

MATTI K. PAASONEN

ALKOHOLIN JA LÄÄKE- AINEIDEN YHTEISVAIKUTUS

Käytettävissämme olevien lääkeaineiden luku on moninkertaistunut viimeisten kahden vuosikymmenen aikana. Monien sairauksien hoito on tullut tehokkaammaksi ja eräiden ylipäänsä mahdolliseksi. Samanaikaisesti lääkeaineiden tehon kasvaessa ovat valitettavasti usein lisääntyneet myös niiden haitalliset vaikutukset ja on ilmaantunut vakavia, ennalta odottamattomia reaktioita. Lääkeaineiden myrkyllisyyttä ja sivuvaikutuksia voi lisätä vielä se, että sama henkilö nauttii yhtäaikaan kahta tai useampaa erilaista valmistetta. Johns Hopkins Hospitalissa tehty tilasto osoitti mm., että niille potilaille, jotka saivat tiettyä synteettistä penisilliiniä, annettiin keskimäärin 14 (6—32) muuta lääkeainetta heidän sairaalassaoloaikanaan.

Jos lääkeaineet vaikuttavat samansuuntaisesti, niin niiden yhteisvaikutus on useimmiten yhtä suuri kuin osavaikutusten summa. Yhteisvaikutus voi kuitenkin olla laskettua voimakkaampi eli suurempi kuin osa-

vaikutusten summa. Esim. otettaessa kahta rauhoittavaa lääkeainetta 1/4 tavallisesta annoksesta toista ja 1/4 toista yhteisvaikutus voi olla yhtä suuri kuin otettaessa koko annos kumpaakin erikseen. Tällöin sanotaan lääkeaineiden *potensoivan* toistensa vaikutusta. Potensoitumisen synonyyminä varsinkin englanninkielisessä kirjallisuudessa käytetään *synergismi*-nimitystä, jolla meillä taas tarkoitetaan samansuuntaista vaikutusta yleensä. Potensoitumiseksi voidaan sanoa myös tapausta, jossa lääkeaine, jolla itsellään ei ole ensinkään tiettyä, esim. verenpainetta laskevaa vaikutusta, aiheuttaa toisen, verenpainetta tunnetusti laskevan lääkeaineen vaikutuksen vahvistumisen.

Alkoholia ei sen nautintoaineena käytön takia aina lasketa lääkeaineeksi. Kieltämättä alkoholin sairauksia parantava kyky on vähäinen tai ehkä olematon. Tästä huolimatta — mikäli väärinkäytön vaaraa ei olisi — pitäisi moni alkoholia pieninä määrinä nautittuna vaarattomana tiettyjen sairausoireiden lievittäjänä. Alkoholilla on eri lääkeaineille tyypillisiä ominaisuuksia, jotka ni-

Perustuu Väkijuomakysymyksen Tutkimussäätiön apurahojen jakotilaisuudessa marraskuun 26. p:nä 1964 pidettyyn esitelmään (Saap. toim. 5. 3. 66).

menomaan ovat peräisin keskushermostoon kohdistuvasta vaikutuksesta, ja farmakologisesti katsoen alkoholi on unilääkkeiden ja nukutusaineiden rajamailla. Useissa tapauksissa, joissa alkoholin ja lääkeaineen on katsottu vaikuttavan toisiaan potensioivasti, myös lääkeaineen vaikutus on ensi sijassa kohdistunut keskushermostoon.

Keskushermostoa lamaavat lääkeaineet

Alkoholin ja *morfiinin* sekä morfiinin tyyppisten kipua lievittävien alkaloidien välinen synergismi on yleisesti tunnettu. Se tulee esiin sekä koe-eläimissä että ihmisissä (7, 16). Runsaan alkoholin nauttimisen jälkeen tavallinen hoitoannos morfiinia on saattanut aiheuttaa kuoleman. Sama koskee myös *unilääkkeitä* kuten barbituurihapon johdoksia. Ei ole selvää potensioivatko alkoholi ja nämä eri mekanismeilla keskushermostoon rauhoittavasti vaikuttavat lääkeaineet toisiaan vai onko kysymyksessä pelkkä summavaikutus. Eräät eläinkokeet puhuvat potensioitumisen puolesta. Tämän joka tapauksessa odotettua vahvemman yhteisvaikutuksen mekanismeja ei ole tyydyttävästi selvitetty, vaikka useita hypoteeseja ja onkin esitetty. Alkoholi-morfiini- ja alkoholi-unilääke-synergismia ovat Suomessa selvittäneet Alha ja Eerola työtovereineen (2, 5, 6).

Pieniä annoksia *atarakteja*, esim. klorpromatsiiniä on menestyksellisesti käytetty alkoholia nauttineen rauhoittamiseen. On kuitenkin mitä todennäköisintä, että suurehko, keskushermostoa selvästi lamaava ataraktiannos vaikuttaa samansuuntaisesti alkoholin kanssa ja voi siten olla vaarallinen nautittaessa vahvan alkoholivaikutuksen aikana (8, 15). Klorpromatsiini, reserpiini ja muut niitä vaikutuksiltaan muistuttavat ataraktit vahvistavat selvästi alkoholin sedatiivista vaikutusta koe-eläimissä. Varsinkin lievien psyykkisten häiriöiden hoitoon paljon käytetyn ataraktin, meprobamaatin, ja

alkoholin yhteisvaikutuksen vaarallisuudesta ei ole selvyyttä, mutta koska meprobamaattimyrkytykseen liittyy hengityslamaus ja muutenkin unilääkemyrkytyksen oireet, on potensioitumisen mahdollisuus muistettava (8). Ainakin suoritus- ja arvostelukykä pienikin meprobamaattihoitoannos yhdessä alkoholin kanssa tuntuvasti alentaa (19).

Alkoholi, unilääkkeet ja ataraktit sekä morfiini ja muut euforisoivat analgeetit lamauttavat keskushermostoa. Alkoholia runsaasti nauttinut saattaa olla rauhaton, mutta alkoholi lamaa silti hengitys- ja verenkierto-keskuksia. Tämä on muistettava yllä mainittuja, samalla tavalla näihin elintärkeisiin toimintoihin vaikuttavia lääkeaineita käytettäessä.

Psykologisissa kokeissa alkoholin ja keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden yhteisvaikutusta on tutkittu enemmän. Tarkoituksena ei ole näihin puuttua, mutta on varmaa, että näiden kokeiden ja toisaalta niiden, joissa tutkitaan verenkiertoa, hengitystä ym. orgaanisia toimintoja, tulokset eivät ole aina toisiaan vastaavat. Tosin meprobamaatti, fenaglykodoli, klorpromatsiini ja pentobarbitaali potensioivat alkoholin vaikutusta rotissa sellaisissa kokeissa, joissa tutkittiin ehdollisten refleksien häviämistä (13). Mutta mm. kofeiinikin heikensi alkoholin ennestään alentamaa rottien suorituskykyä niin ikään kokeissa, joissa oli muistettava ennestään opittua ja tehtävä ratkaisuja (12). Toisaalta kofeiini tunnetaan tehokkaana keskushermoston kautta verenkiertoa ja hengitystä kiihottavana aineena ja siis alkoholin vasta-aineena.

Alkoholin aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Alkoholin vieroitushoitoon käytetty *disulfiraami* on esimerkki lääkeaineesta, jonka alkoholin sietoa alentavan vaikutuksen mekanismeja on pidetty selvitettyinä (9). Tällä aineella itsellään ei ole sanottavia vaikutuk-

sia, mutta se häiritsee alkoholin aineenvaihduntaa niin, että elimistöön kertyy epänormaalin paljon alkoholin palamisessa syntyvää välituotetta, asetaldehydiä. Asetaldehydi taas aiheuttaa epämiellyttävät oireet, kuten verisuonten laajenemisen, päänsäryn, pahoinvoinnin, rintakivun ja hikoilun. Ei ole varmaa, onko asetaldehydi ainoa tekijä tässä myrkytystilassa. Asetaldehydinin ruiskuttaminen koe-eläimeen aikaansaa verenpaineen nousun, mutta disulfiraami-alkoholimyrytyksessä verenpaine laskee (17). *Kalsium syanamidi* (Ca CN₂), jota kalkkityypen nimellä valmistetaan Suomessakin ja käytetään lannoitteena, vaikuttaa kuten disulfiraami (10). Alkoholin myrkyllisyyden lisääntyminen perustuu syanamidin vapautumiseen kalkkitypestä ja tämä tapahtuu nimenomaan limakalvoilla. Tästä lannoitealkoholipotensoitumisesta olisi jokaisen kysymykseen tulevan henkilön oltava selvillä. On myös tunnettua, että herkullisen ja muuten myrkyttömän mustesienen, *Coprinus atramentarius*, syömisen jälkeen vielä päiväkausia myöhemmin alkoholi aiheuttaa tavallista voimakkaammat reaktiot (15). *Eläinhiili* vaikuttaa myös disulfiraamin tavoin (4) ja ainakin osassa potilaista varsinkin eräät suun kautta nautittavat sokeritaudin lääkkeet, *sulfonyylivirtsaineet*, saavat aikaan alkoholin siedon alenemisen ja asetaldehydipitoisuuden nousun (20).

Antipyreettien kuten fenasetiinin, aminofenatsonin yhdessä fenyylbutatsonin kanssa ja tolatsoliini-nimisen sympatolyytin on myös sanottu vaikuttavan disulfiraamin tavoin alkoholin aineenvaihduntaan (3,14). Alkoholin sietoa alentavaa vaikutusta on ilmoitettu olevan yli 20:llä yhdisteellä, joista edellisten lisäksi mainittakoon kilpirauhasvalmisteet sekä kloramfenikoli ja isoniatsidi.

Muuta kysymykseen liittyvää

Kolmas tyyppi alkoholin ja lääkeaineen yhteisvaikutuksen odottamatonta vahvistu-

mista perustuu siihen, että *alkoholi lisää lääkeaineen imeytymistä* ruoansulatuskanavasta verenkiertoon. Erityisesti matolääkkeiden ja alkoholin samanaikaista nauttimista on pidetty syynä maassamme esiintyneihin alvejuuriekstraktin aiheuttamiin myrkytyksiin. Vaikuttava esimerkki lisääntyneestä imeytymisestä johtuvasta aineen myrkyllisyyden vahvistumisesta on Alhan esittämä hiilitetrakloridijoukkomyrkytys (1). Vuonna 1948 kuoli Helsingissä 20 hiilitetrakloridi- ja alkoholipitoista hiusvettä nauttanutta henkilöä, vaikka kyseinen alkoholimäärä oli pieni ja paljon suurempia annoksia hiilitetrakloridia on käytetty matojen häätöön. Useissa lääkesekoissa on liuottimena, makua parantavana tai muusta syystä alkoholia, jonka mahdollisesta merkityksestä varsinaisen lääkeaineen vaikutuksen vahvistajana imeytymisen lisääntymisen tai muun mekanismin kautta ei olla selvillä. On ajateltu, että alkoholin aiheuttama barbituurihapon johdoksen imeytymisen lisääntyminen yhdessä maksavauriosta johtuvan metabolismin hidastumisen kanssa olisi syynä mainittujen aineiden vaikutusten potensioitumiseen.

Mainittakoon, että masennustilojen hoitoon paljon käytetyt *monoamiinioksidaasientsyymiä* (MAO) estävät *lääkeaineet*, kuten pargyliini, fenelstiini, nialamidi ja tranylsypromiini vahvistavat monien lääke- ym. aineiden myrkyllisyyttä koe-eläimissä ja ihmisissä. MAO-inhibiittorihoidon aikana vahvistuu ja pitenee morfiinin, alkoholin, barbituurihapon johdosten ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutus ja kuolemantapauksiakin on ollut. Myös ravinnossa olevat aineet ovat aiheuttaneet vakavia sivuvaikutuksia tällaisen hoidon aikana ja erityisesti on tällöin epäilty tyramiinia (18). Tyramiinia on runsaasti eräissä juustoissa (varsinkin NY State Cheddarissa), mutta myös Chianti-viinissä. On laskettu, että ainakin 400 ml:n nauttimisesta kyseistä viiniä MAO-inhibiittorihoidon aikana on seurauk-

sena myrkytystila, mikä johtuu tyramiinin hapettumisen estymisestä (11).

Tässä esityksessä ei ole ensinkään käsitelty alkoholin ja lääkeaineiden yhteisvaikutuksen toista puolta, nimittäin *antagonis-mia* eli vastavaikutusta. Alkoholimyrkytyksen hoidon kannalta tämä kysymys on tietysti tärkeä. Valitettavasti kuitenkin ei tunneta mitään ainetta, joka oleellisesti lisää alkoholin aineenvaihduntaa tai muuten sen poistumista elimistöstä. Keskushermostoa kiihottavat lääkeaineet, kuten kofeiini, nisetamidi, pentetratsoli, amfetamiini ja efedriini estävät jossakin määrin alkoholin niinkuin muidenkin hermokeskuksia lamaavien lääkeaineiden vaikutusta ja parantavat siten mm. hengitystä. Kuitenkin niiden

käyttöön liittyy vaaroja eivätkä ne vaikuta yhtä tehokkaasti kuin unilääkemyrkytyksessä, saattikka sitten yhtä ratkaisevasti kuin esim. nalorfiini morfiinimyrkytyksessä.

Alkoholin ja lääkeaineiden samoin kuin lääkeaineiden yhteisvaikutus yleensä on varsin epäselvä kysymys ja odottamattomien reaktioiden mahdollisuus olisi pidettävä mielessä. Jo pientenkin alkoholi- ja lääkeannosten samanaikainen nauttiminen saattaa huomattavasti alentaa esim. ajoneuvon kuljettajan suorituskykyä ja aiheuttaa kohtalokkaita seurauksia. Huomattakoon vielä, että pitkäaikaisen alkoholin nauttimisen aikana alkoholin ja lääkeaineen yhteisvaikutukseen voi liittyä piirteitä, jotka poikkeavat tässä kirjoituksessa esitetyistä.

Kirjallisuutta

- Alha, A.: *Carbon tetrachloride mass poisoning*. Ann. Med. intern Fenn. 1950:39, Suppl. 8:1—32.
- Alha, A. & Isotalo, A.: *On acute fatal poisonings in Finland in 1958 and their detection*. Ann. Med. exp. Fenn. 1964:42, Suppl. 1:1—31; Lisätekijöitä kuolemaan johtaneissa myrkytyksissä. Suom. Lääk. L. 1964:19:3—11.
- Büttner, H.: *Arzneimittel und Alkohol*. Ther. d. Gegenw. 1960:99:384—386.
- Clark, W. C. & Hulpieu, H. R.: *The disulfiram-like activity of animal charcoal*. J. Pharmacol. exp. Ther. 1958:123:74—80.
- Eerola, R.: *The Effect of ethanol on the toxicity of hexobarbital, thiopental, morphine, atropine and scopolamine*. Ann. Med. exp. Fenn. 1961:39; Suppl. 3:1—70.
- Eerola, R. & Alha, A.: *Synergismus von Alkohol und Beruhigungsmitteln*. Dtsch. Z. gerichtl. Med. 1963:53:201—210; *Fatal poisoning with certain drug combinations*. J. forens. Sci. 1964:9:53—62.
- Eerola, R. & Venho, I. & Vartiainen, O. & Venho, E. V.: *Acute alcoholic poisoning and morphine*. Ann. Med. exp. Fenn. 1955:33:253—261.
- Goodman, L. S. & Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. 3. painos. The Macmillan Co. New York 1965.
- Hald, J. & Jacobsen, E.: *The Formation of acetaldehyde in the organism after ingestion of antabuse (tetraethylthiuramdisulphide) and alcohol*. Acta pharmacol. (Kbh.) 1948:4:305—310.
- Hald, J. & Jacobsen, E. & Larsen, V.: *The antabuse effect of some compounds related to antabuse and cyanamide*. Acta pharmacol. (Kbh.) 1952:8:329—337.
- Horwitz, D. & Loewenberg, W. & Engelman, K. & Sjoerdsma, A.: *Monoamine oxidase inhibitors, tyramine, and cheese*. J. Amer. med. Ass. 1964:188:1108—1110.
- Hughes, F. W. & Forney, R. B.: *Alcohol and caffeine in chronic discrimination tests in rats*. Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.) 1961:108:157—159.
- Kopmann, E. & Hughes, F. W.: *Potentiating effect of alcohol on tranquilizers and other central depressants*. A.M.A. Arch. gen. psychiat. 1959:1:7—11.
- Mardones, J.: *The alcohols*, 99—183 (Physiological pharmacology, vol. 1, toim. Root, W. S. & Hofmann, F. G., Academic Press, New York, 1963).
- Moeschlin, S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1964.
- Møller, K. O.: *Død fremkaldt med terapeutiske doser af morfin eller morfinskopolamin hos alkoholpåvirkede eller barbitursyre påvirkede personer*. Ugeskr. Laeg. 1952:114:1785—1793.
- Perman, E. S.: *Studies on the antabuse-alcohol reactions in rabbits*. Acta physiol. scand. 1962:55:Suppl. 190, 1—46.
- Sjöqvist, F.: *Psychotropic drugs. Interaction between monoamine oxidase inhibitors and other substances*. Proc. Roy. Soc. Med. 1965:58:967—978.
- Zückle, G. A. & McAtee, O. B. & King, P. & van Dyke, R.: *Meprobamate and small amounts of alcohol*. J. Amer. med. Ass. 1960:173:1823—1825.
- Östman, J. & Grönberg, A.: *Biverkningar vid oral diabetesbehandling med sulfonylurea*. Nord. Med. 1964:72:1388—1394.