

Interakcija med alkoholom in zdravili



Prirejeno po publikaciji Alcohol Alert, Nacionalnega inštituta Alcohol Abuse and Alcoholism No. 27 PH 355 Januar 1995

Prevod in priredba: Janja Šešok, Sabina Sedlak, Silva Pečar-Čad

Medsebojno delovanje zdravil in alkohola lahko poveča tveganje za bolezen, poškodbo ali smrt.

Kako pogosto je medsebojno delovanje zdravil in alkohola?

V Sloveniji je na voljo približno 2000 zdravil, od tega se jih 150 izdaja v lekarnah in specializiranih prodajalnah brez recepta, za 170 zdravil pa velja, da se lahko izdajo brez ali na recept samo v lekarnah (1).

Po podatkih raziskave SJM je bilo leta 1999 v Sloveniji 5-odstotkov in leta 2001 4-odstotki polnoletnih oseb abstinentov. Približno 8%-odstotkov polnoletnih oseb je bilo v letu raziskave odvisnih od alkohola (2,3).



Zaradi razširjene uporabe alkohola lahko pogosto prihaja do sočasnega uživanja alkohola in zdravil. Predvsem starejši pogosteje sočasno uživajo zdravila in alkohol, zato je verjetnost, da bo pri njih prišlo do škodljivih posledic, velika. Čeprav starejši (osebe stare 65 let in več), predstavljajo le 15,5-odstotka populacije, jim je bilo leta 2005 v Sloveniji izdano 39,2% vseh receptov (4). Pri

starejših osebah so stranski učinki delovanja zdravil pogostejši kot pri mlajših in s starostjo se lahko teža stranskih učinkov povečuje (5). 10% oseb, starih 60 let in več, in 40% oseb, ki živi v domovih za starejše občane, tvegano ali škodljivo uživa alkohol (6).

Medsebojno delovanje alkohola in zdravil

Da bi zdravilo lahko učinkovalo, mora s krvjo potovati do mesta delovanja, kjer povzroči določene spremembe v organu ali tkivu. Učinek zdravila se v procesu razgradnje zaradi delovanja encimov zmanjšuje in končno odstrani iz telesa. Tudi alkohol se obnaša na podoben način. Po krvi potuje do vseh organov, v možganih povzroča zastrupitev. Večina se ga razgradi v jetrih. Količini zaužitega zdravila, ki doseže mesto delovanja, lahko rečemo tudi *razpoložljivost* zdravila. Alkohol lahko vpliva na učinkovitost zdravila s tem, da spremeni razpoložljivost. Najbolj značilni načini medsebojnega delovanja alkohola in zdravil so naslednji (7):

1. Akutna doza alkohola (ena sama pijača ali več pijač zapovrstjo v nekaj urah) lahko zavira razgradnjo zdravila, ker tekmuje z zdravilom za iste encime, ki so potrebni za razgradnjo obeh. Ta učinek alkohola podaljša in poveča razpoložljivost zdravila, s

tem pa je pacient potencialno izpostavljen večjemu tveganju za škodljive stranske učinke zdravila.

2. Nasprotno pa lahko kronično (dolgotrajno uživanje alkoholnih pijač) aktivira encime za razgradnjo alkohola in s tem zmanjša razpoložljivost zdravila in posledično tudi njegov učinek. Ko so enkrat encimi aktivirani, ostanejo aktivirani tudi, če alkohola ni v krvi in vplivajo na razgradnjo nekaterih zdravil še nekaj tednov po prenehanju pitja alkoholnih pijač (8). Zato bo oseba, ki je dolgo časa uživala alkoholne pijače, verjetno potrebovala večjo dozo zdravila kot osebe, ki alkohola niso uživale, da bi dosegli zdravilni učinek zdravila.
3. Encimi, ki se aktivirajo pri kroničnem uživanju alkoholnih pijač, lahko spremenijo nekatera zdravila v strupene kemične snovi, ki lahko poškodujejo jetra in druge organe.
4. Alkohol lahko okrepi zaviralni učinek sedativov in narkotikov v možganih, na mestu učinkovanja.
5. Nekatera zdravila vplivajo na razgradnjo alkohola in s tem povečajo njegov potencial za zastrupitev in škodljive učinke, povezane z uživanjem alkohola (7).

Način medsebojnega delovanja

ANESTETIKI

Anestetiki so zdravila, ki se uporabljajo v postopku priprave bolnika na operacijo, da je v stanju brez zavesti in neobčutljiv za bolečino. Pri osebah, ki kronično uživajo alkohol je za doseglo stanja brez zavesti potreben večji odmerek propofola (Diprivan)¹. Kronično uživanje alkohola povečuje verjetnost poškodbe jeter, ki jih lahko povzročijo anestetični plini enfluran (Ethrane) (10) in halotan (Fluothane) (11).

ANTIBIOTIKI

Antibiotiki se uporabljajo za zdravljenje infekcijskih bolezni. Če je oseba pred zaužitjem zdravila pila alkohol, lahko nekateri antibiotiki, kot npr. furazolidon (Furoxone), griseofulvin (Grisactin in ostali), metronidazol (Flagyl) in zdravilo proti malariji kinakrin (Atabrin) povzročijo slabost, bruhanje, glavobol, lahko pa tudi krče (7). Isoniazid in rifampin se uporabljata sočasno za zdravljenje tuberkuloze, bolezni, ki je problem predvsem pri starejših in brezdomcih, odvisnih od alkohola (13). Akutno uživanje alkohola zmanjšuje razpoložljivost isoniazida, kronično uživanje alkohola pa zmanjšuje razpoložljivost rifampina v krvnem obtoku. V obeh primerih se lahko zmanjša učinkovitost zdravila (7).

ANTIKOAGULANTI

Varfarin (Coumadin) se predpisuje proti strjevanju krvi. Akutno uživanje alkohola povečuje razpoložljivost varfarina in s tem pri bolniku poveča tveganje za življenje ogrožajočo krvavitev (7). Kronično uživanje alkohola zmanjšuje razpoložljivost varfarina in s tem zaščito bolnika pred posledicami motenj strjevanja krvi (7).

ANTIDEPRESIVI

Odvisnost od alkohola in depresija sta pogosto povezana (14), kar vodi v večjo verjetnost za sočasno delovanje alkohola in antidepresivov. Alkohol povečuje sedacijski učinek tricikličnih antidepresivov kot npr. amitriptilina (Elavil in ostali), kar negativno vpliva na sposobnost za vožnjo (15).

Akutno uživanje alkohola povečuje razpoložljivost nekaterih tricikličnih antidepresivov, kar potencialno povečuje njihov sedacijski učinek (16); kronično uživanje alkohola povečuje razpoložljivost nekaterih tricikličnih antidepresivov in zmanjšuje razpoložljivost drugih (17,18). Pomembnost teh medsebojnih učinkov še ni povsem jasna. Ti kronični učinki so prisotni pri osebah, ki se zdravijo odvisnosti od alkohola (17).

Kemična snov tiramin, ki se nahaja v nekaterih vrstah piva in vina, vzajemno deluje z nekaterimi antidepresivi, kot npr. zaviralci monoamino-oksidge kar posledično povzroči nevarno zvišanje krvnega tlaka (7). Že ena sama standardna pijača (1 dl vina, 2,5 dl piva) lahko vzpostavi tveganje za takšno medsebojno delovanje.

ANTIDIABETIČNA ZDRAVILA

Pri nekaterih bolnikih s sladkorno boleznijo se predpisujejo oralna zdravila za zniževanje koncentracije sladkorja v krvi. Akutno zaužitje alkohola podaljša, kronično uživanje pa zmanjša razpoložljivost tolbutamida (Orinase). Do medsebojnega delovanja alkohola in zdravil prihaja tudi pri drugih zdravilih iz te skupine. Posledice so slabost, glavobol, podobno kot pri metronidazolu (glej Antibiotiki) (7).

ANTIISTAMINIKI

Zdravila za zdravljenje simptomov alergije in nespečnosti, kot npr. defenhidramin (Benadryl in ostali), so dostopna brez recepta. Ob sočasnem uživanju alkohola se lahko okrepi sedacijski učinek, ki ga povzročajo nekateri antihistaminiki (15). Ta zdravila lahko pri starejših ljudeh povzročijo močno omotičnost in sedacijo; posledice sočasnega uživanja alkohola in antihistaminikov so zato še posebno pomembne za to populacijo (19).

ANTIPSIHOTIKI

Zdravila kot klorpromazin (Thorazine) omilijo psihotične simptome, kot so prividi in halucinacije. Akutno zaužitje alkohola povečuje sedacijski učinek teh zdravil, ki vodi v slabšo koordinacijo gibov in motnjo dihanja, ki je lahko celo smrtna (7). Sočasno kronično uživanje alkohola in zdravil za zdravljenje psihoz, lahko privede do okvare jeter (21).

ANTIPILEPTIKI

Ta zdravila se predpisujejo predvsem za zdravljenje epilepsije. Akutno uživanje alkohola povečuje razpoložljivost fenitoina (Dilantin) in s tem povečuje tveganje za stranske učinke teh zdravil. Kronično uživanje alkohola lahko zmanjša razpoložljivost fenitoina, kar pomembno zmanjšuje pacientovo zaščito pred epileptičnim napadom, tudi v obdobju abstinence (8,22).

PROTIULKUSNA ZDRAVILA

Običajno predpisana zdravila za zdravljenje ulkusa, cimetidin (Tagamet) in ranitidin (Zantac), v določenih pogojih povečujeta razpoložljivost majhne količine alkohola (23,24). Klinični pomen teh odkritij je nezanesljiv, saj so druge raziskave proučevale tovrstne interakcije pri večjih količinah alkohola (25-27).

ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI SRCA IN OŽILJA

Ta razred zdravil vključuje širok spekter zdravil, ki se jih predpisuje za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Akutno zaužitje alkohola, ob sočasnem uživanju teh zdravil, povzroči vrtočlavico ali izgubo zavesti pri vstajanju in sedečega ali ležečega položaja. Med ta zdravila sodijo nitroglicerini, za zdravljenje angine pectoris in reserpin, metildopa (Aldomet), hidralazin (Apresoline in ostali), guanetidin (Ismelin in ostali), za zdravljenja povišanega krvnega tlaka. Kronično uživanje alkohola zmanjšuje razpoložljivost propranola (Inderal), za zdravljenje povišanega krvnega tlaka (7), s čimer se potencialno zmanjšuje njegov zdravilni učinek.

ZDRAVILA ZA LAJŠANJE BOLEČINE, KI VSEBUJEJO NARKOTIKE

Zdravila se predpisujejo pri zmerni do hudi bolečini. Vključujejo opijate, kot so morfij, kodein, propoksifen (Darvon) in meperidin (Demerol). Sočasno jemanje opiatov in alkohola stopnjuje sedirajoč učinek obeh snovi, kar povečuje tveganje za smrt zaradi predoziranja (28). En odmerek alkohola lahko poveča učinkovitost propoksifena (29), ki potencialno povečuje njegov sedacijski stranski učinek.

NENARKOTIČNA ZDRAVILA ZA LAJŠANJE BOLEČINE

Aspirin in podobna zdravila za blažitev bolečin, ki se jih lahko kupi brez recepta najpogosteje uživajo starejši (5). Nekatera od teh zdravil povzročajo želodčne krvavitve in preprečujejo strjevanje krvi; alkohol lahko poslabša te učinke (30). Pri starejših ljudeh, ki mešajo alkoholne pijače z velikimi odmerki aspirina, da bi si sami omilili bolečino, je zato tveganje za epizode želodčnih krvavitev še posebno veliko (19). Dodatno lahko aspirin poveča razpoložljivost alkohola (31), in tako poveča učinek določene količine alkohola.

Kronično uživanje alkohola aktivira encime, ki pretvarja acetaminofen (Tylenol in ostali) v kemične snovi, ki lahko povzročijo okvaro jeter, tudi v primeru, ko se acetaminofen uporablja v standardnih zdravilnih odmerkih (32,33). Pri osebi, ki uživa zelo različne količine alkohola, se ti učinki lahko pojavijo že pri zelo majhni količini, npr. pri 2.6 gramov acetaminofena (34).

SEDATIVI IN HIPNOTIKI (»USPAVALNE TABLETE«)

Benzodiazepini, kot npr. diazepam (Valium) so zdravila, ki se na splošno predpisujejo za zdravljenje anksioznosti in nespečnosti. Ker imajo ta zdravila večji varnostni razpon, so v veliki meri nadomestila barbiturate, ki se danes v glavnem uporabljajo pri urgentnem zdravljenju konvulzij (2).

Odmerki benzodiazepina, ki prekomerno sedirajo, lahko, v kombinaciji z alkoholom, povzročijo hudo zaspanost, kar povečuje tveganje za nesreče doma in prometne nezgode (15,36). To še posebno velja za starejše ljudi, pri katerih je odzivnost na tovrstna zdravila velika (5,19). Nizki odmerki flurazepama (Dalmane), skupaj z nizko koncentracijo alkohola v krvi zmanjšujejo sposobnost za vožnjo, čeprav je oseba zaužila flurazepam dan pred tem. Ker so osebe, odvisne od alkohola, pogosto anksiozne in nespečne, in mnoge zjutraj pijejo alkoholne pijače, je lahko medsebojno delovanje zdravil in alkohola za njih nevarno (37).

Benzodiazepin lorazepam (Ativan) se vse pogosteje predpisuje za zdravljenje anksioznosti in sedirajočega učinka. Kombinacij alkohola in lorazepama lahko upočasnijo delovanje srca in dihanja, zato se lorazepam ne sme predpisati bolnikom z zastrupitvijo (38).

Zaužiti alkohol poveča razpoložljivost barbituratov in s tem njihovega sedirajočega učinka. Kronično uživanje alkohola zmanjša razpoložljivost barbituratov, kar je posledica aktiviranja encimov (2). Akutno zaužitje ali kronično uživanje alkohola ojača sedirajoč učinek barbituratov na mestu njihovega delovanja v možganih, kar lahko vodi v komo in dihalni zastoj (39).

Literatura:

- (1) Inštitut za varovanje zdravja RS. Baza zdravil.
- (2) Raziskava Slovensko javno mnenje 1999.
- (3) Raziskava Slovensko javno mnenje 2001.
- (4) Inštitut za varovanje zdravja RS. Evidenca izdanih ambulantno predpisanih receptov.
- (5) **Gomberg, E.S.L.** Drugs, alcohol, and aging. In: Kozlowski, L.T.; Annis, H.M.; Cappell, H.D.; Glaser, F.B.; Goodstadt, M.S.; Israel, Y.; Kalant, H.; Sellers, E.M.; & Vingilis, E.R. *Research Advances in Alcohol and Drug Problems*. Vol. 10. New York: Plenum Press, 1990. pp. 171-213.
- (6) **Egbert, A.M.** The older alcoholic: Recognizing the subtle clinical clues. *Geriatrics* 48(7):63-69, 1993.
- (7) **Lieber, C.S.** Interaction of ethanol with other drugs. In: Lieber, C.S., ed. *Medical and Nutritional Complications of Alcoholism: Mechanisms and Management*. New York: Plenum Press, 1992. pp. 165-183.
- (8) **Guram, M.S.**; Howden, C.W.; & Holt, S. Alcohol and drug interactions. *Practical Gastroenterology* 16(8):47, 50-54, 1992.
- (9) **Fassoulaki, A.**; Farinotti, R.; Servin, F.; & Desmots, J.M. Chronic alcoholism increases the induction dose of propofol in humans. *Anesthesia and Analgesia* 77(3):553-556, 1993.
- (10) **Tsutsumi, R.**; Leo, M.A.; Kim, C.-i. ; Tsutsumi, M.; Lasker, J.; Lowe, N.; & Lieber, C.S. Interaction of ethanol with enflurane metabolism and toxicity: Role of P450IIE1. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 14(2):174-179, 1990.
- (11) **Ishii, H.**; Takagi, T.; Okuno, F.; Ebihara, Y.; Tashiro, M.; & Tsuchiya, M. Halothane-induced hepatic necrosis in ethanol-pretreated rats. In: Lieber, C.S., ed. *Biological Approach to Alcoholism*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research Monograph No. 11. DHHS Pub. No. (ADM)83-1261. Washington, DC: Supt. of Docs., U.S. Govt. Print. Off., 1983. pp. 152-157.
- (12) **Kelley, W.N.**, ed. *Textbook of Internal Medicine*. Philadelphia: Lippincott, 1989.
- (13) **Jacobson, J.M.** Alcoholism and tuberculosis. *Alcohol Health & Research World* 16(1):39-45, 1992.
- (14) **Roy, A.** ; DeJong, J.; Lamparski, D.; George, T.; & Linnoila, M. Depression among alcoholics. *Archives of General Psychiatry* 48(5):428-432, 1991.
- (15) **Seppala, T.**; Linnoila, M.; & Mattila, M.J. Drugs, alcohol and driving. *Drugs* 17:389-408, 1979.
- (16) **Dorian, P.**; Sellers, E.M.; Reed, K.L.; Warsh, J.J.; Hamilton, C.; Kaplan, H.L.; & Fan, T. Amitriptyline and ethanol: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction. *European Journal of Clinical Pharmacology* 25(3):325-331, 1983.
- (17) **Balant-Gorgia, A.E.**; Gay, M.; Gex-Fabry, M.; & Balant, L.P. Persistent impairment of clomipramine demethylation in recently detoxified alcoholic patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 14(2):119-124, 1992.
- (18) **Rudorfer, M.V.**, & Potter, W.Z. Pharmacokinetics of antidepressants. In: Meltzer, H.Y., ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1987. pp. 1353-1363.

- (19) **Dufour, M.C.**; Archer, L.; & Gordis, E. Alcohol and the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine* 8(1):127-141, 1992.
- (20) **Shoaf, S.E.**, & Linnoila, M. Interaction of ethanol and smoking on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medications. *Psychopharmacology Bulletin* 27(4):577-594, 1991.
- (21) **Teschke, R.** Effect of chronic alcohol pretreatment on the hepatotoxicity elicited by chlorpromazine, paracetamol, and dimethylnitrosamine. In: Lieber, C.S., ed. *Biological Approach to Alcoholism*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research Monograph No. 11. DHHS Pub. No. (ADM)83-1261. Washington, DC: Supt. of Docs., U.S. Govt. Print. Off., 1983. pp. 170-179.
- (22) **Greenspan, K.**, & Smith, T.J. Perspectives on alcohol and medication interactions. *Journal of Alcohol and Drug Education* 36(3):103-107, 1991.
- (23) **Caballeria, J.**; Baraona, E.; Deulofeu, R.; Hernandez-Munoz, R.; Rodes, J.; & Lieber, C.S. Effects of H₂-receptor antagonists on gastric alcohol dehydrogenase activity. *Digestive Diseases and Sciences* 36(12):1673-1679, 1991.
- (24) **DiPadova, C.**; Roine, R.; Frezza, M.; Gentry, R.T.; Baraona, E.; & Lieber, C.S. Effects of ranitidine on blood alcohol levels after ethanol ingestion: Comparison with other H₂-receptor antagonists. *Journal of the American Medical Association* 267(1):83-86, 1992.
- (25) **Fraser, A.G.**; Hudson, M.; Sawyerr, A.M.; Smith, M.; Rosalki, S.B.; & Pounder, R.E. Ranitidine, cimetidine, famotidine have no effect on post-prandial absorption of ethanol 0.8 g/kg taken after an evening meal. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 6(6):693-700, 1992.
- (26) **Kendall, M.J.**; Spannuth, F.; Walt, R.P.; Gibson, G.J.; Hale, K.A.; Braithwaite, R.; & Langman, M.J.S. Lack of effect of H₂-receptor antagonists on the pharmacokinetics of alcohol consumed after food at lunchtime. *British Journal of Clinical Pharmacology* 37:371-374, 1994.
- (27) **Mallat, A.**; Roudot-Thoraval, F.; Bergmann, J.F.; Trout, H.; Simonneau, G.; Dutreuil, C.; Blanc, L.E.; Dhumeaux, D.; & Delchier, J.C. Inhibition of gastric alcohol dehydrogenase activity by histamine H₂-receptor antagonists has no influence on the pharmacokinetics of ethanol after a moderate dose. *British Journal of Clinical Pharmacology* 37(2):208-211, 1994.
- (28) **Kissin, B.** Interactions of ethyl alcohol and other drugs. In: Kissin, B., & Begleiter, H., eds. *The Biology of Alcoholism: Volume 3. Clinical Pathology*. New York: Plenum Press, 1974. pp. 109-162.
- (29) **Girre, C.**; Hirschhorn, M.; Bertaux, L.; Palombo, S.; Dellatolas, F.; Ngo, R.; Moreno, M.; & Fournier, P.E. Enhancement of propoxyphene bioavailability by ethanol: Relation to psychomotor and cognitive function in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 41(2):147-152, 1991.
- (30) **Rees, W.D.W.**, & Turnberg, L.A. Reappraisal of the effects of aspirin on the stomach. *Lancet* 2:410-413, 1980.
- (31) **Roine, R.**; Gentry, R.T.; Hernandez-Munoz, R.; Baraona, E.; & Lieber, C.S. Aspirin increases blood alcohol concentrations in humans after ingestion of ethanol. *Journal of the American Medical Association* 264(18):2406-2408, 1990.
- (32) **Seeff, L.B.**; Cuccherini, B.A.; Zimmerman, H.J.; Adler, E.; & Benjamin, S.B. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: A therapeutic misadventure. *Annals of Internal Medicine* 104(3):399-404, 1986.
- (33) **Girre, C.**; Hispard, E.; Palombo, S.; N'Guyen, C.; & Dally, S. Increased metabolism of acetaminophen in chronically alcoholic patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 17(1):170-173, 1993.
- (34) **Black, M.** Acetaminophen hepatotoxicity. *Annual Review of Medicine* 35:577-593, 1984.

- (35) **Girre, C.**; Facy, F.; Lagier, G.; & Dally, S. Detection of blood benzodiazepines in injured people. Relationship with alcoholism. *Drug and Alcohol Dependence* 21(1):61-65, 1988.
- (36) **Hollister, L.E.** Interactions between alcohol and benzodiazepines. In: Galanter, M., ed. *Recent Developments in Alcoholism: Volume 8. Combined Alcohol and Other Drug Dependence*. New York: Plenum Press, 1990. pp. 233-239.
- (37) **Linnoila, M.**; Mattila, M.J.; & Kitchell, B.S. Drug interactions with alcohol. *Drugs* 18:299-311, 1979.
- (38) **Medical Economics Data.** *Physicians' Desk Reference*. Montvale, NJ: Medical Economics Data, 1993.
- (39) **Forney, R.B.**, & Hughes, F.W. Meprobamate, ethanol or meprobamate-ethanol combinations on performance of human subjects under delayed autofeedback (DAF). *Journal of Psychology* 57:431-436, 1964.