

Medical Consequences of Interactions between Alcohol and Drugs

Jörn Schneede, M.D.

1

1

Effects of ethanol in general

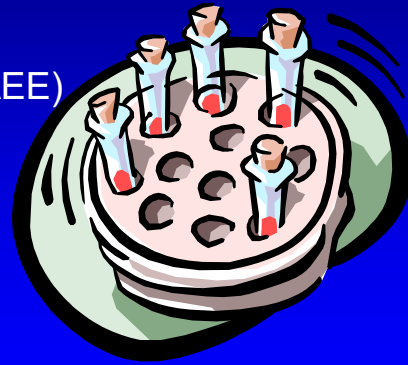
- **Direct** physico-chemical interactions with cell membranes
 - Direct **cell injury**
 - Dehydration
 - Precipitation of cytoplasm
 - Neurolysis (trigeminal neuralgia)
 - **Integration in cell membranes:**
 - PEth formation / fatty acid ethyl esters (FAEE)
- **Bacteriocidal / antifungal** (dehydration, precipitation of proteins)
- **Interaction with** a large number of **receptors** (GABA_A, glycin, glutamate/NMDA, serotonin, acetylcholine, ion channels)
- **Enzyme induction** (CYP 2E1, CYP1A2, CYP3A4, ALAT/ASAT, GGT)
- **Metabolic effects** (formation of NADH during ADH-reaction; inhibition of gluconeogenesis and stimulation of liponeogenesis: AFLD)

2

2

Biological Markers in Clinical Diagnosis of Alcoholism

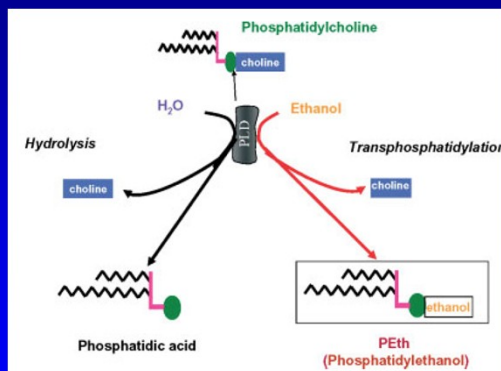
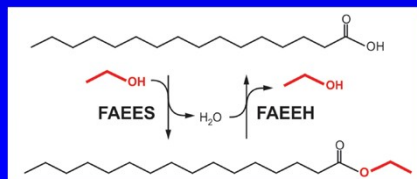
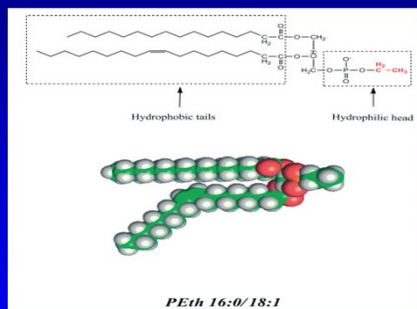
- Ethyl glucuronide
- Ethyl sulfate
- Fatty acid ethyl esters (FAEE)
- 5-hydroxy-tryptophol
- CDT
- PETH
- GGT
- MCV (>90)
- AST/ALT



3

3

Peth/FAEE – non-oxidative metabolism



28 days!

4

4

Pharmacology

Pharmacodynamics

5

5

Alcohol – mechanisms of action a lot of putative mechanisms!

TARGET	ACTIONS	ORGANISM
A Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-1	agonist	Humans
A Glutamate receptor ionotropic, NMDA 3A	antagonist	Humans
A Glycine receptor subunit alpha-1	agonist	Humans
A Glycine receptor subunit alpha-2	agonist	Humans
U Voltage-dependent L-type calcium channel subunit beta-1	Not Available	Humans
U 5-hydroxytryptamine receptor 3A	Not Available	Humans
U Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-2	Not Available	Humans
U Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-10	Not Available	Humans
U Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1C	Not Available	Humans
U Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-5	Not Available	Humans
U Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-4	Not Available	Humans
U Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-3	Not Available	Humans
U Glutamate receptor 1	Not Available	Humans
U Voltage-dependent calcium channel gamma-1 subunit	Not Available	Humans
U Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-2	Not Available	Humans
U Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-6	Not Available	Humans

6

6

Alcohol – mechanisms of action a lot of putative mechanisms! #2

U	Glutamate receptor 2	Not Available	Humans
U	Glutamate receptor 4	Not Available	Humans
U	Glutamate receptor 3	Not Available	Humans
U	Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-4	Not Available	Humans
U	Neuronal acetylcholine receptor subunit beta-2	Not Available	Humans
U	G protein-activated inward rectifier potassium channel 1	Not Available	Humans
U	G protein-activated inward rectifier potassium channel 2	Not Available	Humans
U	Vascular cell adhesion protein 1	Not Available	Humans
U	Equilibrative nucleoside transporter 1	Not Available	Humans
U	G protein-activated inward rectifier potassium channel 4	Not Available	Humans
U	Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-7	Not Available	Humans
U	Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-9	Not Available	Humans
U	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-1	Not Available	Humans
U	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-3	Not Available	Humans
U	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-2	Not Available	Humans
U	Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1S	Not Available	Humans
U	Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1D	Not Available	Humans
U	Neuronal acetylcholine receptor subunit beta-4	Not Available	Humans
U	Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-3	Not Available	Humans
U	Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-5	Not Available	Humans

7

Alcohol – mechanisms of action a lot of putative mechanisms! #3

U	Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-6	Not Available	Humans
U	Neuronal acetylcholine receptor subunit beta-3	Not Available	Humans
U	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit gamma-1	Not Available	Humans
U	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit gamma-3	Not Available	Humans
U	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit epsilon	Not Available	Humans
U	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit pi	Not Available	Humans
U	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit theta	Not Available	Humans
U	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit delta	Not Available	Humans
U	Equilibrative nucleoside transporter 2	Not Available	Humans
U	5-hydroxytryptamine receptor 3E	Not Available	Humans
U	5-hydroxytryptamine receptor 3B	Not Available	Humans
U	5-hydroxytryptamine receptor 3D	Not Available	Humans
U	5-hydroxytryptamine receptor 3C	Not Available	Humans
U	Voltage-dependent calcium channel gamma-2 subunit	Not Available	Humans
U	G protein-activated inward rectifier potassium channel 3	Not Available	Humans
U	Neural cell adhesion molecule L1	Not Available	Humans

8

Pharmacology

Pharmacokinetics

9

9

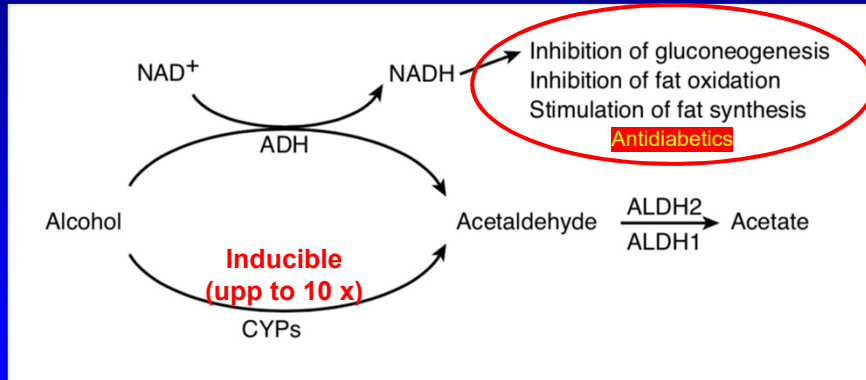
Ethanol – key pharmacokinetic data

- V_d : 37 l/70kg
- First pass metabolism in liver
 - Extraction ratio 0.2
- K_m at blood concentrations of 80 mg/L or 0.075‰ (rattfyllerigränsen går vid 0,2 ‰)
- Zero order kinetics – no half life
- V_{max} elimination: 0.1 g/kg/h
- Renal clearance 1 ml/min

10

10

ADH/ALDH/CYP-enzymes indirect effects on metabolism

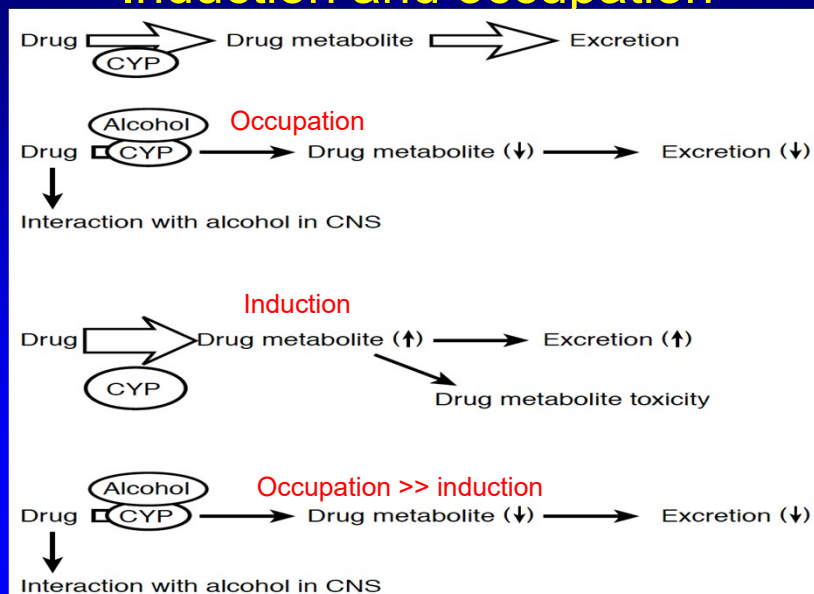


CYP2E1
CYP1A2/CYP3A4

MEOS: Microsomal ethanol-oxidizing system

11

Alcohol and CYP-enzymes: Induction and occupation



12

Interactions

13

13

Alcohol and drugs: complex interrelationship

- **Pharmacodynamic**
 - Complex interactions with many receptors
 - Increased CNS-depression
- **Pharmacokinetic**
 - Complex
 - Induction / occupation / combinations (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4)
 - Acute effects / chronic effects
 - Sober / intoxicated
- **Indirect**
 - Effects on metabolism in general (NADH/NAD)
 - Effects on cell-membranes (PEth, FAEE)
 - Inhibition of ALDH (disulfiram-like effects)
 - Glutathione depletion: increased toxicity of drugs

14

14

Search in Janusmed

Region Stockholm

Inloggad som: jrn.schneede@umu.se

Janusmed

Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans

alkohol Namn på produkter eller substanser

Inkludera utgångna/ej tillgängliga läkemedelsprodukter

Rensa sökning

Interaktioner Riskprofil

Interaktioner

Tjänsten ger en generell information utifrån substansens egenskaper och administrationsväg och tar inte hänsyn till patientens ålder, kön eller aktuell dosering.

Visa A-interaktioner

alkohol

- Seven D-interactions
- Eight C-interactions

15

15

Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans

alkohol metronidazol tinidazol disulfiram klobazam acitretin brivaracetam griseofulvin

Namn på produkter eller substanser

Inkludera utgångna/ej tillgängliga läkemedelsprodukter

Rensa sökning

Interaktioner D4 Riskprofil II

Farmakologisk riskprofil

Tjänsten ger en generell information utifrån substansens egenskaper och tar inte hänsyn till aktuell dosering eller patientspecifika data som t.ex. ålder, kön eller njurfunktion.

De farmakologiska effekter som anges i riskprofilen gäller vid systemisk tillförsel. Topikalt tillförda läkemedel tas inte med i bedömningen. Observera att topikala läkemedel med viss systemisk effekt inte beaktas i riskprofilen.

	Förstoppning	Sedation	Antikolinerga effekter	Blödningsbenägenhet	Ortostatism	Förlängt QT-intervall	Serotonerga effekter	Risk för njurpåverkan	Risk för kramper
	-	II	I	-	-	-	-	-	-
metronidazol	0	0	0	0	0	1	0	0	1
klobazam	0	3	0	0	0	0	0	0	0
alkohol	0	2	0	0	0	0	0	0	0
acitretin	0	0	0	0	0	0	0	0	1
griseofulvin	0	0	1	0	0	0	0	0	0
tinidazol	0	0	0	0	0	0	0	0	1
brivaracetam	0	0	0	0	0	0	0	0	0
disulfiram	0	0	0	0	0	0	0	0	0

16

16

Disulfiram-like reactions

D4 alkohol - disulfiram

alkohol, enteralt och parenteralt

disulfiram, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Alkoholintag under disulfirambehandling ger snabb utveckling av toxiska effekter så kallad disulfiram-reaktion eller antabus-reaktion.

Rekommendation

Alkoholintag under disulfiramterapi är kontraindicerat. Total avhållsamhet rekommenderas under åtminstone 2 veckor efter avslutad disulfiramterapi.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

D4 alkohol - disulfiram

alkohol, enteralt och parenteralt

disulfiram, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Alkoholintag under disulfirambehandling ger snabb utveckling av toxiska effekter så kallad disulfiram-reaktion eller antabus-reaktion.

Rekommendation

Alkoholintag under disulfiramterapi är kontraindicerat. Total avhållsamhet rekommenderas under åtminstone 2 veckor efter avslutad disulfiramterapi.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

D4 alkohol - disulfiram

alkohol, enteralt och parenteralt

disulfiram, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Alkoholintag under disulfirambehandling ger snabb utveckling av toxiska effekter så kallad disulfiram-reaktion eller antabus-reaktion.

Rekommendation

Alkoholintag under disulfiramterapi är kontraindicerat. Total avhållsamhet rekommenderas under åtminstone 2 veckor efter avslutad disulfiramterapi.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

D0 alkohol - tinidazol

alkohol, enteralt och parenteralt

tinidazol, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Samtidig administrering kan ge en disulfiram-liknande reaktion (ansiktsrodnad, huvudvärk, värme känsla, blodtrycksfall och kräkningar).

Rekommendation

Undvik kombinationen. Undvik alkoholintag under minst 72 timmar efter avslutad tinidazolbehandling.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

17

17

Disulfiram-like reactions

Type of Medication	Generic Names	Brand Names
Analgesics (NSAIDs)	Phenacetin	various
	Phenylbutazone	
Antibiotics	Cefamandole	Mandol
	Cefoperazone	Cefobid
	Cefotetan	Cefotan
	Chloramphenicol	various
	Griseofulvin	Fulvicin, Grifulvin, Grisactin
	Isoniazid	Nydrazid, Rifamate, Rifater
	Metronidazole	Flagyl
	Nitrofurantoin	Furadantin, Macrochantin
	Sulfamethoxazole	Bactrim, Septra
Sulfisoxazole	Pediazole	
Cardiovascular medications (nitrates)	Isosorbide dinitrate	Dilatrate, Isordil, Sorbitrate Nitro-Bid, Nitrostat
	Nitroglycerin	
Diabetes medications (sulfonyleureas)	Chlorpropamide	Diabinese DiaBeta, Glynase, Micronase generic generic
	Glyburide	
	Tolazamide	
	Tolbutamide	

18

18

Other D-interactions miscellaneous/CNS-depression

D4 alkohol - acitretin

alkohol, enteralt (peroralt)

acitretin, enteralt (peroralt)

Medicinsk konsekvens

Samtidigt intag av acitretin och alkohol leder till bildandet av etretinat, en teratogen substans med mycket längre halveringstid (ca 120 dagar) än acitretin.

Rekommendation

Fertila kvinnor bör ej konsumera alkohol under behandling med acitretin och två månader efter avslutad behandling. Fertila kvinnor bör använda preventivmedel under två år efter avslutad behandling med acitretin.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

D4 alkohol - disulfiram

alkohol, enteralt och parenteralt

disulfiram, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Alkoholintag under disulfirambehandling ger snabb utveckling av toxiska effekter så kallad disulfiram-reaktion eller antabus-reaktion.

Rekommendation

Alkoholintag under disulfiramterapi är kontraindicerat. Total avhållsamhet rekommenderas under åtminstone 2 veckor efter avslutad disulfiramterapi.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

D3 brivaracetam - alkohol

brivaracetam, enteralt och parenteralt

alkohol, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Effekten av etanol på psykomotorfunktionen, uppmärksamhet och minne ökar.

Rekommendation

Intag av etanol bör undvikas vid behandling med brivaracetam.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

But, what about warfarin?

19

19

C-interactions Risk of hypotension

C3 avanafil - alkohol

avanafil, enteralt och parenteralt

alkohol, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Samtidig användning kan leda till kraftig minskning av blodtryck och öka risken för hypotension, yrsel och svimning.

Rekommendation

Intag av alkohol bör undvikas före användning av avanafil.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

C3 prazosin - alkohol

prazosin, enteralt och parenteralt

alkohol, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Kombinationen kan leda till uttalad hypotension.

Rekommendation

Alkolkonsumtionen bör minimeras vid prazosinbehandling.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

20

20

C-interactions

Risk of dermatologic adverse effects / flush

C3 takrolimus - alkohol

takrolimus, topikalt

alkohol, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Ansiktsflush och utslag förekommer vid alkoholintag hos cirka 7% av patienter som behandlas med topikalt takrolimus (applicerat i ansiktet). Reaktionen uppkommer snabbt efter intag av alkohol och avtar i normalfallet inom 30-45 minuter.

Rekommendation

Kombinationen bör undvikas, särskilt om patienten tidigare fått flush/utslag.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

C2 alkohol - pimekrolimus

alkohol, enteralt och parenteralt

pimekrolimus, topikalt

Medicinsk konsekvens

Ansiktsflush och utslag kan uppkomma vid alkoholintag hos cirka 7% av patienter som behandlas med topikalt pimekrolimus (applicerat i ansiktet). Reaktionen uppkommer snabbt efter alkoholintag och avklarar vanligtvis inom 30-45 minuter.

Rekommendation

Kombinationen bör undvikas, särskilt om patienten tidigare reagerat med flush/utslag.

[Läs mer >](#) [Kommentera >](#)

21

21

Other C-interactions

miscellaneous - paracetamol

C3 paracetamol - alkohol

paracetamol, enteralt och parenteralt

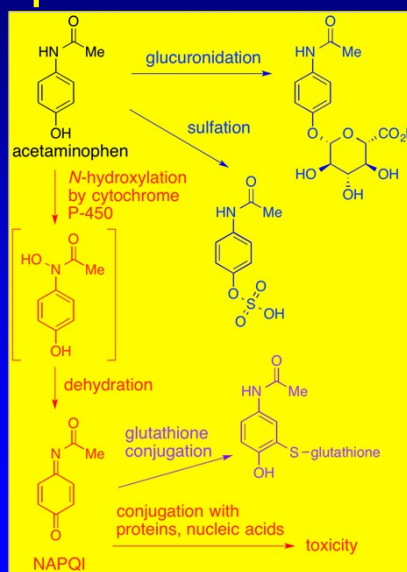
alkohol, enteralt (peroralt)

Medicinsk konsekvens

Samtidig användning av paracetamol och kroniskt intag av alkohol ökar risken för hepatotoxicitet.

Rekommendation

Försiktighet rekommenderas när paracetamol används till kroniska alkoholister. Överväg att sänka dosen till max 2g paracetamol/dag. Kroniska användare av alkohol löper större risk för hepatotoxicitet av paracetamol under perioder när de inte intar alkohol eller när alkoholintaget avbryts plöjtligt.



22

22

Other C-interactions miscellaneous #2

C3 cannabis sativa - alkohol

cannabis sativa, enteralt och parenteralt

alkohol, enteralt (peroralt)

Medicinsk konsekvens

Interaktionen kan leda till försämrad psykomotorisk förmåga.

Rekommendation

Samtidigt intag av alkohol bör undvikas särskilt vid start eller dosjustering av cannabis sativa.

Läs mer > Kommentera >

C3 ivermektin - alkohol

ivermektin, enteralt (peroralt)

alkohol, enteralt (peroralt)

Medicinsk konsekvens

Exponeringen för ivermektin kan öka markant (med cirka 50-60%).

Rekommendation

Vid samtidigt intag bör patienten monitoreras med avseende på eventuella ivermektinbiverkningar.

Läs mer > Kommentera >

C3 alkohol - metformin

alkohol, enteralt (peroralt)

metformin, enteralt och parenteralt

Medicinsk konsekvens

Risk för laktacidosis vid samtidig behandling.

Rekommendation

Intag av större mängder etanol bör undvikas.

Läs mer > Kommentera >

But, what about warfarin?

23

23

Warfarin och alkohol

The screenshot shows the Janusmed interface for Region Stockholm. At the top, it says "Region Stockholm" and "Inloggad som: jorn.schneede@umu.se". Below that is the "Janusmed" logo and navigation links for "Info" and "Kontakt". The main section is titled "Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans". There are two search boxes: one containing "warfarin" and another containing "alkohol". Below the search boxes, there is a checkbox labeled "Inkludera utgångna/ej tillgängliga läkemedelsprodukter" which is unchecked, and a "Rensa sökning" button. There are two tabs: "Interaktioner" (selected) and "Riskprofil II". Under the "Interaktioner" tab, there is a section titled "Interaktioner" with a sub-header "Tjänsten ger en generell information utifrån substansens egenskaper och administrationsväg och tar inte hänsyn till patientens ålder, kön eller aktuell dosering." Below this, there is a toggle switch for "Visa A-interaktioner" which is turned on. At the bottom, there is a table titled "Inga interaktioner mellan valda läkemedel" with two rows: "alkohol" and "warfarin", each with a small circular icon next to it.

24

24

Warfarin and alcohol

HHS Public Access
Author manuscript
Pharmacogenomics Drug Saf. Author manuscript; available in PMC 2015 June 23.

Published in final edited form as:
Pharmacogenomics Drug Saf. 2015 June ; 24(6): 619-627. doi:10.1002/pds.3769.

Alcohol misuse, genetics, and major bleeding among warfarin therapy patients in a community setting†

Joshua A. Roth^{1,2}, Katharine Bradley¹, Kenneth E. Thummel^{1,5}, David L. Veenstra^{3,4}, and Denise Boudreau^{1,3}

¹Group Health Research Institute, Group Health, Seattle, WA, USA
²Hutchinson Institute for Cancer Outcomes Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA
³Pharmaceutical Outcomes Research and Policy Program, University of Washington, Seattle, WA, USA
⁴Institute for Public Health Genetics, University of Washington, Seattle, WA, USA
⁵Department of Pharmaceutics, University of Washington, Seattle, WA, USA

Abstract

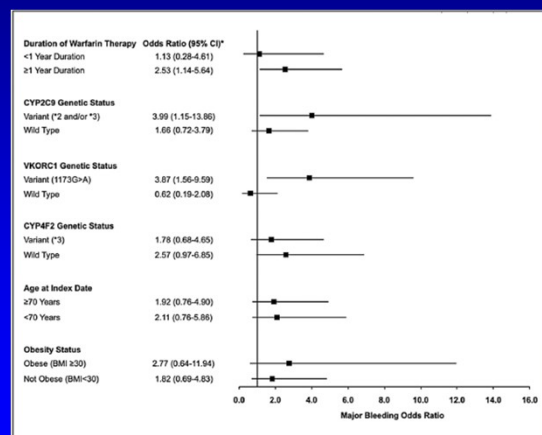
Purpose—Little is known about the impact of alcohol consumption on warfarin safety, or whether demographic, clinical, or genetic factors modify risk of adverse events. We conducted a case-control study to assess the association between screening positive for moderate/severe alcohol misuse and the risk of major bleeding in a community sample of patients using warfarin.

Methods—The study sample consisted of 570 adult patients continuously enrolled in Group Health for at least 2 years and receiving warfarin. The main outcome was major bleeding validated through medical record review. Cases experienced major bleeding, and controls did not experience major bleeding. Exposures were Alcohol Use Disorders Identification Test Consumption Questionnaire (AUDIT-C) scores and report of heavy episodic drinking (≥5 drinks on an occasion). The odds of major bleeding were estimated with multivariate logistic regression models. The overall sample was 55% male, 94% Caucasian, and had a mean age of 70 years.

Results—Among 265 cases and 305 controls, AUDIT-C scores indicative of moderate/severe alcohol misuse and heavy episodic drinking were associated with increased risk of major bleeding.

25

Warfarin and alcohol



Moderate/severe alcohol misuse

26

Summary

- Interactions between alcohol and drugs are complex and often based on data from chronic heavy drinkers.
- Few data on moderate alcohol consumption
- Interactions are both of pharmacokinetic, -dynamic and "indirect" nature (metabolism)
- Risk of over-sedation (additive **CNS-depression**) in combination with e.g. **BZD**
- Risk of interaction with **warfarin (/NOAC?)**
- Risk of interaction with **paracetamol / formation of toxic products**
- Risk of **disulfiram-like** effects / **flushing**
- Alcohol in **diabetes** Risk of hypoglycemia and lactate acidosis
- **No "safe" alcohol consumption levels** in concomitant drug use

27

27

Alcohol and Medication Interactions

Ron Weathermon, Pharm.D., and David W. Crabb, M.D.

Many medications can interact with alcohol, thereby altering the metabolism or effects of alcohol and/or the medication. Some of these interactions can occur even at moderate drinking levels and result in adverse health effects for the drinker. Two types of alcohol-medication interactions exist: (1) pharmacokinetic interactions, in which alcohol interferes with the metabolism of the medication, and (2) pharmacodynamic interactions, in which alcohol enhances the effects of the medication, particularly in the central nervous system (e.g., sedation). Pharmacokinetic interactions generally occur in the liver, where both alcohol and many medications are metabolized, frequently by the same enzymes. Numerous classes of prescription medications can interact with alcohol, including antibiotics, antidepressants, antihistamines, barbiturates, benzodiazepines, histamine H₂ receptor antagonists, muscle relaxants, nonnarcotic pain medications and anti-inflammatory agents, opioids, and warfarin. In addition, many over-the-counter and herbal medications can cause negative effects when taken with alcohol. KEY WORDS: moderate AOD use; prescription drug; adverse drug

[Alcohol Res Health. 1999;23\(1\):40-54.](#)

28

28