

## Μεταβολισμός, απέκκριση

Το 90-98% του αλκοόλ που εισέρχεται στο σώμα υφίσταται πλήρη οξείδωση στο ήπαρ. Μόνο ένα 2% της αιθανόλης διαφεύγει της οξείδωσης, ενώ κάτω από ειδικές συνθήκες και όταν έχει καταναλωθεί μεγάλη δόση το ποσοστό μπορεί να φτάσει το 10%. Αν και μικρές ποσότητες αιθανόλης μπορούν να ανιχνευθούν σε διάφορες σωματικές εκκρίσεις, εντούτοις η μη οξειδωμένη αιθανόλη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς και τους πνεύμονες. Η συγκέντρωσή της στα ούρα είναι ελάχιστα μεγαλύτερη από τη συγκέντρωσή της στο αίμα, ενώ η αντίστοιχη συγκέντρωση στον κυψελιδικό αέρα είναι το 0,05% αυτής του αίματος.

Ο μεταβολισμός στο ήπαρ συμβαίνει σε τρία στάδια. Το πρώτο είναι οξείδωση μέσω της αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH) με την παραγωγή ακεταλδεϋδης:



Η ADH είναι ένα ένζυμο το οποίο περιέχει ψευδάργυρο και βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων, χρησιμοποιεί δε ως δέκτη  $\text{H}^+$  το συνένζυμο NAD. Δύο άλλα ένζυμα, η καταλάση και οι οξειδάσες μικτής λειτουργίας, μπορούν να οξειδώσουν το αλκοόλ σε ακεταλδεϋδη, αλλά ο ρόλος τους είναι μικρός. Η δράση τους μπορεί να αυξηθεί σε συνεχή και υπερβολική λήψη αλκοόλ. Επίσης μικρές ποσότητες ADH έχουν βρεθεί στο βλεννογόνο του στομάχου και του λεπτού εντέρου και συνεπώς ένα μικρό μέρος του μεταβολισμού συμβαίνει εκεί.

Η ακεταλδεϋδη είναι μια ουσία δραστική και τοξική, όμως φυσιολογικά η συγκέντρωσή της είναι μικρή και ασήμαντη διότι μετατρέπεται ταχέως σε οξεικό οξύ με ένα δεύτερο οξειδωτικό στάδιο, μέσω του κυτταροπλασματικού ενζύμου αλδεϋδική αφυδρογονάση. Το οξεικό οξύ στη συνέχεια ελευθερώνεται στην ηπατική φλέβα, όπου συνδυαζόμενο με το συνένζυμο A σχηματίζει το ακετυλοσυνένζυμο A, το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του Krebs και χρησιμοποιείται σε ποικίλες αναβολικές αντιδράσεις.

Πρέπει να τονιστεί ότι ο μεταβολισμός του αλκοόλ είναι σχετικά σταθερός με το χρόνο και ελάχιστα αυξάνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης στο αίμα (κινητική μηδενικής τάξεως). Το ποσό της αιθανόλης που οξειδώνεται ανά μονάδα χρόνου είναι σε γενικές γραμμές ανάλογο του σωματικού βάρους αλλά και του βάρους του ήπατος. Ο μέσος άνθρωπος

μεταβολίζει 6-8 γραμμάρια (7,5-10 ml) αλκοόλης ανά ώρα και αυτός ο ρυθμός είναι σταθερός για το συγκεκριμένο άτομο. Μικρότερες ποσότητες αλκοόλ μεταβολίζονται πιο αργά, αλλά μεγαλύτερα ποσά μεταβολίζονται με ρυθμό ανεξάρτητο από την ποσότητα στο αίμα. Το μέγιστο ποσό αλκοόλ που μπορεί να μεταβολιστεί σε 24 ώρες είναι 170 γραμμάρια και ο παράγοντας που περιορίζει το ρυθμό είναι η επάρκεια σε NAD. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκε αύξηση του μεταβολισμού μετά από αύξηση της συγκέντρωσης στην κυκλοφορία, ως αποτέλεσμα της συμμετοχής των άλλων μεταβολικών οδών: της καταλάσης και των οξειδασών μικτής λειτουργίας.

Πρέπει τέλος, να σημειωθεί πως ενώ η συμμετοχή του τελευταίου συστήματος στην οξειδωση του αλκοόλ είναι μικρή, εντούτοις παίζει μεγάλο ρόλο στις αλληλεπιδράσεις της αιθυλικής αλκοόλης με τα φάρμακα που μεταβολίζονται από το συγκεκριμένο σύστημα.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες του αλκοόλ κατά συστήματα**

Όταν η λήψη αλκοόλ είναι συνεχής και υπερβολική μπορεί να έχει βλαβερές επιδράσεις σε όλους τους ιστούς του σώματος, είτε έμμεσα, είτε άμεσα. Αυτό συμβαίνει εν μέρει εξαιτίας του σχετικώς μεγάλου ποσού που πρέπει να προσληφθεί προκειμένου να επιτευχθούν τα επιθυμητά αποτελέσματα και εν μέρει εξαιτίας του γεγονότος ότι το αλκοόλ είναι εξαιρετικά υδατοδιαλυτό και έτσι ταχέως κατανέμεται σε όλους τους ιστούς και τα όργανα. Επιπλέον, υψηλές συγκεντρώσεις είναι άμεσα τοξικές στους ιστούς.

Μερικές έμμεσες δράσεις είναι αποτέλεσμα του μεταβολισμού της αιθυλικής αλκοόλης και περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις με ένζυμα, οδηγώντας σε νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία. Το αλκοόλ δεν έχει θρεπτική αξία πέραν του ενεργειακού του περιεχομένου. Σε αντίθεση με τη διεγερτική δράση στην όρεξη που έχει ένα ποτό πριν το γεύμα, υπερβολική λήψη αλκοόλ καταστέλλει την όρεξη και παρεμποδίζει την ικανοποιητική απορρόφηση αμινοξέων, βιταμινών και άλλων θρεπτικών συστατικών, οδηγώντας στη δυσθρεψία. Αν και το αλκοόλ δεν έχει αποδειχθεί ακόμη ως καρκινογόνο, είναι ένα καλό διαλυτικό μέσο για γνωστά καρκινογόνα και έτσι μπορεί να συμβάλει στην κυκλοφορία τους και επομένως στις μεταστάσεις.

Πιο αναλυτικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του αλκοόλ κατά συστήματα έχουν ως εξής:

### **α) Γαστρεντερικό σύστημα**

Συστηματική λήψη αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει στοματίτιδα, δημιουργία σχισμών και ξηράς απολέπισης του προχειλιδίου και των γωνιών του στόματος, υπεραιμία της γλώσσας, διάβρωση των βλεννογόνων, εξελκώσεις του στόματος, οισοφαγίτιδα, διάχυτο οισοφαγικό σπασμό, ρήξη οισοφάγου, οξεία διαβρωτική γαστρίτιδα, χρόνια υπερτροφική γαστρίτιδα, πεπτικά έλκη, αιματέμεση και δυσαπορρόφηση με συνέπεια τη λεγόμενη “αλκοολική διάρροια”. Επίσης, η αιθυλική αλκοόλη αυξάνει τη γαστρική έκκριση.

Η δυσμενέστερη συνέπεια της χρόνιας λήψης αλκοόλ είναι η υψηλή συχνότητα καρκίνου της γλώσσας, του στόματος, του φάρυγγα, του οισοφάγου, του στομάχου και του ήπατος ιδιαίτερα σε συνδυασμό με το κάπνισμα. Τέλος, αλκοολικοί με καρκίνο έχουν χειρότερη πρόγνωση και μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης κάποιου άλλου πρωτοπαθούς όγκου από μη αλκοολικούς, οι οποίοι πάσχουν από την ίδια μορφή καρκίνου.

Όσον αφορά στο ήπαρ, σήμερα πιστεύεται πως το αλκοόλ εκτός από την άμεση ηπατοτοξικότητα δρα και έμμεσα, με την κακή θρέψη που προκαλεί. Συγκεκριμένα, διαταράσσεται η σύνθεση λιπών με συνέπεια τη συσσώρευση λίπους και τη δημιουργία λιπώδους ήπατος, αλκοολικής ηπατίτιδας και αλκοολικής κίρωσης. Η λειτουργική ανεπάρκεια του ήπατος που προκαλείται έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη δευτερογενώς άλλων βλαβών, όπως της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Στο πάγκρεας το αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει οξεία ή και χρόνια υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα, καθώς αυξάνει την έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων και τον τόνο του σφιγκτήρα του Oddi. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί και άμεση τοξική δράση του στο παγκρεατικό παρέγχυμα. Για να προκληθούν βλάβες στο πάγκρεας απαιτείται καθημερινή λήψη 150 γραμμαρίων αλκοόλ για διάστημα 11-15 χρόνων.

### **β) Καρδιαγγειακό σύστημα**

Το αλκοόλ προκαλεί αγγειοδιαστολή με αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος. Όμως, η διαστολή των περιφερικών αγγείων προκαλεί μεγάλη απώλεια θερμότητας με αποτέλεσμα το άτομο έπειτα από μια σύντομη αίσθηση “ζεστής” να κρυώνει περισσότερο.

Στην καρδιά το αλκοόλ προκαλεί μυοκαρδιοπάθεια, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και καρδιακή ανεπάρκεια. Μερικά από αυτά τα συ-

μπτώματα οφείλονται στην ανεπάρκεια θειαμίνης, ενώ άλλα οφείλονται στην απευθείας δράση του αλκοόλ και των μεταβολιτών του. Οι βλάβες στο μυοκάρδιο οφείλονται στην καταστροφή των μιτοχονδρίων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η σύνθεση ορισμένων ενζύμων αναστέλλεται από την ακεταλδεΐδη, οπότε διαταράσσεται η δράση τους στο μυοκάρδιο.

### **γ) Αναπνευστικό σύστημα**

Μέτριες ποσότητες αιθανόλης στον άνθρωπο μπορούν να διεγείρουν ή να αναστείλουν την αναπνευστική λειτουργία. Μεγάλα ποσά (συγκέντρωση στο αίμα 400 mg/dl ή περισσότερο) προκαλούν επικίνδυνη και θανατηφόρα καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας. Επίσης, καταστέλλεται η αναπνευστική ανταπόκριση στο CO<sub>2</sub>. Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ευαισθησία στις λοιμώξεις.

### **δ) Γεννητικό σύστημα**

Το αλκοόλ σχετίζεται με υπογοναδισμό και ανικανότητα στους άνδρες και στειρώση στις γυναίκες.

### **ε) Ουροποιητικό σύστημα**

Η αιθανόλη έχει διουρητική δράση στην οποία συμβάλλει τόσο ο όγκος υγρών που προσλαμβάνεται με τα αλκοολούχα όσο και η αναστολή της έκκρισης ADH με αποτέλεσμα την ελάττωση της νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης ύδατος. Η διουρητική δράση είναι ανάλογη της συγκέντρωσης στο αίμα και συμβαίνει όταν η συγκέντρωση αυξάνεται και όχι όταν ελαττώνεται ή μένει σταθερή. Αντιθέτως, η αιθανόλη σε επαναλαμβανόμενες δόσεις έχει αντιδιουρητική δράση.

### **στ) Ερειστικό σύστημα**

Ελαττώνεται η μυϊκή λειτουργία λόγω καταστολής του Κ.Ν.Σ. και παρατηρούνται ηλεκτρομυογραφικές διαταραχές και μυοπάθεια. Στα οστά προκαλείται οστεοπόρωση, η οποία οφείλεται πιθανώς σε άμεση τοξική δράση του οινοπνεύματος στους οστεοβλάστες καθώς και στην ελάττωση της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο, επειδή το οινόπνευμα επηρεάζει το μεταβολισμό της βιταμίνης D.

### ζ) *Ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές*

Αναφέρεται ελάττωση της τεστοστερόνης, υπογλυκαιμία, υπεργλυκαιμία, πρωτεϊνικές ελλείψεις και ανεπάρκεια βιταμίνης Β.

### η) *Αίμα*

Έχει παρατηρηθεί μεγαλοβλαστική, σιδηροβλαστική αναιμία και ελάττωση της μεταναστευτικής ικανότητας των λευκοκυττάρων σε φλεγμαίνουσες περιοχές στην οποία αποδίδεται εν μέρει και η ελαττωμένη αντίσταση των αλκοολικών σε λοιμώξεις.

### θ) *Κ.Ν.Σ.*

Η επίδραση του αλκοόλ στο Κ.Ν.Σ. θα αναλυθεί στη συνέχεια.

### **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα**

Υπάρχουν τρεις τύποι αλληλεπίδρασης του αλκοόλ με άλλα φάρμακα.

#### ***Α) Ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ και φαρμάκου (μη χρόνιες καταστάσεις)***

Αν χορηγηθεί ένα φάρμακο μετά τη λήψη αλκοόλ και πριν το τελευταίο απομακρυνθεί από την κυκλοφορία και οι δύο ουσίες ανταγωνίζονται για τα διαθέσιμα μεταβολικά ένζυμα, οπότε αυξάνεται ο χρόνος ημίσειας ζωής και των δύο. Ο βαθμός της αλληλεπίδρασης εξαρτάται από τη βιοδιαθεσιμότητα κάθε ουσίας. Έτσι το φάρμακο με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και χαμηλή ηπατική κάθαρση είναι λιγότερο ευαίσθητο στη σύγχρονη χορήγηση αλκοόλ από ένα άλλο φάρμακο με αντίθετες ιδιότητες. Για παράδειγμα, η χορήγηση αλκοόλ προκαλεί αύξηση κατά 96% στη συγκέντρωση της διαζεπάμης στο αίμα 18 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγησή της και 100% αύξηση μετά από δόση από το στόμα, σε σύγκριση με άτομα που πήραν μόνο διαζεπάμη. Το αποτέλεσμα αυτό σχετίζεται με τα ευρήματα πειραμάτων που δείχνουν πως το αλκοόλ αποκλείει το ενζυμικό σύστημα των οξειδασών μικτής λειτουργίας αφού έχει προτεραιότητα σε σχέση με άλλα φάρμακα. Παρόμοια αλληλεπίδραση παρατηρείται και κατά τη σύγχρονη χορήγηση αλκοόλης με αντιπηκτικά από το στόμα, βαρβιτουρικά, φαινοτοΐνη και υπογλυκαιμικά φάρμακα.

### **B) Χρόνιος αλκοολισμός**

Ο χρόνιος αλκοολισμός προκαλεί ανάπτυξη του λείου ενδοπλασματικού δικτύου και αύξηση των μικροσωματικών ηπατικών ενζύμων στο ήπαρ, αυξάνοντας έτσι τη μεταβολική δραστηριότητα των μικροσωματίων. Συνεπώς ο βιομετασχηματισμός και η κάθαρση βενζοδιαζεπινών, βαρβιτουρικών, φαινυτοΐνης, αντιπηκτικών, αυξάνεται ενώ η δράση των φαρμάκων αυτών ελαττώνεται. Από την άλλη, η ενεργοποίηση του ηπατικού λείου ενδοπλασματικού δικτύου μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή τοξικών μεταβολιτών από άλλα φάρμακα, όπως η ακεταμινοφαΐνη, η κοκαΐνη και η βιταμίνη Α.

### **Γ) Λήψη αλκοόλ από χρόνιους χρήστες φαρμάκων**

Η περίπτωση αυτή είναι η λιγότερο μελετημένη. Θεωρητικά εξαιτίας της ταχείας ελάττωσης της συγκέντρωσης του αλκοόλ και του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου, είναι απίθανο να συμβεί μια επικίνδυνη φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Έτσι, λοιπόν, ένας χρόνιος χρήστης διαζεπάμης δεν θα κινδυνεύσει αν πιει ένα ποτήρι κρασί με το γεύμα του.

Πρέπει να τονιστεί πως εκτός από τις παραπάνω φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, η αλκοόλη παρουσιάζει και φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με πολλά φάρμακα εξαιτίας αθροιστικής κατασταλτικής δράσης στο Κ.Ν.Σ. Τέτοια φάρμακα είναι τα αντιισταμινικά, οι β- αποκλειστές, οι βενζοδιαζεπίνες, η δεξτροπροποξυφαΐνη, η εθιναμάτη, η μεθακουανολόνη, η μιανσερίνη, τα οπιοειδή αναλγητικά και η παραλδεΐδη.

Τέλος, υπάρχουν και πολλές άλλες αλληλεπιδράσεις ο μηχανισμός των οποίων δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF: *Neuropsychopharmacology*. Sinauer Associates Inc., Sunderland, Massachusetts (1997).
2. Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA: Hypnotics and sedatives; ethanol. In Goodman, Gilman (eds.): *The pharmacological basis of therapeutics*. (9<sup>th</sup> edition), pp 361-396, McGraw Hill, New York (1996).
3. Παπαδημητρίου ΣΚ. Ειδική Παθολογική Ανατομική. Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα (1990)
4. Παραδέλλης Αθ. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων(Β έκδοση). University Studio Press, Θεσσαλονίκη (1990).
5. Συμεωνίδης Π.: Ορθοπαιδική (Β' έκδοση) University Studio Press, Θεσσαλονίκη (1997)