



# Interaksjoner mellom legemidler og alkohol

Vår viten er begrenset når det gjelder betydningen av interaksjoner mellom alkohol og legemidler i praksis. Rundt 90 % av den voksne befolkning inntar alkohol ved gitte anledninger, med varierende bruksfrekvens. Ved forskrivning av et medikament åpner vi også for muligheten for at skadelige interaksjoner mellom legemidler og alkohol kan inntre. Interaksjonene kan gi seg til kjenne som uønskede bivirkninger, rusforsterkning eller terapivikt og kan i verste fall ha meget alvorlige konsekvenser. Risikoen for interaksjoner reduseres dersom legen gjør riktige medikamentvalg og pasienten er informert.

Alkohol (etanol) er et relativt lite molekyl som etter inntak og absorpsjon vil fordeles raskt i vannfasen intra- og ekstracellulært. Ved en alkoholkonsentrasjon i blodet på 1 % er konsentrasjonen i kroppens vannfaser i underkant av 30 millimol per liter, mens konsentrasjonen av de fleste medikamenter vanligvis vil være i det mikromolare eller nanomolare området, dvs. minst 1 000 ganger lavere. Alkohol har komplekse virkningsmekanismer som kan endre virkningen og omsetningen av mange legemidler. To viktige interaksjonssteder er sentralnervesystemet og leveren (1).

I sentralnervesystemet vil alkohol i konsentrasjoner fra 0,5 % og oppover særlig påvirke de alkoholfølsomme reseptorsystemene, N-metyl-D-aspartat (NMDA)- og GABA-, serotonin-3-, nikotinacetylkolin-, opioid- og dopaminreseptorene. Medikamenter som virker via de samme reseptorene eller som kan få sine virkninger endret som følge av aktiviteten i disse reseptorsystemene, kan derfor interagere med alkohol (farmakodynamiske interaksjoner). Dette gjelder de fleste sentralnervøst aktive medikamenter. Farmakodynamiske interaksjoner kan også finne sted utenfor sentralnervesystemet, f.eks. i mucosa i gastrointestinaltraktus (2) (med acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, NSAID) og karsystemet (3) (med f.eks. blodtrykksenkende legemidler).

I leveren vil alkohol omsettes til acetaldehyd ved cytosolenzymet alkoholdehydrogenase, og i en viss utstrekning ved de mikrosomale cytokrom P-450-enzymene (CYP-enzymene), særlig CYP 2E1. Acetaldehyd vil metaboliseres videre til acetat ved hjelp

Jørg Mørland

*jorg.morland@labmed.uio.no*

Statens retts toksikologiske institutt

Postboks 495 Sentrum

0105 Oslo

av et mitokondrielt acetaldehyddehydrogenaseenzym. Medikamenter som omsettes via CYP-systemer, kan få endret omsetningshastighet. Medikamenter som senker acetaldehyddehydrogenasekapasiteten, slik f.eks. disulfiram (Antabus) gjør, kan gi opphav til alkohol-disulfiram-liknende reaksjoner (farmakokinetiske interaksjoner).

Hovedregelen for interaksjoner er at når alkohol er til stede i organismen sammen med medikamenter, så vil legemiddelvirkingene og bivirkningene så vel som rusvirkninger forsterkes pga. samvirke på virkningssted, samt ev. forsinket omsetning av legemidler i leveren. Dersom alkohol tidligere har vært til stede i organismen jevnlig, men ikke nødvendigvis daglig, gjennom måneder og år, kan det foreligge adaptasjoner som reduserer legemiddelvirkingen pga. nedsatt effekt på virkningssted (nedregulerte reseptorer, G-proteiner og intracellulære signalveier) og/eller økt medikamentomsetning (enzyminduksjon) i leveren.

## Hva vet vi?

På bakgrunn av det som er angitt ovenfor, ser vi at det foreligger tallrike interaksjonsmuligheter. De omtalte mekanismer er i størst mulig utstrekning oppdaget gjennom dyreforsøk, mens kontrollerte undersøkelser og kliniske erfaringer danner bakgrunnen for de interaksjoner som kan foreligge hos mennesker (4). De viktigste av disse er gjennomgått i tabell 1 og tabell 2.

## Hovedbudskap

- Foreta en tilstrekkelig alkoholanamnese ved forskrivning av medikamenter
- Unngå helt alkoholinteraksjoner med opiat (opioider), barbiturater og klometiazol
- Reduser muligheten for alkohol-legemiddel-interaksjoner for de grupper som er angitt i tabell 1 og tabell 2

Av tabell 1 fremgår det at alle medikamenter som har sentralnervøs sedasjon som mulig virkning/bivirkning, får forsterket denne når alkohol er til stede samtidig. Dette er kanskje den viktigste alkohol-legemiddelinteraksjonen (4). Alle disse legemidlene vil også øke risikoen for kraftigere alkoholrus. De to neste interaksjonstypene som er nevnt i tabell 1, inntreffer ikke med samme forutsigbarhet. De ansees likevel som så viktige at de er tatt med i tabellen, og de kan i enkelte tilfeller være svært viktige og farlige. Utover dette finner man i litteraturen et stort antall alkoholfremkalt interaksjoner som har forekommet hos noen pasienter som har brukt en rekke forskjellige legemidler utover dem som er nevnt i tabell 1 (5).

En annen type interaksjon som inntreffer med variabel hyppighet når alkohol er til stede i organismen, er disulfiramliknende reaksjoner. Slike har vært observert ved bruk av metronidazol, ketokonazol og griseofulvin (tab 1). Mekanismen bak disse er uklart (4, 5).

Hovedregelen for interaksjoner som inntreffer i en tidligere alkoholtilvent organisme er representert øverst i tabell 2. Slike interaksjoner kan føre til redusert klinisk effekt. Det er viktig å være klar over at tilsvarende toleranse for alvorlige bivirkninger, f.eks. respirasjonsdepresjon, nødvendigvis ikke alltid vil foreligge, og den terapeutiske bredden blir da mindre. En viktig senvirkning etter tidligere storbruk og avhengighet av alkohol er at deler av sentralnervesystemet kan være sensitisert på en måte som gjør at f.eks. benzodiazepiner og opiat kan «gjenoppvekke» den gamle trangten til alkoholinntak.

Utover de interaksjoner som fremgår av tabellene, er det visse sykdommer som i seg selv tilsier spesielle forholdsregler overfor alkohol. Blant disse er diabetes, der alkohol (og sukker i alkoholholdige drikker) kan interferere med sykdommen på flere måter. Det samme er tilfellet for epilepsi. Alkoholbruk kan lede til og forverre hypertensjon. Alkohol kan ved sin hemming av betennesceller og immunapparat øke risikoen for og forverre f.eks. infeksjonssykdommer.

## Hva vet vi ikke?

Vi savner systematiske studier av hyppigheten av interaksjoner mellom legemidler og alkoholbruk. Mye av vår viten er basert på klinisk erfaring med få pasienter, ofte uten målinger av alkohol- og legemiddelkonsentrasjoner og -doser.

**Tabell 1** Interaksjonsmuligheter når alkohol er til stede i organismen

Legemidler	Interaksjonsvirkning
Anestetika Antidepressiver Antiepileptika Antihistaminer (sentralnervøst aktive) Antiparkinsonmidler Antipsykotika Benzodiazepiner og andre sedativer/ hypnotika Sentralt virkende muskelrelakserende midler (karisprodol) Sterke analgetika (opioider) (Andre sentralnervøst aktive medikamenter)	Forsterket sentralnervøs sedativ virkning (for samtlige legemiddelgrupper)  Rusforsterkende virkning (for samtlige legemiddelgrupper)  Mulighet for utløsning av ekstrapyramidale bivirkninger (for antipsykotikabrukere)
Antiinflammatoriske midler, særlig acetylsalisylsyre, men også ikke-steroider midler (NSAID) Antikoagulasjonsmidler	Økt blødningsrisiko
Antihypertensiver Nitrater (Andre medikamenter med virkning på blodtrykket)	Økt risiko for postural hypotensjon
Disulfiram Griseofulvin Ketokonazol Metronidazol	Alkohol-disulfiram-(liknende) virkninger

**Tabell 2** Interaksjonsmuligheter knyttet til tidligere, for tiden avsluttet storkonsum av alkohol

Legemidler	Interaksjonsvirkning
Anestetika Antiepileptika Benzodiazepiner og andre sedativer/ hypnotika	Redusert klinisk effekt (og mulighet for ned-satt terapeutisk bredde)
Isoniazid Paracetamol	Mulighet for økt toksisk effekt pga. økt produksjon av toksisk metabolitt
Benzodiazepiner og andre sedativer/ hypnotika Sterke analgetika (opioider)	Mulighet for utløsning av sterk trang til alkohol hos tidligere avhengige

En del kontrollerte studier er foretatt, til dels randomiserte. Dette er utelukkende korttidsstudier med enkeltinntak av så vel alkohol som medikament, og målet har særlig vært psykomotoriske effekter. Av etiske årsaker har slike undersøkelser som regel vært lavdoseforsøk. I flere slike og andre kontrollerte studier har man sett individuelle variasjoner av interaksjonseffektene, både når det gjelder farmakokinetikk og farmakodynamikk. Det er holdepunkter for at både inter- og intrapersonvariabler kan ha betydning (alder, reseptorsubtyper, metabolismemonster, CYP-profil, genetiske varianter av alkoholdehydrogenase (6), grad av ventrikkelømming, måltidsrelasjoner m.m.) for om

en gitt person skal oppleve en alkohol-lege-middel-interaksjon.

Vår viten på disse områder er foreløpig fragmentarisk. Det kan tenkes at det finnes viktige alkohol-legemiddel-interaksjoner som hittil ikke er registrert, og som bare oppfattes som rene medikamentbivirkninger.

#### Praktiske konsekvenser i klinisk arbeid

Ved forskrivning av et legemiddel til en pasient kan man ha behov for å vite svaret på følgende fire spørsmål:

– Har pasienten vært tidligere storbruker av alkohol?

- Har pasienten tidligere registrert en lege-middel-alkohol-interaksjon?
- Hvilket omfang har pasientens alkohol-konsum for tiden?
- Hvor viktig er det for pasienten å bruke alkohol i nærmeste fremtid?

Dreier det seg som å gjennomføre en relativt kortvarig behandlingskur og pasientens svar på spørsmålene gir grunn til å tro at alkoholfrihet over en periode har liten betydning for vedkommende, kan det være praktisk å instituere et totalt alkoholforbud. De fleste pasienter vil oppfatte det som omtenksomt av legen, og man vil være på den sikre siden med tanke på sjeldne interaksjonsmuligheter.

Ved mer langvarig behandling og når man er mer usikker på om pasienten vil kunne praktisere totalavhold, bør man velge medikamenter med liten interaksjonsrisiko (f.eks. lite sederende antidepressiver og antihistaminer) og ellers gi nødvendig informasjon.

Hos pasienter med tidligere storkonsum av alkohol bør man helt unngå å forskrive opioider, benzodiazepiner og liknende sedativer/hypnotika.

#### Hvordan informere pasienten?

Skal pasienten behandles over lengre tid med legemidler som er oppført i tabell 1, bør alkohol helst unngås, ev. brukes med stor forsiktighet. Dette rådet vil også omfatte andre medikamenter som virker på sentralnervesystemet (f.eks. midler mot Alzheimers sykdom) eller som er kardilaterende (f.eks. sildenafil). Medikamenter med potensial for en disulfiramliknende reaksjon faller også i denne gruppen. Inntak av én standardenhet alkohol (en liten flaske øl, et glass vin eller en drink brennevin) gir sjelden alkoholkonsentrasjoner i blod høyere enn 0,3‰, og alkoholkonsentrasjonen vil ikke stige over dette dersom det går to timer mellom hver gang man starter inntak av en standardenhet alkohol. Det er rapportert svært få vesentlige interaksjoner med alkohol ved så pass lave alkoholnivåer. Tre medikamentgrupper har et svært dårlig rykte med hensyn til å fremkalle alvorlige interaksjoner også ved lave alkoholkonsentrasjoner. Disse er opiater/opioider (inkludert kodein), barbiturater og klometiazol. Slike medikamenter bør aldri brukes sammen med alkohol.

*Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge*



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

Litteratur →

## Store visjoner, dristige analyser



Verdens helseorganisasjon

### The world health report 2000

Health systems: improving performance. 215 s, tab, ill. Genève: WHO, 2001.

Pris USD 15

ISBN 92-4-156198-x

Verdens helseorganisasjon har tradisjon for visjoner. Den danske generaldirektøren Halvdan Mahler skapte visjonen om «Health for all within the year 2000», og konferansen i Alma Ata i 1978 satset på at god primærhelsetjeneste var midlet.

Gro Harlem Brundtland har fortsatt tradisjonen. I 1999 kom rapporten om verdens helse, i 2000 er temaet helsesystemer. Helsesystemet i et land omfatter alle aktiviteter som har som mål å fremme, vedlikeholde og gjenopprette helsen. Helsesystemet er altså ikke bare helsetjenesten, men også alt forebyggende og helsefremmende arbeid, rehabilitering, eldreomsorg, undervisning og forskning. Det meste av det som påvirker helsen, er faktisk utenfor helsetjenesten, bl.a. skolen, arbeidslivet og samfunnspolitikken.

I denne rapporten er målet å sammenlikne og rangere helsesystemene i 191 land verden over. Tanken er at en slik rangering skal skape debatt og refleksjon i de enkelte land og deretter lede til forbedringer. For å få til denne sammenlikningen, har Verdens helseorganisasjon valgt ut fem sentrale trekk, konstruert mål for hvert av dem og til slutt vektet dem sammen til ett samlemål for «Health systems performance». Tabellene viser rankinglistene for hvert av de fem målene og for samlemålet. Her gjengir jeg de fem målene og deres prosentvise vekter for samlemålet:

1 Samlet mål for helse: «disability adjusted life expectancy» (DALE)	25 %
2 Fordeling av helse: ulikhet i dødelighet for barn under fem år	25 %
3 Samlet mål for tilfredshet med helsetjenesten («responsiveness»), basert på intervjuer med 1791 informanter fra 35 land	12,5 %
4 Fordeling av tilfredshet, basert på de samme intervjuer	12,5 %
5 Rettferdig fordeling av helseutgiftene, basert på økonomiske analyser	25 %

Vektene er basert på intervjuer med 1006 personer fra 125 land, halvparten tilknyttet Verdens helseorganisasjon. I den siste tabellen over samlemålet kommer Frankrike på 1. plass, Norge på 11., Sverige på 23., Danmark på 34. og USA på 37. plass. Tabellen har skapt selvtilfredshet hos noen og bitterhet hos mange.

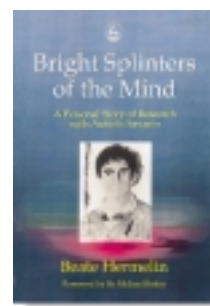
Det er lett å se at analysegrunnlaget er kontroversielt og datamaterialet ujevnt og ofte svært tynt. Rapporten har derfor fått mye kritikk, samtidig som debatten hilses velkommen. Rapporten er godt skrevet, og resonnementer, analyser og tallmateriale er grundig drøftet. Layout, figurer, tabeller, referanser og register er utmerket, og papiret er førsteklasses.

Det er to viktige spørsmål. Det første er: Kan vi ha nytte av rapporten? Jeg mener ja, fordi den gir innspill til forbedringer. Vi må redusere ulikhetene i helse, og her er samfunnspolitikken det viktigste midlet. Det andre spørsmålet er: Hvem bør lese rapporten? Jeg tror klinikerne vil ha liten nytte av den, men den bør leses av politikere og byråkrater som styrer helse- og samfunnspolitikken.

Peter F. Hjort  
Blommenholm

områder, har vært kjent lenge. Hermelin og medarbeidere beskriver på en systematisk måte de særskilte kjennetegnene ved denne formen for begavelse, enten den er språklig, kalendarisk, matematisk, musikalsk, uttrykt gjennom poesi eller bildespråk.

Boken har i alt 13 kapitler, der de tre første tar for seg særtrekk ved spekteret av autistiske lidelser og begreper som intelligens og begavelse, mens det siste samler trådene i lys av den innsikt man har opparbeidet. Hvert av de mellomliggende kapitlene tar utgangspunkt i enkeltpersoner med en særskilt og uvanlig begavelse, for eksempel det å lære uvanlig mange fremmede språk eller kunne gjøre kalendariske beregninger over lange tidsperioder. Etter en kort kasuistikk beskrives forskningsdesignet, hvordan kontrollgrupper settes opp og hvordan man også innhenter ekspertuttalelser innen de ulike spesialområdene. På den måten får leseren ikke bare innsikt i det særegne ved den autistiske kognisjon, men samtidig også både musikkhistorie, beskrivelse av forskjellige retninger innen poesi og maleri etc. Kapitlene om tegning og grafisk uttrykk er rikt illustrert.



Kommunenes helse- og sosialtjenester får i økende grad ansvar for tilbud til mennesker med psykiske og kognitive handikap. Denne boken vil være både spennende og nyttig lesing for alle som skal utvikle et tjenestetilbud der ikke minst hjelperen må ha innsikt i at det er vesentlige og kvalitative forskjeller mellom det å ha en særegen begavelse og det å kunne mestre et selvstendig liv.

Jannike E. Snoek  
Ungdomspsykiatrisk akuttavdeling  
Barne- og familieetaten i Oslo

## «Den lærde autisten»

Hermelin B

### Bright splinters of the mind

A personal story of research with autistics savants. 188 s, ill. London: Jessica Kingsley, 2001. Pris GBP 14  
ISBN 1-85302-932-7

Denne boken om «den lærde autisten» er en lett tilgjengelig oppsummering av mer enn 20 års forskning, der forfatteren og hennes kolleger søker å utforske hva som utgjør den spesielt begavede autistens kognisjon, hvordan kan en person vite så mye og likevel forstå så lite? Boken henvender seg dermed ikke til noen særskilt profesjon eller yrkesgruppe, men til alle som er blitt slått av den samme undringen.

At personer med autisme kan ha uvanlige og fremragende begavelser innen enkelte

→

### Litteratur

1. Mørland J. Interaksjoner mellom alkohol og medikamenter. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 1106–10.
2. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS, Racke MF, Seckman CC. Ethanol, aspirin, ibuprofen, and the gastrointestinal mucosa: an endoscopic assessment. Gastroenterology 1985; 80: 767–9.
3. Abrams J, Schroeder K, Raizada V, Gibbs D. Potentially adverse effects of sublingual nitroglycerin during consumption of alcohol. J Amer Coll Cardiol 1990; 15: 226A.
4. Stockley IH. Drug interactions. London: Pharmaceutical Press, 1999.
5. Mørland J. Alkoholbruk og medikamentbruk. I: Riise G, Berg JE, Engelstad JCB, Jacobsen CD, Sørensen BN, red. Alkohol og helse – det bagatelliserte alvor. Oslo: Universitetsforlaget, 1995: 122–30.
6. Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, Gaziano JM, Ridker PM, Hankinson SE et al. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate consumption on myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344: 549–55.