1 Cannabis

3.1.1 Introduksjon

Cannabis har vært brukt i flere tusen år, og er i dag det mest misbrukte illegale stoffet i verden [6, 8]. Cannabis er en samlebetegnelse på preparater derivert fra Cannabis sativa-planten, og inkluderer marijuana, hasj og hamp, som representerer ulike fremstillingsprodukter av plantematerialet [63]. De ulike preparatene har forskjellige kjemiske kvaliteter og måter stoffet kan administreres på. Cannabis inntas vanligvis ved røyking, enten i en såkalt «joint» eller i vannpipe. Cannabis er lite egnet til intravenøs injeksjon [7].

De kjemiske komponentene i cannabis som utøver dets psykiske- og fysiologiske effekter kalles cannabinoider, og den viktigste av disse er Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC). THC virker på minst to forskjellige reseptorer, CB1 og CB2, som er distribuert i forskjellig vev: CB1 finnes primært i hjernevev, mens CB2 finnes på blant annet immunceller, i milten og diverse steder i gastrointestinaltraktus [6, 8]. Mengden THC i de ulike cannabisproduktene varierer etter hvordan stoffet fremstilles og etter hvilke deler av Cannabis sativa-planten som benyttes. Studier gjort i USA viser at det gjennomsnittlige THC-innholdet i cannabis økte fra 2 % i 1980 til 8,5 % i 2006 [8]. Hvorvidt denne økningen har medført økt helserisiko er usikkert, men må anses som plausibelt.

Cannabis kom til Norge på 1960-tallet, hovedsakelig i bruk som et rekreasjonsmiddel [63]. Bruken har vedvart og tiltatt frem til i dag, både i Norge og ellers i verden. På verdensbasis anslås det at 180 millioner mennesker prøvde cannabis i 2011 [9], mer enn for noe annet stoff, og det er også det mest misbrukte stoffet i Norge [63].

Ved inntak gir cannabis en mild følelse av eufori - en såkalt «high» - som tilstrebes av brukeren. Det virker i tillegg beroligende, og øker både pratsomheten og den sosiale tilnærmingen til andre. Endringer i persepsjon - for eksempel oppfatning av tid og intensivering av ellers vanlige aktiviteter som å spise og høre på musikk - forekommer også [7, 8].

Siden cannabis ikke injiseres eller hemmer respirasjonssystemet i tilstrekkelig grad til å medføre fatale overdoser, er mortaliteten ved misbruk lav. Likevel innebærer cannabismisbruk en betydelig morbiditet. Vanlige bivirkninger ved inntak inkluderer svimmelhet, trøtthet, nedsatt konsentrasjonsevne og munntørrehet [63]. Studier viser videre økt forekomst av psykotiske symptomer hos regelmessige brukere, og angst, trafikkulykker og problemer i skolegang/utdanning er hyppigere enn hos ikke-brukere [8]. En svensk studie [10] med over 50.000 deltakere viste spesielt en sammenheng mellom cannabisbruk i ung alder og senere utvikling av schizofreni: De unge cannabismisbrukerne utviklet schizofreni 2,4 ganger hyppigere enn kontrollgruppen, selv når man justerte for andre psykiske lidelser og sosial bakgrunn.

Også rent fysiologisk vil cannabis kunne ha en ugunstig effekt. Noen studier viser en økt risiko for lungekreft og kronisk bronkitt hos brukere, men korrelasjonen blir mindre klar når man justerer for sigarett røyking [6]. Videre tyder studier på at cannabis har en veksthemmende og teratogen effekt på fosteret hos gravide kvinner, men også her blir bildet komplisert av at tobakk-, alkohol- og generell narkotikaforbruk er høyere hos cannabismisbrukere enn hos andre [11].

3.1.2 Kardiovaskulære komplikasjoner

Noe bedre dokumentert er cannabis' effekt på det kardiovaskulære systemet. Cannabis utøver sin kardielle virkning via en bifasisk effekt på det autonome nervesystemet [12]: I lave til moderate doser vil stoffet gi økt sympatisk aktivitet og redusert parasymatisk aktivitet, hvilket medfører takykardi og økt cardiac output. I høye doser vil det motsatte skje - økt parasymatisk- og redusert sympatisk aktivitet - resulterende i bradykardi og hypotensjon. Disse effektene medieres hovedsakelig via CB1-reseptorer.

Hos friske personer med normal hjertefunksjon tolereres disse endringene vanligvis godt. Det er likevel antydning at endringene i kroppens autonome regulering vil kunne utløse arytmier. Litteraturen beskriver flere case-reports hvor ellers friske pasienter utvikler potensielt alvorlige ledningsforstyrrelser etter røyking av cannabis [14, 15]. Både sinustakykardi, sinusbradykardi, 2. grads AV-blokk og atrieflimmer er rapportert. Arytmiene kan vare i over 90 minutter, og utløses trolig få minutter etter at stoffet inntas. Forekomsten av cannabisinduserte arytmier er sannsynligvis underrapportert på grunn av cannabis' status som illegalt narkotikum [14].

Det er også rapportert tilfeller av asystole i forbindelse med cannabis [13, 15]. I én av disse kasusene ble derimot cannabisinntaket kombinert med alkoholinntak. Det er følgelig usikkert hvorvidt asystolen er et resultat av alkoholen alene, cannabiskonsumet alene eller om stoffene i kombinasjon har hatt en synergistisk og potensiert effekt på pasientens hjerte.

Cannabisutløst hjerteinfarkt forekommer også. Det antas å være sjeldent hos unge, hjertefriske brukere, man har forekommet [16].

Hovedsakelig er det pasienter med etablert iskemisk hjertesykdom som dårligst tåler cannabis. Mittleman [17] viser i en studie med 3882 pasienter med tidligere hjerteinfarkt at risikoen for et nytt infarkt øker ca. 5 ganger den første timen etter inntak. Sammenhengen er dose-avhengig - jo større konsum, jo større risiko for ny kardiovaskulær hendelse. Mekanismen bak dette antas å skyldes en kombinasjon av følgende faktorer [15]:

- 1) Økt kardiell oksygenbehov (pga. økt hjertefrekvens og myokardiell kontraktilitet).
- 2) Redusert oksygenforsyning i blodet som et resultat av økte verdier av karboksyhemoglobin (dette sees også i forbindelse med karbonmonoksidforgiftning).
- 3) Redusert blodforsyning til koronararteriene pga. arteriell vasospasme.

Resultatet blir totalt sett kompromittert oksygentilførsel til myokardet og påfølgende infarktutvikling. Det er spekuleres også hvorvidt cannabisutløst atrieflimmer vil kunne forårsake dannelse av emboli i koronararteriene, medførende infarkt [16].

Det foreligger altså en viss dokumentasjon på at cannabismisbruk kan medføre alvorlige kardiovaskulære komplikasjoner. Risikoen er størst hos disponerte brukere, det vil si dem med etablert hjertesykdom, og disse har en økt fare for å utvikle hjerteinfarkt ved konsum. Men også unge, og ellers friske, brukere har en økt kardiovaskulær risiko. Det er rapportert om alvorlige arytmier, hjerteinfarkt og astyole også hos dem. Likevel må den totale risikoen anses å være beskjeden. Mittleman estimerer for eksempel at den absolutte risikoen for hjerteinfarkt hos en gjennomsnittlig cannabisbruker vil være 1-1,5 per 1 million per time [17]. Dessuten er de beskrevne sykdomstilfellene og case-reports få - dette til tross for det betydelige cannabiskonsumet på verdensbasis.

3.2 Kokain

3.2.1 Introduksjon

Kokain - eller benzoylmethylecgonine - er et alkaloid som fremstilles fra bladene til *Erythroxylon coca*-planten, som primært vokser i Sør-Amerika [17]. Bruk - og misbruk - av kokain har en lang historie [19]: Bladene til coca-planten ble tygget av indianere for flere tusen år siden, men det var først på slutten av 1800-tallet og videre inn i 1900-tallet, ved fremstillingen av et renere, mer potent og lettere administrerbart kokainprodukt, kokainhydroklorid, at stoffets misbrukspotensial eskalerte [20]. En ytterligere økning i misbruk sammenfalt med inntoget av såkalt «crack cocaine» på 1980-tallet, som muliggjorde røyking av kokain. Studier fra Florida i USA viste at forekomsten av kokaininduserte overdosedødsfall økte 20 ganger mellom 1971 og 1987 [21]. Dette skyldes trolig populariteten til «crack», samt 70-tallets liberale forhold til rekreasjonell narkotikabruk for øvrig.

Kokainbruk er fremdeles utbredt. Det estimeres at 17 millioner mennesker på verdensbasis prøvde kokain minst én gang i 2011 [9]. Samme år hadde 1,5 % av den amerikanske befolkningen over 12 år inntatt kokain. Dette er dog en nedgang fra 2006 på 40 %. Årsaken er trolig redusert kokainproduksjon i Colombia, kombinert med økt antinarkotisk virksomhet fra myndighetene. I Norge antar man at 2 % av ungdom mellom 15 og 20 år har prøvd kokain - i Oslo har ca. 4 % av ungdommen prøvd [62].

Kokain er, som nevnt innledningsvis, tilgjengelig i to former: Som hydrokloridsalt - kokainhydroklorid - og som såkalt «free base», det vil si «crack»-kokain. Det er i begge tilfeller det samme kokainmolekylet som er kjemisk aktivt og farmakologisk er virkningen den samme, men administrasjonsmetoden er forskjellig. Kokainsaltet foreligger som et vannløselig, hvitt pulver som løses opp under oppvarming. Det muliggjør både inntak per os, intravenøst og intranasalt. «Crack» er lite vannløselig, men har derimot et såpass lavt smeltepunkt og fordamper såpass lett at det egner seg for røyking [22]. Ved røyking oppnår brukeren en effekt i løpet av få sekunder. Likedan er totalvarigheten kort. Noe lengre virkningstid og varighet oppnås ved intravenøs injeksjon av kokainsalt, og enda litt lengre tar det ved intranasalt inntak [18].

Farmakologisk virker kokain først og fremst ved å stimulere det sympatiske nervesystemet [19]. Dette skjer ved hemming av katekolaminreopptaket i de presynaptiske, sympatiske nerveterminalene, slik at tilgjengelig dopamin, noradrenalin og serotonin øker, med påfølgende økt stimulans av postsynaptisk nerveterminal. I tillegg, som en sekundær effekt, blokkerer kokain spenningsstyrte natriumkanaler [28]. Dette er utgangspunkt for en lokalanestetisk effekt, som tidligere lot seg utnytte til blant annet øyekirurgiske inngrep [23].

Kokains tilsiktede effekter hos dem som misbruker stoffet inkluderer følelse av eufori, samt økt energi, oppmerksomhet og sosialisering. I tillegg reduseres behovet for søvn og mat. Noen beskriver en intens nytelsestilstand etter inntak - ordet «fullkroppsorgasme» er blant annet blitt brukt [22].

Foruten disse ønskede effektene, er kokains bivirkninger og komplikasjoner mange og veldokumenterte. Rapporter fra USA tyder på at kokain er det narkotiske stoffet som hyppigst er assosiert med sykehusinnleggelse. I 2011 var 40,3 % av disse forårsaket av kokain. Det er vesentlig høyere enn tall for cannabis (36 %) og heroin (20,6 %) [22]. Bivirkningene varierer naturlig nok i både hyppighet og alvorlighetsgrad, blant annet

avhengig av dose, administrasjonsform og grad av toleranseutvikling. Psykologiske bivirkninger som urolighet, irritabilitet, panikkanfall, paranoia, grandiositet, ukritisk atferd, hallusinasjoner og søvnmangel er vanlige. Fysiologisk etterfølges inntak typisk av stigning i blodtrykk og hjerterefrekvens, samt svetting, palpitasjoner, pupilledilatasjon, tremor og hypertermi, uttrykk for økt aktivitet i det sympatiske nervesystemet [22].

Mer alvorlige - og potensielt letale - bivirkninger sees spesielt i sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet. Det første tilfellet av kokainindusert hjerneslag ble rapportert i 1977 [19], og det er i ettertid godt dokumentert at kokain kan medføre både hjerneblødning og hjerneinfarkt [24-26]. Dette sees selv hos unge personer uten andre risikofaktorer. Det er antydnet at risikoen for slag er opptil 7 ganger høyere hos brukere sammenlignet med ikke-brukere [22].

3.2.2 Kardiovaskulære komplikasjoner

Også kardiovaskulært kan kokain gi betydelige komplikasjoner. I USA er den hyppigste årsaken til kokainrelaterte, medisinske plager brystsmærter [27], hvilket først og fremst gir mistanke om myokardiskemi/myokardinfarkt, men litteraturen beskriver i tillegg assosiasjoner mellom kokain og aortadisseksjon, myokarditt, endokarditt, arytmier, kardiomyopati og systolisk dysfunksjon [19, 28].

Man kan ut ifra de farmakologiske virkningsprinsippene beskrevet ovenfor si at kokain virker på det kardiovaskulære systemet via to veier - ved (1) økt sympatisk aktivitet og ved (2) en lokalanestetisk effekt [19]:

- 1) Effekten av den sympatiske stimuleringen kan sammenlignes med den som allerede er beskrevet for cannabis. Økte katekolaminnivåer vil resultere i økt hjerterefrekvens, økt blodtrykk og økt myokardiell kontraktilitet, som alle bidrar til å øke myokardets oksygenbehov. Videre vil kokain stimulere til frigivelse av endothelin-1, som kan virke vasokonstricterende i koronarkar, samt bidra til å hemme produksjonen av det vasodilaterende nitrogenmonoksid, slik at den koronare blodforsyningen kompromitteres. Kokain fremmer dessuten trombosedannelse ved å blant annet aktivere blodplater. Dette kan også redusere oksygentilførselen til myokardet. Når det myokardielle oksygenbehovet overstiger oksygenforsyningen oppstår iskemi og i verste fall hjerteinfarkt.
- 2) Ved å blokkere de spenningsstyrte natriumkanalene vil kokain affisere myocytenes spenningspotensial og således både kunne redusere venstre ventrikkels kontraktilitet og indusere arytmier.

Kokainindusert myokardiskemi og myokardinfarkt er hovedsakelig betinget patofysiologien beskrevet under punkt 1. Preeksisterende kardiovaskulær sykdom er ingen nødvendighet, og i mange tilfeller er pasientene hjertefriske i utgangspunktet. I en studie av 92 pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt pga. kokain viste angiografi og obduksjon normale koronararterier i 38 % av tilfellene. Gjennomsnittsalderen hos disse var 32 år [29].

Forekomsten av kokainutløst hjerteinfarkt er vanskelig å anslå konkret, men at det eksisterer en sammenheng er godt dokumentert. En studie fra USA estimerer at 25 % av alle ikke-fatale hjerteinfarkt hos unge voksne (mellom 18 og 45 år) kan tilskrives til hyppig kokainbruk [30]. Hyppigheten er uavhengig av administrasjonsformen av kokain - både intranasalt- og intravenøst inntak og røyking kan forårsake infarkt [19]. Det er derimot rapportert en tidsmessig sammenheng: I en studie med nesten 4000 pasienter med gjennomgått ikke-fatalt infarkt, oppga 9 å ha inntatt kokain i timen før symptomstart.

Forfatterne konkluderer med at risikoen for hjerteinfarkt øker med en faktor på 23,7 (95 % KI, 8,5 - 66,3) de første 60 minuttene etter inntak, før den økte risikoen raskt synker [31].

Det finnes en viss dokumentasjon for at kokainutløste hjerteinfarkt er «kraftigere» enn ikke-kokainassosierte hjerteinfarkt. En prospektiv kohortestudie fra Spania [32] undersøkte og sammenlignet to grupper som i løpet av en periode fikk hjerteinfarkt og ustabil angina, den ene gruppen med kokainindusert koronarsykdom (n = 24), den andre gruppen med ikke-kokainindusert koronarsykdom (n = 379). Pasientene i kokaingruppen hadde signifikant høyere troponinnivåer (53 vs 23 ng/mL), lavere ejsjonsfraksjon i venstre ventrikkel etterpå (45 % vs 52 %) og høyere sykehusmortalitet (8,3 % vs 0,8 %).

Aortadisseksjon er også sett i forbindelse med kokainmisbruk, selv om graden av dokumentasjon er varierende. En studie fra San Fransisco gjennomgikk 38 tilfeller av akutt aortadisseksjon ved et sykehus, og fant at 14 (37 %) var relatert til kokainbruk det siste døgnet før symptomstart [33]. Årsaken antas å være multifaktorell, der kokains hemodynamiske forandringer og stress på aortaveggen er en sentral mekanisme. Sammenhengen er derimot ikke like klar i andre studier. En vesentlig større, multisenterstudie fant kokainassosiert disseksjon hos bare 5 av totalt 921 pasienter - det vil si i 0,5 % av tilfellene [34].

Som ved alle former for intravenøs rusmiddelbruk er det også ved kokaininjeksjoner en risiko for endokarditt. Det er antydning at assosiasjonen mellom kokain og endokarditt er større enn for eksempel mellom heroin og endokarditt. Dette kan skyldes en mer risikabel praksis hos kokainmisbrukere - det vil si hyppigere injeksjoner, dårligere hygiene, mer kontaminerte nåler - eller det kan ha sammenheng med kokains konkrete fysiologiske effekter, for eksempel større grad av endotelskader, som fremmer infeksjon [18, 19].

I opp til 30 % av pasienter døde av kokainmisbruk har man funnet tegn på myokarditt ved obduksjon. Mekanismen bak er dårlig kartlagt, og selv om de reelle tallene er usikre, kan noen data tyde på at myokarditt spiller en vesentlig rolle hos pasienter som dør av kokainmisbruk [35].

Kokainbruk er assosiert med dilatert kardiomyopati og venstre ventrikkeldysfunksjon [19]. I en studie med 84 asymptomatiske, friske kokainmisbrukere fant man venstre ventrikkeldysfunksjon i 6 (7 %) [36]. Patogenesen er delvis ukjent, men antas å ha sammenheng med en direkte toksisk effekt av kokain på myokardet, langvarig kokainindusert stimulering av sympatikus, koeksiterende myokarditt og tidligere gjennomgått myokardiskemi [18, 28]. Nøyaktig forekomst av kokainindusert kardiomyopati kjennes ikke, og er trolig underrapportert [37].

På grunn av kokains blokkerende effekt på natriumkanaler, vil det kunne virke inn på hjertets elektriske ledningssystem og muligens både indusere og vedlikeholde arytmier [18]. Det er sett sammenhenger mellom kokain og blant annet sinustakykardi, sinusbradykardi, ledningsblokk, ventrikkeltakykardi og Torsade de pointes. Det finnes også data som tyder på at kokain kan indusere svært alvorlige og potensielt dødelige arytmier som ventrikkelflimmer hvis det samtidig foreligger myokardiskemi [18]. Omfanget er derimot uklart og kokains nøyaktige arytmogene egenskaper er lite forstått [28].

Kokains kardiovaskulære komplikasjoner er mange og potensielt svært alvorlige. Hyppigheten og alvorlighetsgraden av de ulike komplikasjonstilstandene varierer, og dokumentasjonskvaliteten er forskjellig. Den klareste sammenhengen finner man mellom myokardiskemi og kokain, og de patofysiologiske mekanismene er godt studerte. Kun 6 %

av dem som har kokainutløste brystmerter - som er den vanligste medisinske problemstillingen ved kokainbruk - har hjerteinfarkt [28], men tatt i betraktning hvor mange som faktisk konsumerer kokain, utgjør det totalt mange tilfeller. Det samme kan sies om de andre komplikasjonene. Baseline-risikoen er stort sett lav for å utvikle disse tilstandene, men kokainbruket øker risikoen såpass at man på befolkningsbasis ser tydelige opphopninger og sammenhenger mellom kokain og kardiovaskulær sykdom.

3.3 Amfetaminer

3.3.1 Introduksjon

Amfetaminer er en fellesbetegnelse for en gruppe sentralstimulerende narkotika som er derivert fra et felles kjemisk utgangsstoff - amfetamin. Avhengig av hvilke tilleggsatomer som substitueres på ulike deler av utgangsmolekylet, vil stoffene ha ulike egenskaper. De mest brukte og studerte amfetaminderivatene er vanlig amfetamin, metamfetamin og MDMA (ecstasy). Siden bruken av vanlig amfetamin i vesentlig grad er erstattet med metamfetamin, og siden de to stoffene uansett har betydelige kjemiske og farmakologiske likheter, vil oppgaven hovedsakelig fokusere på metamfetamin og MDMA.

Amfetaminer er syntetiske og eksisterer ikke fritt i naturen [38], selv om det finnes planter med amfetamin-lignende egenskaper, for eksempel khat. Vanlig amfetamin ble fremstilt i 1887, mens metamfetamin ble isolert i 1919. Amfetamin ble først populært på 1930-tallet, i bruk som en slimoppløsende neseppray, og etter hvert i behandlingen av tretthet, narkolepsi og depresjon. Under andre verdenskrig ble dessuten allierte bombeflyvere gitt amfetamin for å øke konsentrasjonsevnen [39]. Metamfetamin ble isolert i 1919, og bruken ble vanlig i takt med 60- og 70-tallets liberale «narkotikaboom». Dette medførte til slutt forbud mot stoffet og en midlertidig reduksjon i bruk, før opprettelsen av såkalte «meth labs», først i California, deretter over hele USA og resten av verden, igjen ga en betydelig økning på 90-tallet. «Meth labs» muliggjorde fremstilling av tilgjengelig, billig og potent metamfetamin.

MDMA - 3,4-metylendioksymetamfetamin, populært kalt ecstasy - ble patentert i 1914 som et appetittreduserende middel, men ble aldri produsert kommersielt. Stoffet ble «gjenopplaget» på 70-tallet av amerikanske psykiatere som brukte det i psykoterapi, før populariteten økte ytterligere på midten av 80-tallet når stoffet gjorde sin inntreden på såkalte «rave parties», ungdomsfester med tette lokaler, mange deltakere og høy musikk [40].

Bruken av amfetaminderivater er fremdeles populært [9]. På verdensbasis hadde omtrent 34 millioner mennesker prøvd amfetamin-lignende stoffer, i denne statistikken ekskludert MDMA, i 2010. Tilsvarende tall for MDMA var 19,4 millioner. Ecstasy-bruken har gått ned på verdensbasis, men økt i Europa. I Norge antar man at omlag 1-2 % av ungdom mellom 15 og 20 år har prøvd ecstasy [61].

Mens ecstasy stort sett konsumeres i tablettform - der tablettene ofte er gravert med positive symboler, for eksempel smilefjes - kan metamfetamin både inntas oralt, intravenøst, intranasalt eller røykes, der de to sistnevnte er vanligst [41, 42].

Farmakologisk gir metamfetamin en kraftig økning i adrenerg aktivitet, og virker følgelig stimulerende på det sympatiske nervesystemet [41, 43]. Dette skjer ved at stoffet frigjør neurotransmittere som ligger lagret i pre-synaptiske vesikler (adrenalin, noradrenalin, dopamin og serotonin), slik at de i større grad kan aktivere reseptorer post-synaptisk. I tillegg virker metamfetamin som en reopptakshemmer i synapsespalten - det fører også til økt mengde neurotransmittere i synapsespalten. MDMA virker i hovedsak på samme måte [44], men gir av ulike grunner en større frigjøring av serotonin enn metamfetamin. Det er trolig én av årsakene til ecstasys karakteristiske psykiske effekter.

Både metamfetamin og MDMA er sentralstimulerende narkotika og har mange av de sammene effektene. Ønskelige effekter ved inntak inkluderer eufori, økt energi og

årvåkenhet, redusert søvnbehov, økt seksuell lyst, redusert appetitt, samt økt sosialiseringsevne og pratsomhet [42, 44]. MDMA kan i tillegg gi en økt følelse av samhold og nærhet med andre mennesker, med en økt respekt og toleranse for andres tanker og følelser. Dette er årsaken til at ecstasy av noen kalles for et «empathogen» eller et «entactogen» [44].

Bivirkningene er mange og er av både psykologisk og fysiologisk art. De varierer også i alvorlighetsgrad, og kan ofte være årsak til sykehusinnleggelse. I USA var tallet på metamfetaminrelaterte innleggelse 18 000 i 2002, en økning på 75 % fra 1999 [45]. De psykiske, forholdsvis milde og selvlimiterende inkluderer irritabilitet, angst, aggressiv atferd, samt tankekjør, insomni og milde hallusinasjoner. Det er også sett metamfetaminutløste psykoser som preges av paranoide vrangforestillinger og både visuelle og auditive hallusinasjoner [42]. Den sympatomimetiske effekten av amfetaminderivatene vil videre kunne gi uønskede fysiologiske forandringer som økt muskelspenning, tørr munn, tannproblemer, kvalme, hodepine, diaré og hypertensjon, takykardi og hypertermi [43]. Selv om disse bivirkningene ikke er uvanlige, synes flertallet av MDMA-brukere at totalopplevelsen er positiv - vel og merke de første gangene [44]. Etter mer langvarig og hyppigere bruk opplever mange at balansen mellom de ønskede effektene og de uønskede bivirkningene forskyves i negativ retning.

Mer alvorlige bivirkninger etter amfetaminbruk forekommer, men er sjeldnere enn dem som allerede er beskrevet [46]. I mange tilfeller vil inntatt dose, samt settingen som stoffet inntas i - og omstendighetene rundt - være av betydning. Som nevnt inntas ecstasy ofte i sammenheng med «rave parties». Kombinert med fysisk aktivitet (dansing), høy temperatur (mange mennesker, trangt rom) og påfølgende betydelig vanninntak vil MDMA kunne medføre hypertermi med kompliserende koagulasjonsforstyrrelser og rhabdomyolyse, samt hyponatremi som kan lede til epileptiske anfall og herniering av hjernestammen [44, 46]. I tillegg er det sett leverskade (hepatitt og leverfibrose) og såkalt «serotonin syndrome», det vil si endringer i både mental funksjon og i det autonome nervesystem på grunn av betydelig serotoninaktivering. Som ved kokain er det sett sammenheng med MDMA og økt risiko for hjerneslag [44].

3.3.2 Kardiovaskulære komplikasjoner

Alle de nevnte komplikasjonene i avsnittet over er potensielt dødelige [44]. Det er også flere av de kjente kardiovaskulære bivirkningene ved amfetaminbruk. I likhet med kokain vil amfetaminer gi en kraftig økning av tilgjengelige katekolaminer i nervesynapser, med påfølgende stimulering av det sympatiske nervesystemet. Dette er den patofysiologiske mekanismen bak mange av komplikasjonene. Flere av de kardiovaskulære bivirkningene beskrevet under kokain er også observert for amfetaminer, men graden av dokumentasjon er noe varierende [41].

Amfetaminmisbruk er assosiert med myokardiskemi og hjerteinfarkt. En amerikansk gruppe fant hjerteinfarkt - med positivt EKG og troponinstigning - hos 6,5 % av pasientene som kom til sykehus etter metamfetamininntak [47]. En annen studie fra Texas [48] undersøkte 11 011 akutte hjerteinfarkt over en fireårsperiode og fant en statistisk signifikant sammenheng med amfetaminmisbruk og hjerteinfarkt (OR 1,61) - selv når man justerte for andre kjente risikofaktorer. Det finnes også en rekke case reports der hjerteinfarkt følger amfetaminbruk - også hos pasienter med normale koronararterier ved angiografi [41]. Patogensen antas å ha fellestrekk med kokainutløst myokardiskemi [48]: Økt myokardielt oksygenbehov, vasospasme i koronararteriene og trombedannelse forskyver balansen mellom oksygentilbud og oksygenetterspørsel til myokardet.

Studier har antydnet at vedvarende katekolaminstimulering vil gi nekrosering av myokard [41]. Det antas å være én av årsakene til den observerte sammenhengen mellom amfetaminmisbruk og utvikling av kardiomyopati. Det finnes case reports av dilatert kardiomyopati hos personer etter amfetaminbruk ved både røyking, inntak per os og intravenøst, med dilatasjon av ventriklene og redusert ejsjonsfraksjon [41, 49]. Forekomsten er lite undersøkt, men i en studie med over 1600 pasienter med påvist kardiomyopati, hadde 21 (1,3 %) kjent metamfetaminmisbruk. Disse 21 hadde ingen andre kjente risikofaktorer for kardiomyopati, inkludert koronarsykdom eller alkohol- og kokainmisbruk [50]. En annen studie [51] sammenlignet metamfetaminutløst kardiomyopati med kardiomyopati av annen årsak, og fant at de metamfetaminrelaterte hadde lavest ejsjonsfraksjon. Dette kan indikere at amfetaminkardiomyopati er alvorligere enn «de vanlige» kardiomyopatiene. Kardiomyopatiene lar seg ofte reversere ved amfetaminavholdenhet [49].

En stor kasus kontroll-studie fra 2010 [52] påviste en statistisk signifikant sammenheng mellom amfetaminmisbruk og aortadisseksjon (OR 3,33) - en større sammenheng enn mellom både kokain og disseksjon (OR 1,60) og tobakk og disseksjon (OR 1,36). Tallene er justerte for andre kjente risikofaktorer, som for eksempel hypertensjon og Marfans syndrom. Studien påviste også en gradvis prevalensøkning av amfetaminindusert disseksjon fra 3/1000 i 2000 til 6,5/1000 i 2005. Det er i tillegg rapportert flere enkeltkasus med aortadisseksjon etter amfetaminmisbruk, ofte med dødelig utfall [53, 54]. Mekanismene bak er multifaktorielle, men involverer sannsynligvis hemodynamiske forandringer - som for eksempel hypertensjon - utløst av amfetamin [52]. Dette tilsvarer det som sees ved kokainutløst aortadisseksjon.

Endokarditt, som sees spesielt hos intravenøse kokain- og heroinmisbrukere, er et mindre rapportert problem ved bruk amfetaminer. Det skyldes trolig annerledes administrering av stoffet. Metamfetamin kan riktignok injiseres, og kan da gi endokarditt [43], men det er mindre vanlig i forhold til per os-inntak og røyking. MDMA tas, som nevnt tidligere, i tablettform.

Det finnes begrenset dokumentasjon vedrørende amfetamininduserte arytmier. Det er riktignok kjent at inntak ofte etterfølges av takykardi [43], og via myokardiskemi kan det oppstå ventrikkelfimber [41], men evidensen for sammenheng med andre arytmier er mangelfull.

På grunn av de sammenlignbare farmakologiske egenskapene, er sykdomspanoramaet assosiert med amfetaminbruk samvarende med det som sees ved kokainkonsum. Begge stoffene er betydelig assosiert med både hjerteinfarkt og aortadisseksjon, men sannsynligvis er disseksjonsrisikoen ekstra høy hos amfetaminbrukere. Årsaken er ukjent. Som for kokain vil amfetaminer på befolkningsbasis kunne øke forekomsten av kardiovaskulære komplikasjoner, men den relle risikoen for den enkelte bruker er trolig beskjeden.

3.4 Heroin

3.4.1 Introduksjon

Heroin - eller diacetylmorfin - er et semisyntetisk opioid utviklet med utgangspunkt i morfin. Morfin kommer fra opiumsvalmuen, såkalt «opium poppy», en plante som vokser fritt i naturen [55]. Opioider - som inkluderer både opium, morfin og heroin - har en analgetisk, sentraldempende og euforisk effekt, og utgjør en hjørnestein i moderne medisinsk smertebehandling [55]. Også historisk har bruken vært stor: For over 5000 år siden dømte mesopotamere opiumsvalmuen «the joy plant», og dets effekter har vært utnyttet - og nytt - i talløse sivilisasjoner frem til vår tid [56]. Morfin ble fremstilt i 1803 og bidro til en eskalering av opioidbruk for alle slags smerter utover århundret. Avhengigheten økte tilsvarende, og - i et forsøk på å utvikle et mindre vanedannende, men like potent smertemiddel - fremstilte Bayer heroin i 1898 [57]. Det viste seg derimot raskt at misbrukspotensialet var stort for heroin også. På 1900-tallet, særlig på slutten og frem til i dag, har bruken tiltatt - med betydelige konsekvenser.

FN estimerer at 16,5 millioner mennesker inntar enten heroin eller opium årlig [9]. Tallet har vært nokså stabilt de siste årene, men det antydes at heroinbruken i Europa har falt noe. Afghanistan står for 74 % av verdens illegale opiumproduksjon. I Norge var det anslått ca. 8000 intravenøse heroinmisbrukere i 2006, en halvering fra 2001 [58].

De ulike opioidene har ulike kjemiske egenskaper. Det har konsekvenser for stoffenes farmakodynamikk og hvordan de kan administreres. Heroin absorberes lett uavhengig av administrasjonsform, og kan følgelig inntas både oralt, intranasalt, ved røyking og intravenøst [55, 56]. Intravenøs injeksjon gir en rask og potent rus, og foretrekkes av mange misbrukere, selv om de fleste overdosene skjer på denne måten. Heroin er videre mer fettløselig enn andre opioider, inkludert morfin, og krysser dermed blod-hjernebarrieren hurtig og effektivt. Det resulterer i høye sentralnervøse konsentrasjoner, selv få sekunder etter inntak. Det er antydnet at 68 % av intravenøs heroin absorberes i hjernen, sammenlignet med kun 5 % ved intravenøs morfin [56]. I Norge har styrkegraden på heroin - det vil si hvor mange prosent av gateheroinet som faktisk utgjøres av heroin - sunket fra 43 % i 2000 til 21 % i 2010 [58].

Til tross for disse farmadynamiske og kjemiske forskjellene, er den farmakologiske virkningsmekanismen til opioidene felles: De virker alle inn på kroppens endogene opioidsystem [55, 56]. Opioidsystemet består av my- (μ), kappa- (κ) og delta (Δ)-reseptorer, distribuert på ulike steder i det sentrale- og perifere nervesystemet, samt endogene opioider (for eksempel endorfiner) som virker på disse reseptorene. Heroin - og andre opioider - virker agonistisk på disse [56]. De ulike reseptorene vil ved stimulering initiere ulike reaksjonskaskader, som til slutt resulterer i stoffets effekter.

Heroin har, som et opioid, en betydelige analgetisk effekt. Denne formidles primært via en undergruppe av μ -reseptorer, kalt μ_1 , som blokkerer nociceptiv informasjon på ulike steder i kroppen [59]. Den resulterende smertelindringen er en av hovedårsakene til at stoffet misbrukes. En annen ønskelig effekt er eufori, som muliggjøres av heroins evne til å krysse blod-hjernebarrieren raskt, slik at μ_2 -reseptorer aktiveres og bidrar til frigivelse av dopamin i det mesolimbiske system [59].

Gjennom heroins effekt på μ_2 -reseptorer, samt delvis på κ -reseptorer, formidles også mange av stoffets bivirkninger. De varierer i alvorlighetsgrad og hyppighet, og er avhengige av renhetsgraden til det inntatte stoffet og hvor stor opioidtoleranse brukeren

har utviklet. Bivirkninger inkluderer fysisk avhengighet, nedsatt evne til selvkritikk, likegyldighet, rastløshet, trøtthet, kvalme, vannlatingsbesvær, redusert tarmmobilitet, miose og - kanskje aller viktigst - respirasjonshemming [56, 58]. Sistnevnte antas å skyldes svekking av hjernestammens respirasjonssenter og dets evne til å reagere på skiftende CO₂-nivåer i blod [56]. Dette er også den vanligste årsaken til heroinindusert overdose.

Overdosering ved heroin kjennetegnes ved nedsatt bevisshet, betydelig redusert respirasjonsdriv og små pupiller [69]. Overdoser er hovedårsaken til den økte mortaliteten assosiert med heroinmisbruk. I en studie som undersøkte 115 heroinmisbrukere var dødeligheten 63 ganger høyere hos dem, sammenlignet med ikke-brukere av samme kjønn og alder [60]. Studier fra USA indikerer at heroinoverdoser er ansvarlige for 14 000 sykehusinnleggelses og over 4000 dødsfall per år [69].

3.4.2 Kardiovaskulære komplikasjoner

Kardielle bivirkninger av heroin er beskrevet i litteraturen, men dokumentasjonen er begrenset. Det er endog antydning at kardiovaskulære komplikasjoner under ett i liten grad bidrar til heroins økte mortalitet [41]. Likevel er det evidens for at heroin øker den parasympatisk aktiviteten - og hemmer sympatikus - ved å virke inn på vasomotoriske sentre i hjernen [12]. I tillegg vil heroin kunne indusere histaminfrigjøring fra mastceller. Til sammen vil dette blant annet gi bradykardi og hypotensjon.

Innvirkningen på det autonome nervesystemet antas også å kunne utløse arytmier. I en studie fra 1973 tok man EKG fra 75 asymptotiske deltakere i et metadonprogram. 34 av dem hadde inntatt heroin det foregående døgnet, mens de resterende 41 hadde brukt heroin - og metadon - de siste tre døgnene. Blant disse 75 fant man unormalt EKG i 61 % av tilfellene, sammenlignet med 0 % i en kontrollgruppe. De vanligste abnormalitetene var forlenget QT-tid, U-bølger og bradykardi. Forfatterene antyder at disse EKG-forandringene ytterligere kan bidra til utviklingen av mer alvorlige arytmier, som for eksempel atrieflimmer og ventrikulære takykardier [12, 64]. En annen studie fant dessuten en assosiasjon mellom metadonbruk og Torsade de pointes, spesielt hos utsatte individer [65].

Sammenhengen mellom heroin og hjerteinfarkt er svakt dokumentert. Opioid- og heroinutløst myokardiskemi er trolig sjeldent, og det finnes ingen epidemiologiske data, men litteraturen beskriver flere enkeltkasus [66, 67]. I disse tilfellene antar man at årsaken er en kombinasjon av heroins direkte toksiske effekt og dets systemiske virkninger. Heroin vil trolig kunne irritere både myokard og koronararterier og således forårsake vasospasme og vasokonstriksjon, samtidig som stimuleringen av parasympatikus vil kunne redusere den koronare blodtilstrømningen. Som en motsetning til disse funnene viste en dyrestudie fra 1991 at kaninhjarter ikke tok skade av heroin [68]: 18 hjerter ble perfundert med heroin, 6 med vanlig væske. Det var ingen forskjell i utskillelse av kardielle enzymer, hjertefrekvens, myokardkontraktilitet eller koronar blodgjennomstrømning mellom de to gruppene.

En uvanlig, men likevel forekommende, komplikasjon ved heroinmisbruk er såkalt non-cardiogenic pulmonary edema (NCPE). Som navnet tilsier er tilstanden ikke-kardiell i sin opprinnelse, men vil kunne utarte seg som en akutt hjertesvikt med lungeødem og påfølgende hypoksi - selv om den kardielle funksjonen er normal [69]. NCPE er sjeldent hos asymptotiske heroinmisbrukere, men forekommer nesten ved alle overdosedødsfall. De patofysiologiske mekanismene er ukjente, men antas å ha sammenheng med heroinindusert histaminfrigjøring. Økt histamin vil blant annet kunne gi økt karpermeabilitet i lungene [69].

Ved intravenøs heroinbruk er risikoen for infeksjøs endokarditt økt, slik som ved alle former for injiserende narkotikapraksis [70]. I de fleste tilfellene kommer de patogene mikrobene fra huden og hovedsakelig er det *Staphylococcus aureus* som er årsaken. Mellom 60 og 80 % av pasientene har ingen kjente skader på hjerteklaffene fra før, i motsetning til hva som er vanlig ved endokarditt av annen etiologi. Aller hyppigst er tricuspidaalklaffen affisert, i over halvparten av tilfellene. Deretter følger aortaklaffen (25 % av tilfellene) og mitralklaffen (20 %). Av og til sees også involvering av klaffer på både høyre og venstre side av hjertet. Hos HIV-infiserte intravenøse rusmisbrukere er risikoen ekstra høy, og man antar at risikoen for infeksjøs endokarditt øker i takt med synkende CD4-nivåer.

Den kardiovaskulære risikoen ved heroinmisbruk må anses å være beskjeden. Komplikasjoner er dokumentert, og til en viss grad forklart patofysiologisk, men både hyppigheten og alvorlighetsgraden er minimal sammenlignet med oppgavens andre, omtalte stoffer. Assosiasjonen til endokarditt er nokså sterk, men skyldes hovedsakelig heroins administrasjonsform og i mindre grad stoffets egenskaper per se.

4. Diskusjon

4.1 Oppsummering

Skjematisk og kortfattet kan assosiasjonene mellom de omtalte narkotiske stoffene og kardiovaskulære komplikasjoner oppsummeres i følgende tabell:

Komplikasjon:	Cannabis	Kokain	Amfetaminer	Heroin
Hjerteinfarkt	++	+++	+++	+
Arytmier	++	++	+	++
Endokarditt	-	+++	+	+++
Myokarditt	-	+	-	-
Disseksjon	-	++	+++	-
Kardiomyopati	-	++	++	-

Antall plusstegn indikerer grad av evidens for sammenheng mellom narkotisk stoff og kardiovaskulær komplikasjon. Tre plusstegn (+++) betyr sterk evidens, to plusstegn (++) tilsier middels evidens og ett plusstegn (+) betyr svak evidens. Et minustegn (-) vil si at sammenhengen ikke er studert eller at sammenhengen er ukjent. Plusstegnene er gitt etter en vurdering av dokumentasjonen fremlagt i denne oppgaven.

Som tabellen antyder er det betydelig forskjell i dokumentert sammenheng mellom de ulike stoffene. Cannabis og heroin er kun assosiert med noen få komplikasjoner, og graden av evidens er stort sett svak/middels. Den økte mortaliteten som sees ved misbruk av heroin skyldes som regel annen fysiologisk effekt, fremfor den kardielle innvirkningen, og det antas at heroinutløste hjerteinfarkt er sjeldne, selv om de er beskrevet. Ved heroinmisbruk er det trolig infeksjøs endokarditt som følge av intravenøs injeksjon som er den største kardiovaskulære trusselen. For cannabis er sammenhengen med myokardiskemi den viktigste, og man antar at brukere med etablert hjertesykdom er spesielt utsatt.

For kokain og amfetamin er det sett sterkere sammenhenger mellom misbruk og kardiovaskulære bivirkninger. De utøver en forholdsvis lik fysiologisk effekt på hjertet, og gir dermed mange av de samme komplikasjonene. Blant de viktigste er hvordan forekomsten av hjerteinfarkt øker ved bruk, hovedsakelig på grunn av økt kardielt oksygenbehov og redusert oksygentilførsel. Dette er sannsynligvis en sentral årsak til den økte mortaliteten ved misbruk. En annen viktig komplikasjon til kokain og amfetamin er hvordan de hemodynamiske forandringene som oppstår gir skade på både myokard og karvegg, resulterende i kardiomyopati og aortadisseksjon.

Selv om forekomsten og alvorlighetsgraden varierer, tilsier litteraturen at alle stoffene i denne oppgaven - cannabis, kokain, amfetaminer og heroin - utøver en kardiovaskulær effekt. Ingen av dem er risikofrie å bruke i forhold til hjertesykdom, og noen av dem kan endog medføre akutt død ved inntak. Med tanke på det betydelige narkotikakonsumet på verdensbasis, også i Norge, er det åpenbart at kardiovaskulære komplikasjoner utgjør en stor helsetrussel.

4.2 Svakheter

Denne oppgaven er basert på et stort antall artikler, både oversikts- og originalartikler, som varierer i design, metodikk, inklusjons- og eksklusjonskriterer, konklusjoner og så videre. Det vil følgelig være en viss variasjon studienes kvalitet. Dette betyr videre at de ulike sammenhengene som oppgaven forsøker å belyse, vil ha varierende validitet.

Et vesentlig poeng ved studier som undersøker narkotiske effekter, er begrensningene man har i studiedesign. Det er etisk uforsvarlig å drive randomiserte, kontrollerte studier på mennesker i slike tilfeller, og følgelig består det meste av kildemateriale av kasus-kontrollstudier og kohortestudier. Dette er dog design som egner seg til å påvise assosiasjoner mellom eksponerte individer og definerte utfall. For at resultatene fra disse studiene skal ha høy validitet må det justeres for andre, kjente risikofaktorer. Skal en sammenheng mellom kokain og aortadisseksjon påvises, bør studien for eksempel ta hensyn til røyking og hypertensjon. Slik justering er gjort i de fleste studiene oppgaven er basert på. I noen tilfeller er det også benyttet dyrestudier. Ved disse kan det diskuteres hvorvidt resultatene fra dyr kan overføres til mennesker.

Mye av kildematerialet til denne oppgaven er case-reports, en form for kasus-kontroll-design. Disse beskriver ofte godt og detaljert ett enkelt kasus og sammenhengen mellom stoffmisbruk og komplikasjoner i akkurat det tilfellet, men overførbarheten til befolkningen for øvrig kan være liten.

Cannabis, kokain, amfetaminer og heroin er, med noen få unntak, ansett som illegale over hele verden. Det er dessuten en betydelig sosial stigma assosiert med bruk. Dette kan få konsekvenser for de epidemiologiske studiene som kartlegger forbruk og forekomst av komplikasjoner. Det er vanlig å benytte seg av selvrapporteringsskjema til slike formål. Det må antas at studiedeltakere kan underrapportere sitt forbruk og sine bivirkninger på grunn av stigmaen assosiert med bruk. Av samme grunn er det tenkelig at brukere som får symptomer etter inntak unngår å kontakte helsevesen. Mange av oppgavens studier er kasus-kontrollstudier av pasienter innlagt på sykehus. Disse vil da kunne være en selektert gruppe.

Som nevnt innledningsvis, misbrukes ofte mer enn ett narkotisk stoff om gangen. Rusmisbrukere forsøker å kombinere stoffer for å optimalisere rusen, for eksempel ved å kombinere kokain og heroin, en såkalt «speedball» [71]. En slik praksis er ugunstig av flere grunner, og åpner ikke minst for en potensiert toksisitet, også på hjertet, på grunn av synergistiske effekter. Ved komplikasjoner som oppstår hos slike brukere vil det være vanskelig å anslå hvilke effekter som skyldes hvilket stoff. Denne oppgaven har derfor forsøkt å ta utgangspunkt i studier som undersøker effektene av de ulike stoffene hver for seg. Det vil derimot alltid være en mulighet for at studieobjektene inntar flere stoffer.

Litteraturhenvisning

1. Politi.no - Konsekvenser av narkotikamisbruk, 2010.
2. Statistisk Sentralbyrå (SSB) - statistikk.sirus.no/sirus/
3. Sirus.no - Rusmiddelrelaterte dødsfall i Norge i 2012.
4. Narkotika- og dopingstatistikk 2013, Kripros.no
5. Felleskatalogen.
6. Atakan. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012 December; 2(6): 241–254.
7. Degenhardt, Hall. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *The Lancet*, Volume 379, Issue 9810, Pages 55 - 70, 7 January 2012.
8. Hall, Degenhardt. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet*, Volume 374, Issue 9698, Pages 1383 - 1391, 17 October 2009.
9. UNODC, World Drug Report 2013 (United Nations publication, Sales No. E.13.XI.6).
10. Andréasson S, Engstrom A, Allebeck P, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1483-1486.
11. Mehra, Moore. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006 Jul 10;166(13):1359-67.
12. Ghuran. Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. *Heart* 2000;83:627-633.
13. Menahem S. Cardiac asystole following cannabis (marijuana) usage - Additional mechanism for sudden death? *Forensic Sci Int*. 2013 Dec 10;233(1-3):e3-5.
14. Fisher. Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg Med J* 2005;22:679-680.
15. Sattout. Cardiac arrest following cannabis use: a case report. *Cases J*. 2009; 2: 208.
16. Yurtdas. Acute Myocardial Infarction in a Young Man; Fatal Blow of the Marijuana: A Case Report. *Korean Circ J*. 2012 September; 42(9): 641–645.
17. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103: 2805-2809.
18. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular Complications of Cocaine Use. *N Engl J Med* 2001; 345:351-358.
19. Schwartz BG, Rezkalla S. Cardiovascular Effects of Cocaine. *Circulation*. 2010; 122: 2558-2569.
20. Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J* 2007;83:389-394.
21. Escobedo LG, Ruttenber AJ. Emerging patterns of cocaine use and the epidemic of cocaine overdose deaths in Dade County, Florida. *Arch Pathol Lab Med*. 1991; 115: 900– 905.
22. Goerlick DA. Cocaine use disorder in adults: Epidemiology, pharmacology, clinical manifestations, medical consequences, and diagnosis. *UpToDate* Dec 2013.
23. Markel H. Über Coca: Sigmund Freud, Carl Koller, and Cocaine. *JAMA*. 2011;305(13): 1360-1361.
24. McEvoy AW, Kitchen ND. Intracerebral haemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. *BMJ*. 2000 May 13; 320(7245): 1322–1324.
25. Johnson BA, Devous MD. Treatment Advances for Cocaine-Induced Ischemic Stroke: Focus on Dihydropyridine-Class Calcium Channel Antagonists. *Am J Psychiatry* 2001;158:1191-1198.
26. Levine SR, Brust JC. A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal versus hydrochloride--a review. *Neurology*. 1991 Aug;41(8):1173-7.
27. Maraj S, Figueredo VM, Lynn Morris D. Cocaine and the heart. *Clin Cardiol*. 2010 May;33(5): 264-9.
28. Morgan JP. Evaluation and management of the cardiovascular complications of cocaine abuse. *UpToDate.com* Dec 2013.
29. Minor RL Jr, Scott BD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med*. 1991;115(10):797.
30. Quereshi AI, Suri FK, Guterman LR. Cocaine Use and the Likelihood of Nonfatal Myocardial Infarction and Stroke. *Circulation* 2001;103:502-506.
31. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M. Triggering of Myocardial Infarction by Cocaine. *Circulation* 1999;99:2737-2741.

32. Carrillo X, Curos A, Muga R. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8 year prevalence and inhospital outcomes. *Eur Heart J* (2011) 32 (10): 1244-1250.
33. Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF. Acute Aortic Dissection Related to Crack Cocaine. *Circulation* 2002;105:1592-1595.
34. Eagle KA, Isselbacher EM. Cocaine-Related Aortic Dissection in Perspective. *Circulation* 2002;105:1529-1530.
35. Virmani R, Robinowitz M. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *Am Heart J*. 1988;115(5):1068.
36. Bertolet BD, Freund G, Maritn CA. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy cocaine abuse population. *Clin Cardiol*. 1990;13(5):323.
37. Cooper CJ, Said S, Alkhateeb. Dilated cardiomyopathy secondary to chronic cocaine abuse: a case report. *BMC Res Notes*. 2013; 6: 536.
38. Ciccarone D. Stimulant Abuse: Pharmacology, Cocaine, Methamphetamine, Treatment, Attempts at Pharmacotherapy. *Prim Care*. 2011 March; 38(1): 41–58.
39. «Historical overview of methamphetamine». Vermont Department of Health. Government of Vermont. January 2012.
40. Weir E. Raves: a review of the culture, the drugs and the prevention of harm. *CMAJ* 2000;162(13):1843-8.
41. Frishman WH, Del Vecchio A. Cardiovascular Manifestations of Substance Abuse, Part 2: Alcohol, Amphetamines, Heroin, Cannabis, and Caffeine. *Heart Dis* 2003;5: 253-271.
42. Paulus, M. Methamphetamine use disorder: Epidemiology, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. Jan 2014.
43. Boyer EW, Hernon C. Methamphetamine intoxication. *UpToDate.com* Jan 2014.
44. Kalant H. The pharmacology and toxicology of «ecstasy» (MDMA) and related drugs. *CMAJ* October 2, 2001 vol. 165 no. 7 917-928.
45. Lineberry TW, Bostwick JM. Methamphetamine Abuse: A Perfect Storm of Complications. *Mayo Clinic Proceedings* Volume 81, Issue 1, Pages 77-84, January 2006.
46. Hoffman R. MDMA (ecstasy) intoxication. *UpToDate.com* Jan 2014.
47. Hawley LA, Auten JD. Cardiac complications of adult methamphetamine exposures. *J Emerg Med*. 2013 Dec;45(6):821-7.
48. Westover AN, Nakonezny PA. Acute Myocardial Infarction in Young Adults Who Abuse Amphetamines. *Drug Alcohol Depend*. 2008 July 1; 96(1-2): 49–56.
49. Won S, Hong RA. Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy. *Clin. Cardiol*. Volume 36, Issue 12, pages 737-742, December 2013.
50. Wijetunga M, Seto T, Lindsay J, et al. Crystal methamphetamine-associated cardiomyopathy: tip of the iceberg? *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41:981–986.
51. Ito H, Yeo KK, Wijetunga M, et al. A comparison of echocardiographic findings in young adults with cardiomyopathy: with and without a history of methamphetamine abuse. *Clin Cardiol*. 2009;32:E18–E22.
52. Westover AN, Nakonezny PA. Aortic Dissection in Young Adults Who Abuse Amphetamines. *Am Heart J*. 2010 August; 160(2): 315-321.
53. Dihmis WC, Ridley P, Dhasmana JP. Acute dissection of the aorta with amphetamine misuse. *BMJ*. 1997 Jun 7;314(7095):1665.
54. Duflo J, Mark A. Aortic dissection after ingestion of «ecstasy» (MDMA). *Am J Forensic Med Pathol*. 2000 Sep;21(3):261-3.
55. Weaver MF, Hopper JA. Opioid use disorder: Epidemiology, pharmacology, screening, assessment, and diagnosis. *UpToDate.com* Jan 2014.
56. Sporer KA. Acute Heroin Overdose. *Ann Intern Med*. 1999;130(7):584-590.
57. Meldrum ML. A Capsule History of Pain Management. *JAMA*. 2003;290(18):2470-2475.
58. «Fakta om heroin, morfin - opioidder». Folkehelseinstituttet Jan 2012.
59. Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. *UpToDate.com* Jan 2014.
60. Grönbladh L, Ohlund LS, Grunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 1990;82(3):223.
61. «Fakta om ecstasy». Folkehelseinstituttet Juni 2011.
62. «Fakta om kokain». Folkehelseinstituttet Jan 2012.
63. «Fakta om cannabis, hasjisj, marihuana». Folkehelseinstituttet Jan 2012.

64. Lipski J, Stimmel B, Donoso E. The effect of heroin and multiple drug abuse on the electrocardiogram. *Am Heart J.* 1973 Nov;86(5):663-8.
65. Sticherling C, Schaer BA, Ammann P. Methadone-induced Torsade de pointes tachycardias. *Swiss Med Wkly* 2005;135:282-285.
66. Karoli R, Fatima J, Sing P, Kazmi KI. Acute myocardial involvement after heroin inhalation. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012 Jul-Sep; 3(3):282-284.
67. Yu SL, Liu CP, Lo YK, Lin SL. Acute Myocardial Infarction After Heroin Injections. *Japanese Heart Journal* Vol. 45 (2004) No. 6 P 1021-1028.
68. Paterna S, Di Pasquale P, Montaina G. Effect of heroin and morphine on cardiac performance in isolated and perfused rabbit heart: evaluation of cardiac haemodynamics, myocardial enzyme activity and ultrastructure features. *Cardiologia.* 1991 Oct;36(10):811-5.
69. Sporer KA, Dorn E. Heroin-Related Noncardiogenic Pulmonary Edema. *Chest.* 2001;120(5): 1628-1632.
70. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004 Jan 10;363(9403):139-49.
71. Trujillo KA, Smith ML, Guaderrama MM. Powerful Behavioral Interactions Between Methamphetamine and Morphine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011 September; 99(3): 451–458.