



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

Κλινική Αλκοολογία

Ενότητα: Αλληλεπίδραση αλκοόλ και φαρμάκων

Καθηγητής: Μουζάς Ιωάννης
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται στην άδεια χρήσης **Creative Commons** και ειδικότερα

Αναφορά – Μη εμπορική Χρήση – Όχι Παράγωγο Έργο v.3.0

(Attribution – Non Commercial – Non-derivatives v.3.0)



[ή επιλογή ενός άλλου από τους έξι συνδυασμούς]

[και αντικατάσταση λογότυπου άδειας όπου αυτό έχει μπει]

- Εξαιρείται από την ως άνω άδεια υλικό που περιλαμβάνεται στις διαφάνειες του μαθήματος, και υπόκειται σε άλλου τύπου άδεια χρήσης. Η άδεια χρήσης στην οποία υπόκειται το υλικό αυτό αναφέρεται ρητώς.

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Κρήτης**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Το θέμα της αλληλεπίδρασης αλκοόλ και φαρμάκων απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή από τον κλινικό γιατρό δεδομένου ότι τόσο η κατανάλωση αλκοόλ όσο και η χρήση φαρμάκων είναι δύο φαινόμενα πολύ συνηθισμένα σήμερα στην κοινωνία μας. Στην κλινική πράξη, είναι απαραίτητο να διερευνάται πάντα η χρήση του αλκοόλ σε άτομα στα οποία θα συστήσουμε φαρμακευτική θεραπεία. Ο κίνδυνος από τυχόν αλληλεπίδραση φαρμάκων και αλκοόλ συναρτάται από τους παρακάτω παράγοντες:

- Μεταβολισμός (φαρμακοκινητική) του φαρμάκου (κατά πόσο μεταβολίζεται στο ήπαρ, πρώτη δίοδος από το ήπαρ –first passage, βλέπε παρακάτω)
- Κατασταλτική δράση του φαρμάκου στο ΚΝΣ
- Κατάσταση αλκοολισμού ή χρόνιας αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ (με συνέπεια αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος MEOS)

Οι τρόποι με τους οποίους μπορεί να επηρεαστεί το τελικό αποτέλεσμα επί συγχορήγησης αλκοόλ και άλλης φαρμακευτικής ουσίας είναι οι παρακάτω:

- Το αλκοόλ ως κατασταλτικό του ΚΝΣ μπορεί να οδηγήσει, επί ταυτόχρονης λήψης ενός φαρμάκου (ή ουσίας όπως η ηρωίνη) που δρα επίσης κατασταλτικά στο ΚΝΣ, σε αθροιστικό κατασταλτικό αποτέλεσμα.
- Ελαττωμένη απορρόφηση του φαρμάκου στο έντερο και ελαττωμένη μεταφορά του λόγω μειωμένης σύνδεσής του με πρωτεΐνες του πλάσματος.
- Δευτερογενείς παρενέργειες που οφείλονται στην αλληλεπίδραση συστατικών του ή προσθέτων ουσιών των αλκοολούχων ποτών με φάρμακα, πχ μεταξύ τυροσίνης που περιέχεται σε αρκετά κρασιά και αναστολέων της μονοαμινοοξειδάσης.
- Η ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ (μη χρόνια) και φαρμάκου που μεταβολίζεται στο μικροσωματικό σύστημα συνεπάγεται καθυστέρηση του μεταβολισμού του φαρμάκου λόγω ανταγωνισμού φαρμάκου και αλκοόλ στην χρήση των ενζύμων του MEOS.
- Αντίθετα, επί χρόνιας λήψης αλκοόλ, λόγω της κατάστασης επαγωγής των ενζύμων CytP-450, ο μεταβολισμός του φαρμάκου είναι ταχύς και παράλληλα ταχέως συσσωρεύονται και οι μεταβολίτες του. Ο χρόνος ημιζωής του

φαρμάκου μπορεί να ελαττωθεί στο μισό. Η ταχεία μετατροπή του φαρμάκου παρατηρείται και για μερικές εβδομάδες μετά την διακοπή της παρατεταμένης λήψης αλκοόλ. Αυτός ο ταχύς μεταβολισμός του φαρμάκου μπορεί να έχει ιδιαίτερα βλαβερές συνέπειες όταν πρόκειται για φάρμακα με τοξικούς μεταβολίτες όπως η ισονιαζίδη.

- Φαινόμενο δισουλφιράμης (Antabus). Με ορισμένα φάρμακα, λόγω ανταγωνιστικής αναστολής μεταξύ δισουλφιράμης - αιθανόλης, παρατηρείται διακοπή του μεταβολικού δρόμου της αιθανόλης στο στάδιο της ακεταλδεΐδης, με συνέπεια δηλητηρίαση από ακεταλδεΐδη. Τα συμπτώματα διακυμαίνονται από απλό δερματικό του προσώπου (flushing) έως βαριά καταστολή. Ως αντίδραση πρότυπο του «φαινομένου δισουλφιράμης» είναι η αντίδραση κατά την κατανάλωση αλκοόλ επί ταυτόχρονης λήψεως δισουλφιράμης, που αξιοποιείται στην λεγόμενη *θεραπεία αποτροπής* του χρόνιου αλκοολισμού. Ωστόσο, εκτός από την δισουλφιράμη, παρόμοιο φαινόμενο παρατηρείται και με πολλά άλλα φάρμακα (πχ μετρονιδαζόλη, κεφαλοσπορίνες), οργανικούς διαλύτες και μανιτάρια (*coprinus atramentarius*, *boletus luridus*).
- Επί κίρρωσως του ήπατος και χρόνιας αλκοολικής ηπατίτιδος, επιτείνεται η δράση φαρμάκων για δύο σημαντικούς λόγους: παρουσία της ευρείας πυλαιο-συστηματικής παράπλευρης κυκλοφορίας και μειωμένη ικανότητα του ήπατος να μεταβολίζει ουσίες (ηπατική ανεπάρκεια). Πολλά φάρμακα σε φυσιολογικά άτομα παρουσιάζουν έντονο το φαινόμενο της *πρώτης διόδου δια του ήπατος (first passage)* δηλαδή το ποσοστό του φαρμάκου που καταλήγει στην συστηματική κυκλοφορία (βιοδιαθεσιμότητα, επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα) προκύπτει σημαντικά μειωμένο μετά την πρώτη δίοδο δια του ήπατος. Τέτοια φάρμακα με υψηλή πρώτη δίοδο δια του ήπατος είναι οι βενζοδιαζεπίνες. Στην κίρρωση του ήπατος τόσο ο χρόνος ημισείας ζωής όσο και η βιοδιαθεσιμότητα είναι πολύ μεγαλύτερη επειδή χρειάζονται πολλές δίοδοι από το ήπαρ μέσω της αιματικής κυκλοφορίας για να μεταβλιστεί το φάρμακο (ηπατική ανεπάρκεια) αλλά και επειδή το φάρμακο παρακάμπτει την πρώτη δίοδο από το ήπαρ και εισέρχεται απευθείας στην συστηματική κυκλοφορία (λόγω της παράπλευρης κυκλοφορίας).

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αλκοόλ και φαρμάκων είναι πολύπλευρες και πολύπλοκες, όπως φαίνεται από αυτά που εκτέθηκαν. Στους πίνακες 1-6 παρουσιάζονται τέτοιες αλληλεπιδράσεις κατά κατηγορίες. (1)

Πίνακας 1. Φάρμακα που η δράση τους αυξάνεται παρουσία αιθανόλης (μείωση της ταχύτητας μεταβολισμού του φαρμάκου)

- Βενζοδιαζεπίνες (αθροιστική καταστολή του ΚΝΣ και με μικρές ποσότητες αλκοόλ)
- Βαρβιτουρικά (αναφέρονται θάνατοι από τον συνδυασμό, η καταστολή του ΚΝΣ μπορεί να παρατηρηθεί και επί απομακρυσμένης χρονικά λήψης βαρβιτουρικών και αιθανόλης)
- Αντιισταμινικά (επιδείνωση της υπνηλίας)
- Φαινοθειαζίνες, βουτυροφενόνες (χλωροπρομαζίνη, φλουπεντιζόλη, τιοριδαζίνη περισσότερο έντονη καταστολή συγκριτικά με αλοπεριδόνη, σουλπριδίδη, τιαπρίδη. Εξωπυραμιδική συνδρομή.)
- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (καταστολή ΚΝΣ τις πρώτες μέρες της θεραπείας, περισσότερο με λήψη αμιτριπτιλίνης και δοξεπίνης, λιγότερο εκσεσημασμένα με ιμιπραμίνη, κλομιπραμίνη, αμοξαπίνη)
- Προποξυφένη (αναφέρονται θάνατοι)
- Αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (ΜΑΟ)
- Μεπροβαμάτη
- Από του στόματος υπογλυκαιμικά
- Κωδεΐνη, μεθαδόνη
- Φενυτοΐνη
- Βαρφαρίνη
- Μετρονιδαζόλη

Πίνακας 2. Φάρμακα που η δράση τους ελαττώνεται σε ασθενείς που κάνουν αυξημένη χρήση αιθανόλης (αύξηση της ταχύτητας μεταβολισμού του φαρμάκου)

- Βενζοδιαζεπίνες

- Βαρβιτουρικά
- Μεπροβαμάτη
- Παρακεταμόλη
- Τολβουταμίδη
- Φενυτοΐνη
- Βαρφαρίνη
- Μεθαδόνη
- Διφενυλδαντοΐνη
- Ισονιαζίδη

Πίνακας 3. Φάρμακα που η δράση τους αυξάνεται σε ηπατοπαθείς/αλκοολικούς (μείωση μεταβολισμού του φαρμάκου)

- Βενζοδιαζεπίνες
- Βαρβιτουρικά
- Οπιοειδή
- Τολβουταμίδη
- Φενυτοΐνη
- Αμπικιλίνη
- Ριφαμπικίνη
- Ισονιαζίδη
- Φουροσεμίδη
- Προπρανολόλη
- Θεοφυλλίνη

Πίνακας 4. Φάρμακα που παρουσιάζουν το φαινόμενο δισουλφιδράμης

- Δισουλφιδράμη
- Μετρονιδαζόλη, ορνιδαζόλη, τινιδαζόλη
- Κεφαλοσπορίνες (κεφαμαντόλη, λαταμοξέφη, κεφμενοξίμη κ.ά.)
- Καρβαμίδη
- Γκριζεοφουλβίνη
- Σουλφονουλουρίες
- Κετοκοναζόλη

- Χλωραμφενικόλη
- Φουραζολιδίνη (αντισηπτικό του εντέρου)
- Ένυδρος χλωράλη
- Ν-βουτυραλδοσίμη, διμεθυλφορμαμίδη, τριχλωροεθυλένιο (εισπνεόμενες ουσίες βιομηχανικής χρήσης)

Τα βασικά που θα πρέπει να έχει υπ όψη του ο γιατρός σχετικά με την λήψη αλκοόλ από ασθενή στον οποίο συνιστά φαρμακοθεραπεία είναι:

- Απόλυτη αντένδειξη παράλληλης κατανάλωσης αλκοόλ επί λήψεως ηρεμιστικών, αναστολέων της ΜΑΟ, φαρμάκων που παρουσιάζουν το φαινόμενο δισουλφιδράμης (στα τελευταία και επί 3-4 μέρες μετά την λήξη της θεραπείας).
- Επί λήψεως ηρεμιστικών να τονίζεται ότι η αλληλεπίδραση με το αλκοόλ μπορεί να επεκτείνεται και την επόμενη μέρα (φαινόμενο *hangover*).
- Ρύθμιση της δόσης ανάλογα με το αν ο ασθενής είναι αλκοολικός ή καταναλώνει αυξημένες ποσότητες αλκοόλ με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (αυξημένος μεταβολισμός), αν έχει ηπατοπάθεια ή άλλη χρόνια νόσο, αν είναι διαβητικός (κίνδυνος βαριάς υπογλυκαιμίας).

Επειδή οι αλληλεπιδράσεις είναι πολύπλοκες και δεν υπάρχει πλήρης ασφάλεια ακόμα και με ρύθμιση της δόσης του φαρμάκου, σήμερα επικρατεί η άποψη να συνιστάται στον ασθενή από τον γιατρό που συνταγογραφεί η πλήρης αποχή από το αλκοόλ στην διάρκεια θεραπείας με φάρμακα. Αυτό υποστηρίζεται και από αρκετές ιατρικές επιστημονικές εταιρείες και τελικά είναι σύμφωνο με την κυρίαρχη αντίληψη ότι το αλκοόλ είναι παράγων κινδύνου για την υγεία. Έτσι λοιπόν, ο ασθενής που παίρνει φάρμακα πρέπει να ξέρει ότι η ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ αντενδείκνυται.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τόσο η κατανάλωση αλκοόλ όσο και η χρήση φαρμάκων είναι δύο πολύ συχνές καταστάσεις, ο δε συνδυασμός τους είναι συνήθης.
- Οι παράγοντες που καθορίζουν το είδος της αλληλεπίδρασης αλκοόλ-φαρμάκου είναι α) ο μεταβολισμός του φαρμάκου, β) η κατασταλτική δράση

του φαρμάκου στο ΚΝΣ, γ) η τυχόν χρόνια αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ (αύξηση δραστηριότητας MEOS) και άλλοι παράγοντες (απορρόφηση φαρμάκου, αλληλεπίδραση με συστατικά αλκοολούχων ποτών, λειτουργική κατάσταση ήπατος κλπ).

- Οι τρόποι με τους οποίους μπορεί να αλληλεπιδράσει το αλκοόλ με τα φάρμακα είναι πολλαπλοί και, εν πολλοίς, μη επακριβώς προβλέψιμοι.
- Κλινικό αξίωμα στην πράξη είναι να συνιστάται από τον θεράποντα ιατρό η αποχή από το αλκοόλ σε όλη την διάρκεια χορήγησης φαρμάκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Royal College of Physicians. A great and growing evil. The medical consequences of alcohol abuse. Tavistock, 1987, p. 117-121]