

ALKOHOL IN ZDRAVILA

ALCOHOL AND MEDICINES

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

*Katedra za farmacevtsko kemijo,
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lucija.peterlin@ffa.uni-lj.si

ALI STE VEDELI?

- Pri sočasni uporabi alkoholnih pijač in zdravil lahko pride do štirih tipov farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij med etanolom in učinkovinami.
- Glede na pogostost pitja alkoholnih pijač, etanol lahko poveča ali zmanjša učinek številnih učinkovin.
- Starostniki (nad 65 let) so bolj dovzetni za neželene učinke interakcij med etanolom in učinkovinami.
- Glede na različne vrste zapletenih interakcij med etanolom in številnimi učinkovinami je težko priporočiti varno količino zaužitega alkohola ob sočasnem jemanju različnih zdravil.

1 UVOD

Pivske navade Slovencev so dobro poznane. Etanol je ena najbolj uporabljenih psihotropnih snovi na svetu in ima visok potencial za zlorabo. Slovenija je po porabi alkohola in zdravstvenih posledicah zaradi škodljive rabe alkohola nad povprečjem Evropske unije (EU). Po podatkih Svetovne

POVZETEK

Etanol je ena najbolj uporabljenih legalnih psihoaktivnih snovi z visokim potencialom za zlorabo. Pri hkratnem uživanju alkohola in zdravil lahko pride do medsebojnega delovanja (interakcij) med etanolom in učinkovinami. Starostniki pogosteje hkrati uživajo alkohol in zdravila, zato je tveganje za neželene učinke pri njih veliko. Pri hkratnem uživanju etanola in zdravil lahko pride do farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij. Pri farmakokinetičnih interakcijah etanol neposredno vpliva na normalno presnovo učinkovine in na njeno koncentracijo v krvi. Farmakodinamične interakcije pa se nanašajo predvsem na seštevanje zaviralnih učinkov etanola in učinkovin na osrednji živčni sistem, zato obstaja nevarnost prekomerne sedacije pri učinkovinah, ki zaviralno delujejo na osrednje živčevje. V realnosti so interakcije med etanolom in učinkovinami pogosto kompleksne, saj smo lahko hkrati izpostavljeni etanolu ter več učinkovinam in drugim snovem. V preglednem članku smo se osredotočili na predstavitev delovanja etanola na organizem ter na znanstveno razlago znanih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij med etanolom in učinkovinami.

KLJUČNE BESEDE:

alkohol, etanol, kombinacije, zdravila, interakcije

ABSTRACT

Ethanol is one of the most widely used legal psychoactive substances with high potential for abuse. Interactions between ethanol and drugs may occur with the concurrent use of ethanol and medicinal products. Elderly frequently use ethanol and prescription drugs concurrently, therefore the risk for side effects is higher. Concomitant use of ethanol and drugs may result in pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions. Pharmacokinetic interactions occur, when ethanol directly affects the normal metabolism of the drug and its concentration in the blood. Pharmacodynamic interactions are primarily the result of additive effects of ethanol and drugs on the central nervous system. Therefore, there is a risk of excessive sedation when using drugs that act depressive on the central nervous system. In reality, interactions between ethanol and drugs are often complex, as people may be ex-



posed to more than two psychotropic substances at the same time. In this review, we focused primarily on action of the ethanol on organism and on providing a better insight into the mechanisms underlying the known pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol.

KEY WORDS:

alcohol, ethanol, combinations, drugs, interactions

zdravstvene organizacije se Slovenija po skupni registrirani in neregistrirani porabi alkohola na prebivalca uvršča na peto mesto med državami članicami EU. Na vsakih 10 prebivalcev, 2 abstinerata, 7 jih uživa alkohol v mejah manj tveganega pitja alkohola in 1 uživa alkohol prekomerno. To pomeni, da 150.000 prebivalcev v Sloveniji prekomerno uživa etanol, moški trikrat bolj pogosto v primerjavi z ženskami. 47% prebivalcev se vsaj enkrat letno visoko tvegano opije (1).

Relativno manj tvegano pitje alkoholnih pijač pomeni ne več kot ena enota na dan (1 dcl 12% vina, 2.5 dcl 5% piva ali 0.3 dcl 40% žgane pijače) za zdrave odrasle ženske, ki niso noseče ali ne dojijo ter zdrave osebe starejše od 65 let, ter ne več kot 2 enoti na dan za zdrave moške ali ob eni pivski epizodi ne več kot 3 enote. Ena standardna enota je v Sloveniji (po zgledu Evrope) definirana kot količina alkoholne pijače, ki vsebuje približno 10 gramov čistega etanola (1).

Etanol je majhna vodotopna molekula z vreliščem pri 78 °C, je neioniziran pri fizioloških pogojih, zelo dobro prehaja biološke membrane vključno s krvno možgansko bariero ter se zanemarljivo malo veže na plazemske beljakovine. Kljub zelo enostavni kemijski strukturi, ima zelo kompleksno farmakokinetiko in farmakodinamiko. Ne glede na to, da obstaja zelo veliko znanstvenih člankov, ki pokrivajo različne aspekte delovanja etanola na človeški organizem, je o njegovem delovanju še vedno veliko neznanega.

2 TIPI INTERAKCIJ MED ETANOLOM IN UČINKOVINAMI

Pri **hkratnem uživanju alkohola in zdravil** lahko pride do medsebojnega delovanja (**interakcij**) med etanolom in učinkovinami (2). Pride lahko do farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij (Preglednica 1). Pri farmakoki-

netičnih interakcijah etanol vpliva na metabolizem učinkovin v jetrih ali obratno, medtem ko pri farmakodinamičnih interakcijah etanol ojača delovanje učinkovin, predvsem tistih, ki zaviralno delujejo na osrednji živčni sistem (CŽS) (3,4). Prav tako kot lahko etanol vpliva na metabolizem učinkovin, lahko tudi učinkovine vplivajo na metabolizem in posledično razpoložljivost etanola v krvi. To pomeni, da lahko uporaba zdravil zveča ali zmanjša koncentracijo etanola v krvi (Blood Alcohol Concentration, BAC) in s tem vpliva na učinke etanola na organizem. Učinki intoksikacije z etanolom na vedenje in motorične funkcije so zlahka opazni, medtem ko interakcije med etanolom in učinkovinami sprva niso opazne, ko pa se simptomi pojavijo, so lahko neželeni učinki hudi. Interakcije med etanolom in zdravili na recept naj bi bile razlog za kar 25% vseh obravnav zastrupitev v urgentnih ambulantah. To ni presenetljivo glede na dejstvo, kako razširjena sta uporaba alkoholnih pijač ter različnih zdravil na recept. Interakcije so pogosto kompleksne, saj so lahko osebe istočasno izpostavljene več kot samo dvema psihotropnima snovema (4).

Večina študij, ki proučujejo interakcije sočasne uporabe etanola in učinkovin, je osredotočenih na kronično pite večjih količin etanola. Manj je znanega o vplivih zmernega uživanja alkoholnih pijač na interakcije med etanolom in učinkovinami. Vrednotenje interakcij učinkovin z etanolom je zahtevno, saj se pri kronični uporabi etanola lahko kažejo znaki blage ciroze na jetrni metabolizem učinkovin in ne učinki samega etanola na metabolizem učinkovin. Študije farmakodinamičnih interakcij med etanolom in učinkovinami so omejene, zato so za boljše razumevanje klinične pomembnosti teh interakcij potrebne dodatne študije (4).

3 MEHANIZEM DELOVANJA ETANOLA NA ORGANIZEM

Etanol ima za tako enostavno in majhno molekulo kompleksno farmakologijo. Od odmerka odvisno zaviralno deluje na številne funkcije v **CŽS**. Klinični znaki so v razponu od blagega anksiolitičnega učinka, dezinhibicije vedenja, do sedacije in respiratorne depresije. Učinki so odvisni od odmerka in številnih drugih faktorjev (starost, dieta, kombinacije z drugimi učinkovinami, itd.). Etanol zavira prenos signala med živčnimi celicami in vpliva na številne ekscitatorne in inhibitorne prenašalne sisteme v možganih vključno z acetilholinskimi, GABA-A, serotoninскими, dopaminskimi in glutamatnimi receptorji. Pretežno ojača zaviralno delo-

Preglednica 1: Štirje tipi interakcij med etanolom in učinkovinami.

Table 1: Four types of interactions between ethanol and drugs.

Tip interakcije	Opis interakcije
Farmakokinetična interakcija	Etanol neposredno vpliva na normalen metabolizem učinkovine in na količino učinkovine v krvi. Pri <u>občasnem uživanju etanola</u> se lahko količina učinkovine v krvi prekomerno poveča zaradi počasnejšega izločanja iz telesa. Etanol lahko zavira metabolizem učinkovine, če oba tekmujeta za ista vezavna mesta na encimih. Ta tip interakcije lahko poveča koncentracijo učinkovine na mestu delovanja in poveča tveganje za neželene učinke predvsem pri občasni istočasni uporabi etanola in zdravil.
Farmakokinetična interakcija	Nasprotno, <u>kronično uživanje etanola</u> poveča aktivnosti metaboličnih encimov (indukcija), zato se učinkovine hitreje presnovijo in izločijo, njihova učinkovitost pa je zmanjšana. Učinki indukcije so lahko prisotni še daljši čas po prenehanju uporabe etanola.
Farmakokinetična interakcija	Predvsem pri kronični uporabi etanola, lahko pride do indukcije metaboličnih encimov (predvsem CYP2E1), ki v procesu metabolizma učinkovin tvorijo <u>reaktivne metabolite</u> , ki lahko poškodujejo jetra ali druge organe (primer je paracetamol).
Farmakodinamična interakcija	Druga vrsta interakcij se nanaša predvsem na <u>seštevanje učinkov etanola in učinkovin</u> . Pri tem tipu interakcij etanol spremeni učinek učinkovin, ne da bi se pri tem spremenila njihova koncentracija v krvi (običajno gre za aditivni učinek). Etanol lahko ojača zaviralno delovanje učinkovin na CŽS (opioidi, antipsihotiki, triciklični antidepresivi, antihistaminiki). Pri tem obstaja nevarnost prekomerne sedacije pri učinkovinah, ki zaviralno delujejo na osrednje živčevje.

vanje GABA nevronov ali pa zavira sproščanje ekscitatornih prenašalcev kot je glutamat v sinaptično špranjo. Njegovo delovanje je v mnogih pogledih podobno delovanju hlapnih anestetikov kot sta kloroform in eter, saj poveča neurejenost in fluidnost membran živčnih celic. Podobno kot benzodiazepini, čeprav manj specifično, ojača zaviralno delovanje GABA na GABA-A kloridnih ionskih kanalih, kar je razlog za aditivne učinke benzodiazepinov in etanola pri sočasni uporabi. To je tudi razlog, da se antagonist benzodiazepinov, flumazenil, uporablja za zdravljenje odvisnosti od alkohola (5,6,7).

Etanol vpliva tudi na **periferne organe** kot so kardiovaskularni sistem, pljuča, ledvica ter endokrini sistem. Učinki etanola na kardiovaskularni sistem so kompleksni. Blaga vazodilatacija koronarnih arterij se lahko pojavi v urah po zaužitju etanola, medtem ko je redna uporaba visokih odmerkov povezana s stalnim povečanjem sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Pri visokih odmerkih etanola pride do podaljšanja QT intervala. Ostali znaki so lahko tudi supraventrikularna tahiaritmija, atrijska fibrilacija in kardiomiopatija. To pomeni, da obstajajo potencialne **interakcije med etanolom in učinkovinami, ki vplivajo na prevodnost v srcu** kot so triciklični antidepresivi in blokatorji napetostno odvisnih natrijevih kanalov (5).

Etanol lahko povzroči smrt zaradi kombinacije respiratorne, možganske in kardiovaskularne depresije (običajno pri BAC > 0.4%, znani so tudi smrtni primeri pri BAC približno 0.2%, predvsem pri osebah z oslabiljeno kardio-respiratorno funkcijo ali pa v primeru aspiracije). **Kombiniranje etanola z ostalimi učinkovinami, ki zaviralno delujejo na CŽS**, kot so benzodiazepini, ostali hipnotiki, antidepresivi, antihistaminiki, antipsihotiki in opioidi, lahko povzroči povečano sedacijo in/ali respiratorno depresijo (Preglednica 4) (5).

Pri kronični uporabi etanola se poleg **farmakokinetične razvije tudi farmakodinamična toleranca** na učinke etanola. Farmakokinetična toleranca se kaže v zvečani sposobnosti izločanja etanola (hitrost se poveča iz povprečno 0.012-0.015% (BAC)/h na 0.02-0.03% (BAC)/h) zaradi indukcije mikrosomalnih etanolnih oksidacijskih sistemov (MEOS) ter izboljšane regeneracije NADH. Za vzdrževanje stalne koncentracije etanola v krvi (BAC) so zato potrebni višji odmerki etanola. Farmakodinamična toleranca se kaže v večjih odmerkih, ki so potrebni predvsem za vizualno prepoznavanje intoksikacije z etanolom. Simptomi **odtegnitvenega sindroma** pri osebah odvisnih od etanola vključujejo povečano anksioznost, razdražljivost, tremor, nespečnost, vročino, potenje, neorientiranost, halucinacije, konvulzije in delirij (5).

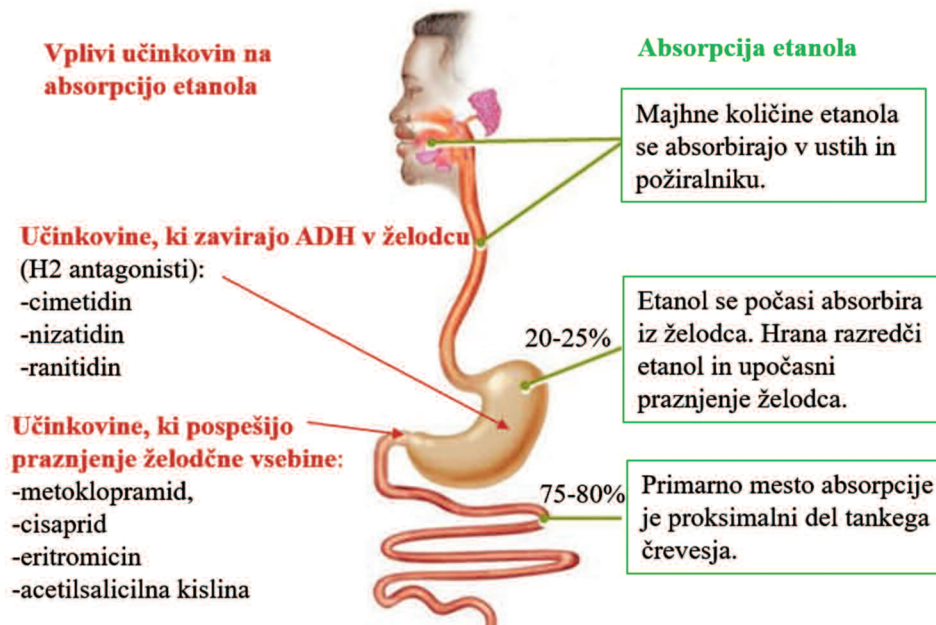


4 KAJ JE DOBRO VEDETI O FARMAKOKINETIKI ETANOLA

4.1 ABSORPCIJA

Etanol se absorbira iz različnih delov gastrointestinalnega trakta izključno s pasivno difuzijo (Slika 1). Koncentracijski gradient je najpomembnejša gonilna sila za absorpcijo etanola. Del peroralno zaužitega etanola se ne absorbira, ker se že v želodcu oksidira z alkoholno dehidrogenazo (ADH). Absorpcija etanola iz duodenuma je veliko hitrejša kot iz želodca, zato je **hitrost praznjenja želodca** pomemben dejavnik, ki vpliva na hitrost absorpcije peroralno zaužitega etanola (Slika 1). Pod optimalnimi pogoji se 80-90% zaužitega etanola absorbira v kri v eni uri po zaužitju (12, 13). Poleg hitrosti praznjenja želodca, **hitrost absorpcije etanola poveča** tudi uporaba etanola na prazen želodec

brez hrane in mešanic z glukozo ter prisotnost ogljikovega dioksida (peneča vina). Predpostavljajo, da sproščeni ogljikov dioksid poveča napetost želodca ter s tem njegovo hitrejše praznjenje. Hitrost in obseg absorpcije etanola se zmanjšata v prisotnosti **hrane** zaužite pred ali med uživanjem etanola, ker hrana upočasni praznjenje želodčne vsebine zaradi presnove. Pri uživanju alkoholnih pijač skupaj s hrano, je hitrost s katero pride etanol do duodenuma, torej do primarnega mesta absorpcije, zmanjšana v primerjavi z zaužitjem alkoholnih pijač na prazen želodec. Posledično so koncentracije etanola v portalni veni manjše, kar zmanjša možnost nasičenja metaboličnih encimov v jetrih. To omogoča učinkovitejši metabolizem prvega prehoda skozi jetra in nižje koncentracijah etanola v krvi. Maksimalne plazemske koncentracije etanola (C_{max}) se lahko prepolovijo ob standardnem obroku. Ta učinek je odvisen tudi od tipa hrane. Hrana bogata z ogljikovimi hidrati ima večji učinek kot hrana bogata z maščobami. Na prazen želodec se maksimalne



Slika 1: Mesta absorpcije etanola iz prebavnega trakta ter vpliv učinkovin na absorpcijo etanola.

Figure 1: Sites of ethanol metabolism in the gastrointestinal tract and influence of drugs on ethanol absorption.

plazemske koncentracije etanola v krvi dosežejo pol ure po zaužitju, prisotna hrana pa lahko podaljša čas nastopa maksimalnih plazemskih koncentracij etanola (t_{max}) za 2-6 ur (5, 12, 13).

Prav tako **uživanje visokih odmerkov etanola v relativno kratkem času** (več kot 4 enote v eni uri) zakasni t_{max} . Hitrost absorpcije je omejena in zato je potreben daljši čas, da se absorbira vsa zaužita količina etanola. Biološka uporabnost etanola (manj kot 4 enote v eni uri) je približno 80%, to pomeni, da 80% zaužitega etanola doseže krvni obtok. Biološka uporabnost se zveča z zvečano količino zaužitega etanola in doseže skoraj 100% pri visokih odmerkih, saj je pri visoki odmerkih etanola predsistemiški metabolizem zanemarljiv.

Učinkovine, ki povečajo hitrost absorpcije etanola iz prebavnega trakta so prikazane na sliki 1. Učinkovine, ki povečajo hitrost praznjenja želodca (metoklopramid, cisaprid, acetilsalicilna kislina in eritromicin), lahko zmerno povečajo koncentracijo etanola v krvi. Potrebno je opozoriti paciente na možne ojačane učinke etanola pri sočasni uporabi s temi učinkovinami. Antagonisti H₂ receptorjev (cimetidin, cisaprid, ranitidin) zavirajo ADH v želodcu in na ta način zmanjšajo predsistemiški metabolizem etanola ter povečajo hitrost praznjenja želodčne vsebine. To vodi v višje koncentracije etanola v krvi kot bi pričakovali glede na odmerke etanola (12, 13, 14).

4.2 PORAZDELITEV ETANOLA

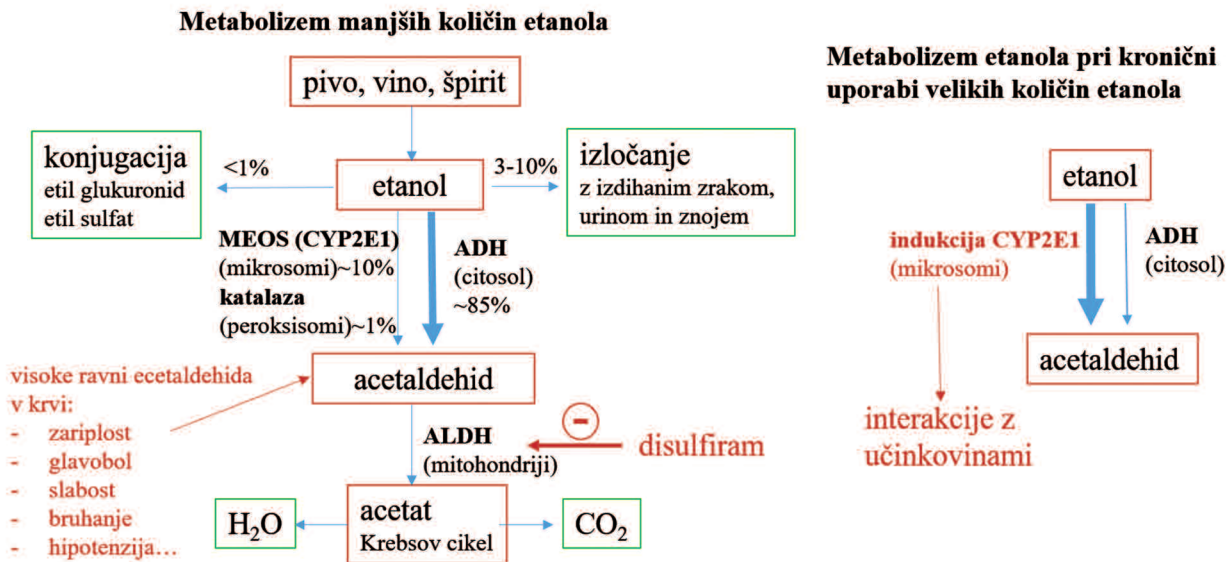
Etanol se v telesu hitro porazdeli v telesne tekočine (0.5-0.7 L/kg) in se ne veže na plazemske beljakovine. Porazdelitev je odvisna od hitrosti pitja, vnosa hrane, spola, telesne mase in količine vode v telesu. Etanol se iz krvi porazdeli v vse tkiva in tekočine glede na njihovo vsebnost vode. Porazdeli se v tkiva z večjo vsebnostjo vode in prekrvavitvijo (možgani, skeletne mišice). **Ženske** imajo v povprečju v primerjavi z moškimi višje plazemske koncentracije etanola (manjši volumen porazdelitve etanola), zaradi običajno manjše telesne teže, manjšega volumna krvi, večje vsebnosti maščobnega tkiva (26%, moški imajo 18% maščobnega tkiva) ter manjšega predsistemiškega metabolizma z želodčnimi ADH. Prav tako imajo **starostniki** v povprečju večjo vsebnost maščobnega tkiva kot mladi odrasli ljudje. To pomeni, da je porazdelitev etanola v telesu odvisna od spola in starosti. Potencialne višje koncentracije etanola v krvi pri ženskah in starostnikih lahko povečajo tveganje za interakcije med etanolom in učinkovinami (5, 10-12).

4.3 METABOLIZEM IN IZLOČANJE ETANOLA

Etanol se večinoma metabolizem v jetrih in sledi kinetiki ničelnega reda. Pri občasnih uživalcih etanola je povprečna hitrost izločanja etanola med 8-12 mL absolutnega etanola/h ali 0.015% (BAC)/h. Metabolizem etanola se zasiti pri koncentraciji etanola v krvi nad 20 mg/100 mL (ali 0.02% (BAC) oz. dveh enotah pijače) in nad to koncentracijo je hitrost metabolizma neodvisna od koncentracije etanola v krvi. Pri mnogih posameznikih je ničelni red izločanja etanola v območju med 10-20 mg/100 mL/h (ali eno pivo na uro). Pri alkoholikih je običajno hitrost izločanja večja (do 25-30 mg/100 mL/h), zaradi indukcije metaboličnih encimov (12, 15).

Manj kot 10% etanola se izloča v nespremenjeni obliki z urinom, izdihanim zrakom (2000:1) ter znojenjem. Preostalih približno 85% se metabolizira v jetrih z oksidacijo z **alkohol dehidrogenazo** (ADH), ki pretvarja etanol v acetaldehid, ki se nato pri fizioloških pogojih metabolizira z **aldehid dehidrogenazo** (ALDH) v acetat (Slika 2). ADH predstavlja veliko družino cink vsebujočih citosolnih encimov, ki se nahajajo pretežno v jetrih in se hitro zasitijo. Tako ADH kot ALDH vsebujeta kofaktor nikotinamid adenin dinukleotid (NAD), ki mora biti za normalno delovanje obeh encimov prisoten v zadostnih količinah. Etanol se lahko oksidira tudi s **katalazo**, katere kofaktor je vodikov peroksid, ki pa se nahaja v tako nizkih koncentracijah, da k metabolizmu etanola ne prispeva pomembno (10-13, 15). Etanol se oksidira tudi s **citokromom CYP2E1**, ki je inducibilen še zlasti pri redni uporabi visokih odmerkov etanola (alkoholiki). Predvidevajo, da je prispevek metabolizma s CYP2E1 pri nižjih koncentracijah etanola v krvi 10-20%. V primeru, da so koncentracije etanola višje od 0.08% (BAC), se prispevek CYP2E1 k metabolizmu etanola zviša nad 50%. Če pride do indukcije mikrosomalnih encimov, npr. pri kroničnih uporabnikih v primerjavi z občasnimi uživalci etanola, ta sistem pomembno vpliva na metabolizem etanola in učinkovin (interakcije etanol-účinkovine). Alkoholiki izločajo etanol z večjo hitrostjo kot občasni uživalci etanola (0.030% (BAC)/h v primerjavi z 0.015% (BAC)/h), vendar obstajajo tudi alkoholiki, ki imajo enako hitrost izločanja kot občasni uživalci alkoholnih pijač. Nekateri posamezniki, imajo za 40% povečano sposobnost metabolizma etanola tudi po eni enoti alkoholne pijače, kar pri teh ljudeh predstavlja zaščitni faktor pred razvojem znakov alkoholizma (5, 12).

Etanol lahko vpliva na metabolizem učinkovin (farmakokinetične interakcije). Pri občasnem uživanju etanola se lahko količina učinkovine v krvi prekomerno poveča za-



Slika 2: Levo: oksidativne in neoksidativne poti metabolizma manjših količin zaužitega etanola in mesto delovanja disulfirama; Desno: metabolizem etanola pri kronični uporabi večjih količin etanola ter indukcija CYP2E1 (12-15).

Figure 2: Left: oxidative and nonoxidative metabolic pathways of low ethanol doses and site of disulfiram action. Right: metabolism of ethanol at chronic use of high ethanol doses and induction of CYP2E1 (12-15).

radi počasnejšega metabolizma učinkovine, zato se lahko poveča nevarnost pojava škodljivih neželenih učinkov zdravila. Pri **kroničnem uživanju visokih odmerkov etanola** (alkoholiki) se zaradi indukcije predvsem CYP2E1 poveča metabolizem nekaterih učinkovin, lahko pa se učinkovine metabolizirajo v reaktivne metabolite, kar se kaže v povečani toksičnosti določenih učinkovin pri alkoholikih (npr. paracetamol) (Slika 2).

5 PREGLED NAJPOGOSTEJŠIH INTERAKCIJ MED ETANOLOM IN UČINKOVINAMI

5.1 ZAVIRALCI ALDH

Disulfiram je zaviralec ALDH, ki presnavlja acetaldehid v acetat, kar vodi do povečanih koncentracij acetaldehida v krvi in tkivih (Slika 2) (16). Disulfiram lahko poveča koncentracije **acetaldehida** v krvi za 5-10 krat v primerjavi s presnovo enake količine etanola brez souporabe disulfirama. Pet do deset minut po zaužitju etanola oseba občuti simptome podobne 'hudemu mačku', ki lahko trajajo od pol ure pa do nekaj ur. Zaradi zaviranja ALDH pride do toksičnih

koncentracij acetaldehida v krvi, kar povzroči izredno neprijetno reakcijo, zariplost, oteženo dihanje, kljuvajoč glavobol, mrznenje udov, slabost, bruhanje, motnje vida, zmedenost, pogostoma nastopijo tudi motnje krvnega obtoka, tahikardija in neprijetni občutki. Zaradi navedenih učinkov se disulfiram porablja za zdravljenje kroničnega alkoholizma. Disulfirama ne smemo zaužiti do 12 ur po zadnjem uživanju alkohola in učinki izzvenijo šele po približno dveh tednih. Številne učinkovine pri sočasni uporabi z etanolom povzročijo **disulfiramu podobno reakcijo** (disulfiramska reakcija). Pri teh kombinacijah je potrebno spremljati znake disulfiramske reakcije (Preglednica 3) (17, 18).

Zanimiva je ugotovitev, da pri nekaterih učinkovinah, ki povzročajo disulfiramsko reakcijo, mehanizem le-te ni vedno zaviranje encima ALDH. V *in vivo* študiji na podganah so ugotovili, da kloramfenikol in furazolidon zavirata ALDH, metronidazol ter kvinakrin pa ne, ter prav tako ne povečata koncentracije acetaldehida v krvi po aplikaciji etanola. Vse te učinkovine tudi zvišajo nivoje serotonina v možganih. Po teh ugotovitvah metronidazol ter kvinakrin ne povzročata tipične disulfiramske reakcije, ker ne zavirata ALDH v jetrih, niti ne zvišata koncentracije acetaldehida v krvi. Disulfiramska reakcija, ki jo povzročajo te učinkovine, ne glede na to ali zavirajo ALDH ali ne, je verjetno posledica 'serotoninskega sindroma' (17, 19).

Preglednica 3: Učinkovine, ki povzročajo disulfiram podobno reakcijo (4, 8, 17).

Table 3: Drugs that cause ethanol intolerance or disulfiram-related reaction (4, 8, 17).

Skupine učinkovin	Predstavniki učinkovin
protibakterijske učinkovine	metronidazol (tudi vaginalni pripravki interagirajo z etanolom, izogibanje etanolu med terapijo in še en dan po zaključku terapije), tinidazol (strukturno podoben metronidazolu, izogibanje etanolu med terapijo in še tri dni po koncu terapije).
	sulfonamidi: trimetoprim-sulfametoksazol
	nekateri cefalosporini: cefamandol, cefoperazon, cefmenoksim, cefotetan, moksalaktam ; vsi imajo v strukturi metiltetrazololno skupino. Priporoča se izogibanje etanolu ob jemanju teh cefalosporinov in še 2-3 dni po koncu terapije.
	nitrofurantoin
	kloramfenikol
	furazolidon
antimalariki	kvina krin
peroralni antidiabetiki	klorpropamid, gliburid, tolazamid in tolbutamid (sulfonilsečnine tekmujejo z acetaldehidom za vezavna mesta na ALDH).
protiglivne učinkovine	griseofulvin in ketokonazol
zdravila za srce in ožilje	nitroglicer in (aditivni učinki na vazodilatacijo, hipotenzija), izosorbidi je v dinitrat
NSAID	fenilbutazon
protitumorne učinkovine	prokarbazin

5.2 FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE MED ETANOLOM IN UČINKOVINAMI, KI DELUJEJO NA ČŽS

Preglednica 4: Farmakodinamične interakcije med etanolom in učinkovinami, ki delujejo na ČŽS (3, 4, 5, 8, 9).

Table 4: Pharmacodynamics interactions between ethanol and drugs acting on central nervous system (3, 4, 5, 8, 9).

Učinkovine	Klinično pomembne interakcije z etanolom*
antihistaminiki (difenhidramin, klorfeniramin, itd.)	Etanol ojača zaviralne učinke antihistaminikov na ČŽS (vrto glavica, sedacija, zmanjšane motorične sposobnosti). Ta tip interakcije je bolj značilen za starostnike.
barbiturati (fenobarbital, pentobarbital, itd.)	Etanol ojača sedativne in hipnotične učinke barbituratov na ČŽS. Kronična uporaba etanola poveča metabolizem barbituratov s CYP450, medtem ko pri akutni intoksikaciji pride do zmanjšane g metabolizma barbituratov (farmakokinetične interakcije).
benzodiazepini (alprazolam, klonazepam, lorazepam, diazepam, itd.)	Etanol ojača zaviralno delovanje benzodiazepinov na ČŽS, poveča vrto glavico, sedacijo in zmanjša motorične sposobnosti. Na splošno imajo benzodiazepini pri terapevtskih odmerkih (diazepam v koncentracijah med 0.1-0.7 mg/L v krvi) malo učinka na smrtno odmerke etanola v krvi. Benzodiazepini lahko znižajo smrtno odmerke etanola pri višjih odmerkih od terapevtskih. Pacienti z jetrno okvaro presnavljajo benzodiazepine počasneje kot ljudje z normalno jetrno funkcijo. Etanol lahko poveča absorpcijo diazepama in zmanjša njegov metabolizem v jetrih. Majhne količine alkoholnih pijač (enota na dan) še zlasti, če se uživajo skupaj s hrano, ne prispevajo bistveno k aditivnim učinkom na ČŽS, razen če se zahteva pozornost (vožnja, upravljanje s stroji). Nekateri benzodiazepini (flurazepam, klonazepam), ki se uporabljajo zvečer in ponoči za sedacijo, so naslednje jutro še vedno prisotni v koncentracijah, ki lahko povzročajo interakcije z etanolom. Velja previdnost pri kombiniranju etanola in benzodiazepinov z ostalimi zdravili za zdravljenje duševnih motenj.



mišični relaksanti (karisoprodol, ciklobenzaprin)	Aditivni zaviralni učinki na CŽS (vrtočlavlava, zmedenost, oslabiljenost, težave pri presoji in mišljenju). Etanol oslabi fizične sposobnosti (upravljanje motornih vozil) in poveča sedacijo. Karisoprodol se metabolizira v meprobamat in v kombinaciji z etanolom povzroči opioidom podobne učinke ugodja, kar je lahko razlog za zlorabo te učinkovine.
opioidi (morfin, hidromorfon, fentanil, propoksifen, oksimorfon, meperidin)	Etanol ojača zaviralno delovanje opioidov na CŽS (vrtočlavlava, sedacija, zmanjšane motorične sposobnosti, depresija dihanja). Etanol in opioidi lahko povečajo tveganje za respiratorno depresijo, komo in smrt še zlasti pri visokih odmerkih opioidov. Posebna previdnost velja pri uporabi formulacij s podaljšanim sproščanjem (hidromorfon, morfin, oksimorfon), saj pri kombiniranju z etanolom lahko pride do hitre sprostitve učinkovine in do prekomernih koncentracij opioidov v krvi. Kombinacije z etanolom povzročajo sedacijo, ki poslabša reakcijski čas in sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Etanol poveča biološko uporabnost propoksifena, zaradi zmanjšane predsystemskega metabolizma (farmakokinetična interakcija). Pri terapiji z opioidi se pitje alkoholnih pijač odsvetuje.
opioid (metadon)	Prekomerna sedacija CŽS in motene psihomotorične sposobnosti. Znani primeri smrti zaradi respiratorne depresije. Akutna uporaba etanola lahko upočasni metabolizem metadona in poveča tveganje za neželene učinke metadona (farmakokinetična interakcija). Zaradi zelo dolge biološke razpolovne dobe metadona, je tveganje za nenamerne zastrupitve (prekomerne odmerke) ter za interakcije večje. Pri terapiji z metadonom se priporoča izogibanje uživanja etanola.
pomirjevala, uspavala (meprobamat, zolpidem, kloral hidrat, itd.)	Etanol ojača zaviralne učinke kot so zaspanost, dezorientiranost, zmedenost in zmanjša psihomotorične sposobnosti. Akutna intoksikacija z etanolom zavira metabolizem meprobamata, medtem ko pri kronični uporabi pride do indukcije jetrnih encimov in povečanega metabolizma. Priporoča se omejevanje sočasne uporabe alkoholnih pijač.
triciklični antidepresivi (amitriptilin, itd.)	Etanol poveča tveganje za sedacijo, vrtočlavlavo, zmedenost, težave pri koncentraciji in nenaden padec krvnega tlaka, motene psihomotorične sposobnosti, če oseba na hitro vstane (ortostatska hipotenzija). Akutna intoksikacija z etanolom lahko zavira predsystemskega metabolizem tricikličnih antidepresivov, medtem ko lahko kronična uporaba velikih količin etanola stimulira jetrni metabolizem tricikličnih antidepresivov (farmakokinetične interakcije). Paciente je potrebno opozoriti na povečano depresijo CŽS, še zlasti v prvem tednu terapije. Amitriptilin in doksepin sta v kombinacijah z etanolom bolj sedativna.
antiepileptiki	Kombinacije z etanolom povzročajo zaspanost, vrtočlavlavo, težave pri koncentraciji in tveganje za epileptične napade.
antipsihotiki (fenotiazini: klorpromazin, flufenazin, proklorperazin)	Etanol povzroča aditivne zaviralne učinke na CŽS (poveča sedacijo, povzroča respiratorno depresijo, slabšo presajo, hipotenzijo, motene psihomotorične sposobnosti, poveča tveganje za padce in poškodbe). Povečano tveganje za ekstrapiramidalne simptome. Med terapijo se priporoča izogibanje etanolu in opozorilo pacientom na tveganje depresije CŽS ter slabše psihomotorične sposobnosti.
atipični antipsihotiki (kvetiapin, olanzapin, risperidon, itd.)	Povečana depresija CŽS in motene psihomotorične sposobnosti. Pri kombiniranju etanola in olanzapina lahko pride do ortostatske hipotenzije. Med terapijo se priporoča izogibanje prekomernemu pitju alkoholnih pijač (ne več kot ena ali dve enoti na dan).

* V tabeli so predstavljene večinoma farmakodinamične interakcije učinkovin z delovanjem na CŽS. V primerih, kjer gre tudi za farmakokinetične interakcije teh učinkovin je to navedeno v oklepaju.

5.3 OSTALE POGOSTE INTERAKCIJE MED ETANOLOM IN UČINKOVINAMI

Preglednica 5: Ostale pogoste interakcije med etanolom in učinkovinami vključno z nasveti in priporočili za souporabo etanola (4, 8).

Table 5: Common ethanol-drugs interactions including precautions and recommendations for ethanol consumption (4, 8).

Učinkovine	Učinki in mehanizmi ter nasveti in priporočila
neopioidni analgetiki	
acetilsalicilna kislina, NSAID (ibuprofen, itd.)	Poškodbe mukozne bariere v želodcu (aditivni ali sinergistični učinek). Opozoriti bolnike na povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve pri kombinacijah z etanolom, še zlasti, če se jemljejo na prazen želodec. Ne priporoča se jemanja acetilsalicilne kisline 8-10 h po obsežnem uživanju alkoholnih pijač.
paracetamol	Alkoholiki so bolj občutljivi na s paracetamolom inducirano hepatotoksičnost. Opozoriti kronične uživalce etanola ali se izogibati jemanju večjih odmerkov paracetamola daljši čas (ne preseči 4 g/dan). Akutna intoksikacija z etanolom lahko zmanjša tvorbo toksičnih reaktivnih metabolitov pri sočasni uporabi paracetamola.
antidepresivi (glej tudi preglednico 2)	
duloksetin	Duloksetin lahko povzroči hepatotoksičnost, kombinacija z etanolom pa tveganje za hepatotoksičnost poveča. Opozoriti bolnike na povečano tveganje za hepatotoksičnost.
zaviralci MAO(fenelzin, izokarboksazid, tranilcipromin)	Huda hipotenzija v kombinaciji s pijačami, ki vsebujejo tiramin. Nekatere pijače vsebujejo tiramin (nekatera rdeča vina, piva), katerega metabolizem je v prisotnosti zaviralcev MAO zmanjšan. Izogibanje etanolu oz. naj se raje uporabljajo pijače z nizko vsebnostjo tiramina (bela vina, vodka). Učinki neselektivnih zaviralcev MAO so lahko prisotni še dva tedna po prenehanju uporabe.
antidiabetiki (glej tudi preglednici 3 in 6)	
sulfonilsečnine	Pri klorpropamidu in teoretično tudi pri ostalih sulfonilsečninah se pojavi disulfiramska reakcija. Opozorilo pacientom naj ne uživajo etanola skupaj s sulfonilsečninami, če pride do zariplosti ali glavobola. Akutna intoksikacija z etanolom pri souporabi antidiabetikov lahko povzroči hudo hipoglikemijo. Izogibanje enkratnemu uživanju visokih količin etanola, da se prepreči hipoglikemija. Spremljanje hipoglikemije ob uživanju alkoholnih pijač. Etanol lahko podaljša učinek glipizida na raven glukoze v krvi, zaradi zapoznele absorpcije in izločanja. Kronična uporaba etanola lahko zmanjša biološko razpolovno dobo tolbutamida (zvečan metabolizem, zmanjšana absorpcija).
inzulin	Ojačano delovanje insulina na znižanje glukoze v krvi. Povečano sproščanje insulina po obremenitvi z glukozo ter zaviranje glukoneogeneze. Omejitev uporabe alkoholnih pijač, še zlasti na prazen želodec. Spremljanje hipoglikemije pri kombinaciji z etanolom.
metformin	Teoretično tveganje za laktacidozo. Etanol ojača učinke metformina na metabolizem laktata. Omejevanje pitja alkoholnih pijač. Spremljanje znakov laktacidoze pri kombinaciji z etanolom.
antihipertenzivi	
blokatorji α_1 adrenergičnih receptorjev (prazosin)	Hipotenzija, še zlasti pri Azijcih; Azijci so bolj občutljivi, ker je pri njih večja verjetnost za pomanjkanje ALDH (akumulacija acetaldehida). Podobni učinki se teoretično lahko pojavijo tudi pri ostalih učinkovinah tega razreda. Omejevanje ali izogibanje etanolu, še zlasti pri pacientih, ki so zaripli po uživanju alkoholnih pijač.
verapamil	Poveča koncentracijo etanola in podaljša intoksikacijo. Zavira metabolizem etanola. Opozoriti paciente na možne ojačane učinke etanola pri kombiniranju z verapamilom.



protibakterijske učinkovine (glej tudi preglednici 4 in 6)	
doksiciklin	Pri kronični uporabi etanola lahko pride do zmanjšanih koncentracij doksiciklina v plazmi. Lahko pride do indukcije jetrnih encimov in zvečanega metabolizma doksiciklina. Preveriti smotnost uporabe doksiciklina pri alkoholikih ali povečanje odmerka doksiciklina.
izoniazid	Pri alkoholikih je večje tveganje za hepatotoksičnost. Izogibanje etanolu ter spremljanje alkoholikov.
imunosupresivi	
metotreksat	Povečano tveganje za z metotreksatom inducirano hepatotoksičnost. Omejevanje stalne uporabe etanola ter prekomernega pitja alkoholnih pijač. Pri prekomernem pitju alkoholnih pijač se ne priporoča terapija z metotreksatom.
takrolimus, pimekrolimus	Rdečica obraza, zariplost. Opozoriti paciente na povečano tveganje za rdečico obraza pri sočasni uporabi etanola. Če se pojavi rdečica, se priporoča opustitev uživanja alkoholnih pijač.
ostale učinkovine	
propofol	Pri alkoholikih se lahko potrební višji odmerki. Pazljivost pri alkoholikih, ki lahko potrebujejo višje odmerke.
varfarin	Ojačani antikoagulacijski učinki pri akutni intoksikaciji, zaradi zmanjšanega metabolizma varfarina. Občasno uživanje manjših količin etanola verjetno nima vpliva na antikoagulacijsko delovanje varfarina. Pri kroničnih uporabnikih etanola zmanjšan antikoagulacijski učinek varfarina (indukcija jetrnih encimov). Spremljanje pacientov, ki uživajo več kot 3 enote alkoholnih pijač na dan ali če pride do znatnih sprememb uživanja alkoholnih pijač. Opozoriti paciente na večje tveganje za padce pri uporabi etanola in posledično tveganje za krvavitve.

6 TVEGANJE ZA INTERAKCIJE MED ETANOLOM IN UČINKOVINAMI PRI STAROSTNIKIH

Dosedanje raziskave kažejo, da je tvegano ali škodljivo uživanje alkohola med **starostniki** (nad 65 let) prisotno v obsegu med 5 in 23% te populacije, odvisno od regije v Sloveniji. Poleg tega je med starostniki povečana uporaba zdravil na recept. Poleg dejstva, da mnoge učinkovine tvorijo interakcije z etanolom, je starajoče telo bolj dovzetno za neželene učinke interakcij med etanolom in učinkovinami. Nekatere interakcije so starostno pogojene zaradi sprememb v absorpciji, porazdelitvi, metabolizmu in izločanju učinkovin (19).

Na Finskem so ugotovili, da je sočasna uporaba etanola in učinkovin pogosta praksa pri starostnikih (21). Med tveganimi in zmernimi uživalci etanola jih sočasno uživa zdravila 42% oz. 35%, kar lahko vodi do potencialnih interakcij (Preglednica 6). Ena od pomanjkljivosti študije je, da je zelo težko ugotoviti ali so bile učinkovine in etanol uporabljeni sočasno. Skoraj polovica starostnikov, ki jemljejo

učinkovine z delovanjem na osrednji živčni sistem, uživa etanol. Pomembno je, da zdravniki in farmacevti ugotovijo, kakšen je status uživanja etanola posameznega pacienta ter ga opozorijo na potencialne neželene učinke, zaradi interakcij med etanolom in učinkovinami. Pomembno je tudi, da starostniki razumejo potencialna tveganja uporabe različnih kombinacij učinkovin z etanolom ter se izognejo težavam povezanimi z nevarno uporabo kombinacij (20, 21, 22).

7 ZAKLJUČEK

Glede na različne vrste zapletenih interakcij med alkoholom in številnimi zdravili je težko priporočiti količino zaužitega alkohola, za katero bi lahko še rekli, da je varna v primeru sočasnega jemanja zdravil. Na splošno bi bilo priporočljivo, da se vsak pacient, ki jemlje kakršno koli zdravilo, posvetuje s farmacevtom ali zdravnikom, če lahko poleg zdra-

Preglednica 6: Najpogostejše interakcije med učinkovinami in etanolom med starostniki (20, 21).

Table 6: The most common interactions between ethanol and drugs in elderly people (20, 21).

Učinkovine	Opis interakcije z etanolom
učinkovine z zaviralnim delovanjem na CŽS	Večje tveganje za padce in poškodbe, zaradi zmanjšane zavedanja in ravnotežja.
varfarin (antikoagulant)	Glej preglednico 5.
metformin (za zdravljenje tipa 2 sladkorne bolezni)	Predvsem pri alkoholikih poveča tveganje za laktacidozo, ki je lahko življenjsko ogrožajoče stanje. Tveganje za laktacidozo je pri uporabi samega metformina majhno (0.0001%), ob sočasni uporabi etanola pa se tveganje signifikantno zveča. Pazljivost je potrebna tudi pri enkratnem uživanju večjih količin etanola, kjer so pacienti bolj občutljivi za hipoglikemične učinke peroralnih antidiabetikov. Kljub temu, da občasno uživanje etanola verjetno ne bo imelo negativnih učinkov, je potrebno biti pozoren na tveganje, ki ga prinaša sočasna uporaba. Vsak, ki jemlje metformin, se mora posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom o sočasni uporabi etanola.

vila uživa tudi alkoholne pijače in v kakšni količini. Idealno pa bi bilo, če bi se v tistem času, ko pacient jemlje zdravila, odpovedali vsakršnemu uživanju alkohola. Le tako bo uporaba zdravil varna in učinkovita.

8 LITERATURNI VIRI

- Nacionalni Inštitut za Javno Zdravje. Uporaba tobaka, alkohola in prepovedanih drog med prebivalci Slovenije ter neenakosti in kombinacije te uporabe. 2015; <http://www.nijz.si>. Dostop: 12.4.2018.
- Charles S, Lieber MD. Alcohol Alert. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism No. 27 PH 355, January 1995; <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa27.htm>. Dostop: 12.4.2018.
- Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and Medication Interactions. *Alcohol Res Health*. 1999; 23(1): 40-50.
- Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions with Ethanol (Alcohol). *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53(12): 1115-1136.
- Drummer OH. Ethanol. In: Drummer OH, Odell M. *The forensic pharmacology of drugs of abuse*; Oxford University Press, Inc., 2001: 273-313.
- Hernandez-Avila CA, Kranzler HR. Alcohol Use Disorder. In: Ruiz P, Strain E. *Substance Abuse*; Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 138-160.
- Wallner M, Olsen RW. Physiology and pharmacology of alcohol: the imidazobenzodiazepine alcohol antagonist site on subtypes of GABA-A receptors as an opportunity for drug development? *Br J Pharmacol*. 2008; 154(2): 288-298.
- Alcohol-related Drug Interactions. *Pharmacist's letter/Prescriber's letter*. 2008; 24(1): 240106.
- Adelaide DM. The interaction between alcohol and drugs. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 2004; 226: 1-4.
- Matsumoto H, Fukui Y. *Pharmacokinetics of ethanol: a review of the methodology*. *Addict Biol*. 2002; 7(1): 5-14.
- Holford NHG. *Clinical Pharmacokinetics of Ethanol*. *Clin Pharmacokinet*. 1987; 13(5): 273-292.
- Fraser AG. *Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs*. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 33(2):79-90.
- Kent W. *The Pharmacokinetics of Alcohol in Healthy Adults*. *WebmedCentral PHARMACOLOGY*. 2012; 3(5):WMC003291.
- Lennernas H. Ethanol-Drug Absorption Interaction: Potential for a Significant Effect on the Plasma Pharmacokinetics of Ethanol Vulnerable Formulations. *Mol Pharmaceutics*. 2009; 6(5): 1429-1440.
- Jones AW. Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework. *Forensic Sci Int*. 2010; 200 (1-3): 1-20.
- Mutschler J, Grosshans M, Soyka M, Rösner S. *Current Findings and Mechanisms of Action of Disulfiram in the Treatment of Alcohol Dependence*. 2016; 49(4):137-41.
- Karamanakos PN, Pappas P, Boumba VA, Thomas C, Malamas M, Vougiouklakis T, Marselos M. *Pharmaceutical agents known to produce disulfiram-like reaction: effects on hepatic ethanol metabolism and brain monoamines*. *Int J Toxicol*. 2007; 26(5): 423-432.
- Visapää JP, Tillonen JS, Kaihovaara PS, Salaspuro MP. *Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol*. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(6):971-974.
- Kobentar R, Kusić Z. Uživanje alkohola med starostniki v domačem okolju: rezultati presejalnega testa SMAST-G (Alcohol consumption among the elderly living at home: results of the SMAST-G screening test). *Obzornik zdravstvene nege*. 2017; 51(2):134-142.
- Huizen J. *Can you drink alcohol while taking metformin?* *Medical News Today*. 2017; <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317311.php>. Dostop: 12.4.2018.
- Immonen S, Valvanne J, Pitkälä KH. *The prevalence of potential alcohol-drug interactions in older adults*. *Scand J Prim Health Care*. 2013; 31(2): 73-78.
- Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn JA. *The patterns of drug and alcohol use and associated problems over 30 years in 397 men*. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014; 38(1):227-234.