

Pharmacological Interactions of Ethanol with Selected Illegal Substances of Abuse



DOVRTĚLOVÁ, G., NOSKOVÁ, K., ZENDULKA, O.

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Citation: Dovrtělová, G., Nosková, K., Zendulka, O. (2015). Farmakologické interakce etanolu s vybranými zneužívanými nelegálními látkami. *Adiktologie*, 15(3), 280–288.

SUMMARY: *The popularity of ethanol in the countries of Central Europe is traditionally very high and its total consumption has exhibited minimal fluctuations in recent decades. On the other hand, the availability and popularity of psychotropic substances of abuse have been increasing constantly, among drinkers too, since the markets of the post-communist countries, including the Czech Republic, opened up. The easy availability of ethanol is very likely to increase the chances of people addicted to illegal psychotropic substances combining them with ethanol very often. This work is focused on describing the interaction of ethanol with amphetamines, cannabinoids, cocaine, LSD, and NMDA receptor antagonists. Interactions are evaluated from a pharmacological point of view and the results of these combinations are compared in terms of the risks or „benefits“ to the user.*

KEY WORDS: ETHANOL – INTERACTION – DRUG ADDICTION – SUBSTANCES OF ABUSE

Submitted: 19 / MARCH / 2015

Accepted: 7 / OCTOBER / 2015

Grant support: This work was supported by the project MUNI/A/1116/2014.

Address for correspondence: Ondřej Zendulka, PhD. / zendulka@med.muni.cz / Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

Farmakologické interakce etanolu s vybranými zneužívanými nelegálními látkami



DOVRTĚLOVÁ, G., NOSKOVÁ, K., ZENDULKA, O.

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita v Brně

Citace: Dovrtělová, G., Nosková, K., Zendulka, O. (2015). Farmakologické interakce etanolu s vybranými zneužívanými nelegálními látkami. *Adiktologie*, 15(3), 280–288.

SOUHRN: Obliba etanolu v zemích střední Evropy je tradičně velmi vysoká a jeho celková spotřeba zaznamenává v posledních desetiletích minimální výkyvy. Naopak je tomu u zneužívaných psychotropních látek, které jsou díky otevření trhu postkomunistických zemí včetně ČR stále dostupnější a oblíbenější i mezi konzumenty etanolu. Díky dobré dostupnosti etanolu je vysoce pravděpodobné, že u lidí závislých na nelegálních psychotropních látkách může docházet velmi často k jejich kombinaci s etanolem. Práce je zaměřena na popis interakcí etanolu s amfetaminy, kanabinoidy, kokainem, LSD a antagonisty NMDA receptorů. Interakce jsou hodnoceny z farmakologického hlediska a dosažené výsledky těchto kombinací jsou porovnány z pohledu rizika či „přínosu“ pro uživatele.

KLÍČOVÁ SLOVA: ETANOL – INTERAKCE – LÁTKOVÁ ZÁVISLOST – ZNEUŽÍVANÉ LÁTKY

Došlo do redakce: 19 / BŘEZEN / 2015

Přijato k tisku: 7 / ŘÍJEN / 2015

Grantová podpora: Práce byla podpořena projektem MUNI/A/1116/2014

Korespondenční adresa: PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D. / zendulka@med.muni.cz / Farmakologický ústav LF MU, Kamenice 5, Brno 625 00

● 1 ÚVOD

V České republice má konzumace alkoholických nápojů dlouhou tradici a dlouhodobě se ve statistikách celkové spotřeby etanolu v přepočtu na obyvatele řadíme mezi státy s nejvyšší spotřebou (OECD, 2013). Za popularitou etanolu stojí pravděpodobně více faktorů. Mimo nespornou cenovou dostupnost v porovnání s jinými psychotropními látkami je to i historický aspekt, kdy trhy bývalého východního bloku byly nedostupné pro drogy běžně zneužívané v západních zemích a konzumace alkoholických nápojů si upevnila svoje místo mezi osobami, které by za jiných podmínek přešly k jiným drogám. V neposlední řadě hraje důležitou roli v oblíbě etanolu i jeho obecné vnímání ve společnosti, která je k jeho konzumaci velmi benevolentní. Ze zpráv Národního monitorovacího střediska pro drogy a drogové závislosti (NMS) však vyplývá, že u velké části populace je užívání etanolu problémové. Poslední Výroční zpráva z roku 2012 uvádí, že podle screeningové stupnice CAGE spadá do kategorie rizikového pití etanolu 17 % populace a dalších 8,2 % jsou uživatelé z kategorie škodlivého nebo problémového pití (Mravčík et al., 2013). V absolutních číslech tyto počty představují 1,6–2,1 milionu osob. Prevalence užívání etanolu je však ještě mnohem vyšší. Z dotazníkového šetření NMS vyplývá, že z 2134 respondentů jich etanol v posledním měsíci požílo 69,9 % (Mravčík et al., 2013). Takto vysoká prevalence užívání etanolu v populaci vede s vysokou pravděpodobností ke kombinacím alkoholických nápojů s jinými látkami, ať už ze skupiny léčiv u pacientů, nebo s nelegálními psychotropiky u uživatelů návykových látek. Z farmakologického hlediska je vždy kombinace aplikovaných látek riziková kvůli vzniku možných interakcí na farmakodynamické i farmakokinetické úrovni. Toto riziko se ještě více stupňuje, účinkují-li obě podané látky na stejný cílový orgán, jako je tomu například právě u kombinace etanolu a terapeuticky používaných i zneužívaných psychotropik. Zmíněné interakce mohou být záměrně využívány a být pro konzumenty „přínosem“, zejména pokud je výsledný efekt interakce pro uživatele výhodný ve smyslu silnějšího nebo déle trvajících psychotropního efektu, pro který jsou látky zneužívány. Popřípadě, vede-li kombinace látek k potlačení vedlejších nebo nežádoucích účinků jedné, nebo dokonce obou užitých látek. V jiných případech může být současné užití nevhodné s následnými závažnými zdravotními komplikacemi, a v některých případech dokonce i život ohrožující. Etanol je uváděn jako nejčastější složka kombinací látek, jejichž interakce vedla k příjmu pacienta na pohotovosti v USA (SAMHSA, 2008).

Práce si dává za cíl popsat interakce mezi etanolem a zneužívanými látkami z farmakologického hlediska a nastínit možná rizika, popřípadě „přínosy“, které vyplývají ze současného užívání těchto látek pro jejich konzumenty.

● 2 INTERAKCE ETANOLU A KOKAINU

Kokain je tropanový alkaloid získávaný z listů jihoamerické rostliny rudodřev koka (*Erythroxylaceae*). Kokové listy používali jihoameričtí indiáni po tisíce let, a to buď ve formě čaje, nebo ke žvýkání. Mechanismem působení kokainu je inhibice zpětného vychytávání serotoninu, noradrenalinu a dopaminu. Klinický efekt spočívá v psychostimulaci, potlačení chuti k jídlu a euforii, díky které je často zneužíván. Dále také ovlivňuje napětově řízené sodíkové kanály neuronálních membrán, díky čemuž má i lokálně anestetické působení.

Metabolismu kokainu se účastní enzymy karboxyesterázy 1 a 2 (hCE1 a hCE2), které katalyzují hydrolýzu kokainu na jeho dva hlavní metabolity, benzoyllegonin a ekgonin. Kokain je však poměrně často užíván v kombinaci s etanolem, v jehož přítomnosti dochází ke změně v metabolismu kokainu, který v tomto případě podléhá transesterifikaci a vzniká aktivní metabolit kokaetylen. Kokaetylen vykazuje podobné psychostimulační a euforizující účinky jako kokain a ovlivňuje i kardiovaskulární systém. Pro sílu efektu srovnatelnou s kokainem je však potřeba podat jej intranazálně, po aplikaci intravenózní jsou navozené účinky slabší (McCance et al., 1995; Perez-Reyes et al., 1994).

Důležitou roli hraje pořadí podání drog. U subjektů, kterým byl aplikován nejdříve kokain a až posléze etanol, nedošlo k nárůstu plazmatických hladin kokainu, zatímco osoby, které požíly nejdříve etanol a potom kokain, vykazovaly zvýšené plazmatické koncentrace kokainu. Na zvýšení hladin se podílí několik faktorů. Jednak dochází k ovlivnění na úrovni absorpce. Etanol podaný 30 minut před kokainem způsobí vazodilataci v cévách nosní mukózy, a proto je absorpce po intranazálním podání (šňupání) usnadněna (Perez-Reyes, 1994; Perez-Reyes & Jeffcoat, 1992). Dále se jedná o etanolem indukovanou inhibici karboxyesteráz metabolizujících kokain (Cami et al., 1998) a tím se snižuje clearance kokainu i kokaetylen (Farré et al., 1997). Hladina etanolu se při této kombinaci významněji nemění (Farré et al., 1997; Perez-Reyes, 1994; Perez-Reyes & Jeffcoat, 1992).

Z dalších účinků kokainu a etanolu mimo centrální nervovou soustavu (CNS) je významné ovlivnění srdeční frekvence, které se může výrazně podílet na negativních vedlejších účincích či projevech toxicity. Již samostatné podání kokainu nebo etanolu vede k signifikantnímu zrychlení srdeční frekvence a jejich současné podání tepovou frekvenci ještě zvyšuje (Farré et al., 1997; Perez-Reyes, 1994; Perez-Reyes & Jeffcoat, 1992). Při kombinaci kokainu s etanolem, ale i u kokaetylen, byla prokázána kardiotoxicita, jejíž příčina pravděpodobně spočívá v interferenci s iontovými kanály v kardiomyocytech (Bai et al., 1996; Henning & Wilson, 1996). Z tohoto pohledu se tedy zdá kombinace těchto dvou látek značně riziková, zejména u osob s predispozicí k poruchám srdečního rytmu nebo s poškozením myokardu.

Z endokrinních parametrů dochází k navýšení plazmatických koncentrací kortizolu a také k hyperprolaktinémii, která je připisována působení etanolu, protože kokain samotný hladinu prolaktinu snižuje. Dále bylo subjektivně popisováno snížení sedace navozené etanolem a zvýšení euforických pocitů (Farré et al., 1997), které může korespondovat s vyššími plazmatickými hladinami či delším působením kokainu. Tento fakt může vést ke zvýšení příjmu etanolu v kombinaci s kokainem. Objektivně pak kokain antagonizuje změny v chování navozené etanolem (např. schopnost učení a psychomotorickou aktivitu) (Higgins et al., 1992). Na druhou stranu ale byla pozorována i zvýšená agresivita po kombinaci těchto dvou drog (Salloum et al., 1996), což je pravděpodobně způsobeno nárůstem extraneuronálních hladin dopaminu a serotoninu (Pennings et al., 2002; Ritz et al., 1992).

● 3 INTERAKCE ETANOLU S AMFETAMINY

Amfetaminové deriváty, stejně jako etanol, patří historicky k tradičním drogám středoevropského regionu. Současná aplikace amfetaminů s etanolem a také užívání zmíněných látek nikoliv současně, ale s určitou latencí může vést k zajímavým interakcím. V preklinickém modelu na potkanech bylo opakovaně prokázáno, že současná aplikace metamfetaminu (MET) s etanolem vede k inhibici metabolismu MET, což se projevuje zvýšením plazmatických hladin amfetaminu (AMF) i samotného MET a současně poklesem hladin *p*-hydroxylovaných metabolitů těchto dvou látek v důsledku inhibice reakce etanolem (Liang et al., 2012; Toddy et al., 1978; Yamada et al., 2001). Stejný efekt byl potvrzen i u makaků (*Macaca fascicularis*), kterým byla kombinace MET a etanolu aplikována buď akutně, nebo chronicky. Na rozdíl od předchozích prací však byla inhibice *p*-hydroxylace zaznamenána pouze u akutně podané kombinace, kdežto chronická aplikace vedla k opačnému jevu, a tedy výraznému zvýšení koncentrací hydroxylovaných metabolitů ve srovnání s kontrolou (Ochiai, 1992). Prakticky stejné výsledky jako na zvířecích modelech jsou dokumentované i v klinických studiích s lidskými subjekty. U osob závislých na MET bylo při současném požití drogy v kombinaci s etanolem zjištěno snížené množství hydroxylovaných derivátů v moči (Shimosato, 1988). Jiná studie u drogově závislých na MET zjistila, že vliv etanolu na metabolismus MET může mít bifázický charakter podobně jako u zmíněného experimentu provedeného na makacích. U subjektů s každodenní konzumací etanolu a těch, u kterých byly vzorky krve odebrány po současné aplikaci MET a etanolu, byla pozorována inhibice hydroxylace, kdežto u závislých požívajících etanol 3–4x týdně došlo k indukci této reakce (Shimosato et al., 1988). Naproti tomu existuje i práce uvádějící, že kombinace MET a etanolu nevede k výrazné změně ve farmakokinetice MET, výrazně se snižuje pouze distribuční objem u kombinace látek (Mendelson et

al., 1995). V této studii však nebyly stanoveny hladiny samotných hydroxylovaných derivátů, ale pouze hladiny MET a AMF, které byly oproti kontrolám s aplikací samotného MET nesignifikantně vyšší. Současná kombinace těchto dvou látek je tedy z hlediska elevace plazmatických hladin a biotransformace amfetaminů pro konzumenty „výhodná“ a může vést k prodloužení nebo zesílení jejich psychotropních účinků podobně jako kombinace etanolu a kokainu.

Druhým úhlem pohledu je možná interakce z hlediska ovlivnění metabolismu samotného etanolu. Zde jsou k dispozici pouze data preklinická. V *in vitro* modelech bylo zjištěno, že AMF nekompetitivně inhibuje myši i potkaní alkoholdehydrogenázu, zatímco v *in vivo* modelu na potkanech dochází k poklesu plazmatických hladin etanolu vlivem AMF (Messiha, 1978). Stejný efekt vedoucí k výraznému poklesu hladin etanolu jsme zjistili i v našem experimentu s MET chronicky aplikovaným potkanům a bolusově podaným etanolem (Zendulka et al., 2012). V následující studii se nám tento efekt potvrdil a navíc jsme zjistili, že přetrvává i pokud se kombinace MET a etanolu aplikuje potkanům chronicky (data dosud nepublikována).

Výše uvedené interakce farmakokinetického typu mohou významně ovlivňovat i psychotropní účinky této kombinace. Inhibice *p*-hydroxylace a zvýšení plazmatických koncentrací MET a AMF, a tedy silnější psychostimulace na úkor sedativního účinku etanolu může vysvětlovat, proč lidé po uvedené kombinaci uvádějí snížení subjektivního pocitu opilosti (Kirkpatrick et al., 2012; Mendelson et al., 1995). To se může následně projevit i změnou v množství přijímaného etanolu. V preklinických experimentech bylo zjištěno, že u potkanů závislých na 10% etanolu s implantáty pomalu uvolňujícími nikotin a AMF došlo ke zvýšení příjmu nabízeného etanolu (Potthoff et al., 1983). Naproti tomu další preklinická data uvádějí, že tento efekt může být dávkou závislý. V podobném potkaním modelu závislosti na 5% etanolu působily nejnižší dávky AMF (0,25 mg/kg) nesignifikantní zvýšení příjmu, středně vysoké dávky AMF (0,5 mg/kg) příjem neovlivňovaly a nejvyšší (1 mg/kg) jej signifikantně snižovaly (Pfeffer & Samson, 1985). Tento výsledek také dokládá práce, kdy byl MET (2 mg/kg) podáván opět potkanům závislým na etanolu společně s fenfluraminem (8 mg/kg). Kombinace MET a fenfluraminu nejenže tlumí symptomy abstinence po vysazení etanolu, ale zároveň i snižuje příjem nabízeného etanolu (Yu et al., 1997). Na druhou stranu bylo ve zvířecím modelu také popsáno, že současná aplikace etanolu a MET myším vede ke snížení citlivosti zvířat k účinkům MET. Respektive je blokována zvýšená lokomotorická aktivita pozorovaná u nízkých dávek (1,5 a 2,5 mg/kg) samostatně podaného MET a naopak se zvyšuje aktivita u dávek vyšších (5,0 a 7,5 mg/kg), která je po aplikaci samotného MET inhibována ve srovnání s nízkými dávkami (Kohda et al., 1986).

Vzhledem k tomu, že obě látky, jak etanol, tak MET, se vyznačují jistou neurotoxicitou, je zajímavé sledovat tento efekt i po vzájemné kombinaci. U myši závislých na 2% etanolu nebo stejném množství etanolu podávaného ve formě červeného vína byla neurotoxicita stanovena na základě poklesu hladin dopaminu a jeho metabolitů ve striatu 72 h od aplikace MET. Po aplikaci samotného MET došlo ke snížení hladin dopaminu a tento jev byl potencován současným podáním etanolu. Aplikace etanolu ve formě vína naopak částečně bránila změnám v hladinách dopaminu (Ali & Bondy, 2010). Podobný negativní efekt kombinace MET a etanolu na mozek je popsán ve studii u drogově závislých, kde u osob závislých současně na AMF a etanolu byla pomocí magnetické rezonance pozorována výrazná redukce tloušťky cerebrálního kortexu (Lawyer et al., 2010).

Mimo těchto převážně negativních účinků však lze nalézt i důvody, pro které by konzumenti MET dávali přednost kombinaci s etanolem před samotným MET. Kromě zmíněného vlivu etanolu na farmakokinetiku MET a prodloužení jeho účinku totiž etanol mírní poruchy spánku vyvolané MET (Kirkpatrick et al., 2012).

● 4 INTERAKCE ETANOLU A LSD

Obecně je kombinace halucinogenů a etanolu popisována jako nevýhodná z důvodu antagonistických psychotropních efektů, které snižují subjektivní pocity opilosti i halucinogenní účinky drog. Možná díky tomuto působení bylo LSD zkoumáno v 50. až 70. letech minulého století v terapii alkoholové závislosti a omezeně i jiných drogových závislostí, či jako možný doplněk při léčbě úzkosti, deprese a dalších onemocnění. Byly vyvinuty dva kontrastní modely léčby, psycholytický a psychedelický. V psycholytickém modelu se podávaly nízké dávky LSD několik měsíců až let. V psychedelickém modelu se podala vysoká dávka LSD jednou, případně víckrát s cílem navodit psychedelický vrchol (Bogenschutz, 2013). Nedávno publikovaná metaanalýza zabývající se aplikací LSD při alkoholové závislosti obsahující data z 6 randomizovaných studií (536 účastníků) potvrdila, že jednotlivá dávka LSD (v rámci různých léčebných programů alkoholismu) je spojena s poklesem zneužívání etanolu. Pro aplikaci byly využity různé dávky LSD od 210 do 800 µg a u kontrolních skupin byly použity různé látky (nízké dávky LSD, efedrin, amfetamin, placebo) (Krebs & Johansen, 2012).

Farmakodynamika efektu LSD u alkoholové závislosti může být spojena s vlivem obou látek na hladiny dopaminu v CNS. Je známo, že aktivita dopaminergního systému v mozku hraje klíčovou roli při drogové i alkoholové závislosti. Některé studie naznačují, že dlouhodobé nadměrné pití etanolu snižuje aktivitu dopaminergních transportérů ve striatu a narušuje synaptický dopaminergní transport (Laine et al., 1999). V preklinické studii u potkanů v modelu alkoholové závislosti byla sledována aktivita D₂ receptorů

a hladiny dopaminu v hypotalamu a ve striatu. Výsledky jsou podobné jako u předchozí studie na lidech. Bylo zjištěno, že došlo ke snížení koncentrace dopaminu a ke zvýšení počtů D₂ receptorů v hypotalamu i ve striatu a stejně tak došlo v těchto oblastech mozku ke zvýšení počtu 5-HT_{2A} receptorů (Akash et al., 2008). LSD působí jako parciální agonista na D₁ a D₂ receptorech (Giacomelli et al., 1998; Watts et al., 1995) a tím může přispívat ke zvýšené aktivaci dopaminergních receptorů ve zmíněných oblastech mozku a interferovat s neurochemickými změnami indukovanými etanolem.

Další hypotézou podávající možné vysvětlení farmakodynamické interakce mezi LSD a etanolem je práce popisující vliv halucinogenních látek, a tedy i LSD, na serotoninové 5-HT_{2A} receptory (Bogenschutz, 2013). Ačkoliv se klasické halucinogeny vážou na mnoho podtypů jak serotoninových, tak i dopaminových receptorů, své psychoaktivní účinky uplatňují především aktivací tohoto typu serotoninových receptorů. Zajímavé je, že při chronickém podávání etanolu potkanům došlo ke zvýšení (up-regulaci) 5-HT_{2A} receptorů (Akash et al., 2008), kdežto v další preklinické studii při aplikaci klasických halucinogenů (tedy i LSD) potkanům bylo prokázáno snížení počtu (down regulation) 5-HT_{2A} receptorů (pravděpodobný mechanismus podílející se na rychlém rozvoji a zvratu behaviorální tolerance ke většině klasických halucinogenů) (Buckholtz et al., 1990; Gresch et al., 2005). Na základě výše uvedeného se lze domnívat, že chronická aplikace etanolu může zvyšováním počtů 5-HT_{2A} receptorů zesilovat psychotropní účinky LSD, a naopak chronické užívání LSD a snížení počtů stejných receptorů může inhibovat behaviorální efekty etanolu.

Přímá interakce LSD a etanolu byla sledována v retrospektivní studii, kde byli vybraní jedinci podrobeni rozhovoru a 86,7 % z těch, kteří požíli LSD s etanolem dohromady, potvrdilo kompletní blokádu subjektivních účinků etanolu. Zbývající subjekty pozorovaly snížené účinky etanolu. K antagonizaci účinků etanolu vlivem LSD došlo údajně bez ohledu na to, zdali bylo LSD konzumováno před, či po požití etanolu. Autoři studie se domnívají, že vliv LSD na subjektivní reakce organismu na etanol může být v důsledku přímé farmakologické interakce (Barrett et al., 2000). Nicméně by se mohlo jednat i o vliv psychotropních účinků LSD na tuto subjektivní reakci. Ačkoliv není interakce farmakologicky zcela objasněna, zdá se, že jsou tyto účinky způsobené ovlivňováním receptorů serotoninového a/nebo dopaminergního systému, na které LSD působí. Především se usuzuje na ovlivnění 5HT_{2c} receptorů, na kterých LSD působí jako parciální agonista (Egan et al., 1998) a brání tak přítomnému agonistovi v dosažení maximálního excitačního účinku potřebného i pro efekt etanolu (Barrett et al., 2000).

● 5 INTERAKCE ETANOLU A ANTAGONISTŮ NMDA RECEPTORŮ

NMDA receptory jsou popisovány jako jedny z hlavních receptorů, přes něž jsou zprostředkovány akutní i chronické psychotropní účinky etanolu (Ron & Wang, 2009). Interakce etanolu s látkami ovlivňujícími stejná cílová místa, jako jsou fencyklidin (PCP) nebo ketamin (KET), by tedy teoreticky mohla vést k potenciaci jejich účinku.

I přes značné rozšíření KET a jeho časté zneužívání je doposud popsáno jen málo případů fatálních předávkování samotným KET nebo kombinací KET a etanolu (Lalonde & Wallage, 2004; Moore et al., 1997). Tato kombinace však může být nebezpečná z hlediska halucinogenního efektu a vnímání svého těla (mimotělní zážitky). Byl dokumentován i případ dokonané sebevraždy po uvedené kombinaci drog, kde etanol mohl hrát roli senzitivizátora, a proto by alkoholismus měl být brán jako rizikový faktor zvyšující pravděpodobnost sebevraždy (Dinis-Oliveira et al., 2010). Navíc je z dostupných zdrojů známo, že chronická aplikace KET v dávce 30 mg/kg současně s aplikací etanolu vedla ke zhoršení parametrů poškození myokardu (EKG, troponin, laktátdehydrogenáza) u myši, než tomu bylo po podání samostatných látek (Chan et al., 2011). Jediným „výhodným“ efektem, který lze sledovat u této kombinace látek, by tak mohlo být snad jen snížení spontánního příjmu etanolu (10%) po aplikaci KET (0–20 mg/kg) u potkanů. Tento jev je na dávce závislý a mimo KET byl zjištěn i po aplikaci jiného antagonisty NMDA receptorů memantinu (Sabino et al., 2013). Pokud by aplikace KET vedla ke stejnému efektu u lidí, potom by se snižovala pravděpodobnost současného užití látek a snižovalo by se i riziko poškození myokardu. Vliv KET na příjem etanolu by potom mohl vysvětlovat i to, proč je i přes narůstající incidenci závislých na KET popisováno jen málo případů intoxikací a letalit při kombinaci s etanolem.

Stejně jako u jiných kombinací etanolu s psychotropními látkami hraje i u kombinace s PCP důležitou roli časová osa, ve které ke kombinaci dochází. Zdá se, že premedikace potkanů PCP (5mg/kg) inhibuje uvolnění dopaminu po následné intracerebrální mikrodiálýze 300 mM etanolu *do nucleus accumbens*. Pokud je ale naopak etanol podán před aplikací PCP, k inhibici nedochází, a naopak se uvolnění dopaminu vyvolané PCP zvyšuje (Pickering et al., 2010). Podobný charakter interakce popisuje také jiná studie, ve které byla sledována závislost dávky a efektu odděleně podaných látek a jejich kombinace. Bylo zjištěno, že většina kombinací různých dávek PCP a etanolu způsobuje v grafu závislosti efektu na dávce posun křivky doleva, což znamená, že kombinace vykazuje aditivní účinek. Dále bylo popsáno, že u této interakce existují mezidruhové rozdíly, protože efekt u myši byl slabší (infraaditivní) než zjištěné účinky u potkanů (supraaditivní) (Wessinger & Balster, 1987). Potenciace účinků PCP v kombinaci s etanolem by mohla být

alespoň po chronické aplikaci částečně vysvětlena interakcí látek na úrovni metabolismu. Při kombinaci perorálně chronicky aplikovaného etanolu (2,5 mg/kg) s PCP v dávce 10 mg/kg *i.p.* bylo zjištěno zpomalení metabolismu PCP a nárůst jeho koncentrací v mozku, plazmě a tukové tkáni u potkana na rozdíl od akutní kombinace etanolu (5 mg/kg) se stejnou dávkou PCP, kde tento efekt pozorován nebyl (Vadlamani et al., 1982).

● 6 INTERAKCE ETANOLU A KANABINOIDŮ

Rostliny rodu konopí (*Cannabis*) a z nich získávané produkty patří celosvětově mezi jedny z nejrozšířenějších zneužívaných psychoaktivních látek. I přes jejich legalizaci v některých evropských a severoamerických státech zůstává jejich aplikace v jiných zemích nezákonná. Mezi nejčastější uživatele patří mladí lidé ve věku od 15 do 34 let (Ramaekers et al., 2011). Konzumenti uvádějí, že důvodem kombinace těchto dvou látek je především získání silnějšího psychotropního efektu (Lukas & Orozco, 2001).

Etanol i Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), hlavní psychoaktivní látka marihuany, sdílí mnoho podobností v jejich biologických účincích. Farmakologické a behaviorální účinky etanolu jako hypotermie, euforie, analgesie, sedace a kognitivní či motorická dysfunkce byly pozorovány také u THC (Iversen, 2003). Opakovaně bylo prokázáno, že společné užití etanolu a THC u příležitostných konzumentů prohlubuje zhoršení kognitivních a motorických funkcí, a to aditivním způsobem (Lamers & Ramaekers, 2001; Liguori et al., 2002). Jedním z možných mechanismů interakce mezi etanolem a marihuanou je, že tyto drogy mění vzájemně svůj farmakokinetický profil. Popsány jsou i farmakodynamické interakce mezi těmito látkami, ale přesný mechanismus, kterým etanol potencuje behaviorální účinky marihuany, není zatím zcela objasněn. V dnešní době už nejsou dostupné jen přírodní drogy marihuana a hašiš, ve smyslu sušených samičích květů rostliny *Cannabis indica L.*, respektive pryskyřice z nich pocházející, které obsahují celý komplex biologicky aktivních látek, ale také čisté izolované přírodní a syntetické kanabinoidy. Výsledná interakce s etanolem tedy může být značně rozdílná, pokud je ve studii použita marihuana se známým obsahem THC, nebo například synteticky připravený čistý THC. Bylo zjištěno, že kombinace etanolu a čistého THC zhoršuje kognitivní a motorické funkce a vnímání více než podání těchto látek odděleně (Bird et al., 1980; Chesher et al., 1976) a také že THC může zvyšovat maximální plazmatické hladiny etanolu (Chesher et al., 1976). Z Birdovy (1980) studie také vyplývá, že další kanabinoidy běžně obsažené v marihuaně, kanabidiol (CBD) a kanabinol (CBN), s etanolem neinteragují a ani nijak nemění výsledek interakce mezi etanolem a THC. Vzhledem k tomu, že THC a etanol byly velmi často detekovány u účastníků dopravních nehod, byly provedeny studie sledující vliv látek samotných i jejich kombinace na

řízení. Potvrdil se aditivní efekt kombinace (Bramness et al., 2010; Lamers & Ramaekers, 2001; Robbe, 1998). Nicméně se zdá, že zásadní vliv na psychomotorické funkce jsou u řidičů více ovlivněny etanolem než pozitivními kanabinoidy (Liguori et al., 2002). Aditivní charakter interakce je zřejmě dávkově závislý. Nízké akutní dávky THC (2,5 mg) a etanolu (0,1 a 0,2 g/kg) nevedou k očekávaným subjektivním, kognitivním ani fyziologickým reakcím, na druhou stranu i takto nízké dávky THC vedou u lidí ke snížení chuti po další konzumaci etanolu (Ballard & de Wit, 2011), jak bylo také dokázáno v předchozích studiích (Mendelson et al., 1986).

Interakce mezi etanolem a THC, potažmo ostatními kanabinoidy, lze vysvětlit i na molekulární úrovni. Kanabinoidy, a tedy i THC, působí především prostřednictvím svých receptorů CB₁ (převaha v CNS) a CB₂ (převaha na periferii). Uvolněním dopaminu z *nucleus accumbens* způsobují aktivaci dopaminergních neuronů ve ventrální tegmentální oblasti (Gessa et al., 1998). Etanol také indukuje uvolňování dopaminu z *nucleus accumbens* (Hungund et al., 2003) a bylo zjištěno, že i v jeho účincích hraje důležitou roli kromě různých systémů CNS i endokanabinoidní systém. Perra et al. (2005) ve své studii ukázali, že zablokování CB₁ receptoru inverzním agonistou vede ke zrušení etanolem indukované stimulace dopaminových receptorů v oblasti ventrální tegmentální a k inhibici neuronální excitability v *nucleus accumbens*. V preklinické studii prováděné na myších, ve které byl chronicky podáván etanol, došlo k down regulaci centrálních CB₁ receptorů i ke snížení jejich funkčnosti (Basavarajappa & Hungund, 1999). Nadměrný příjem etanolu po dlouhou dobu způsobuje rozvoj tolerance k THC (Hungund & Basavarajappa, 2000) a stejný jev je pozorován i u každodenních uživatelů THC, kdy dochází ke ztrátě senzitivity k jeho behaviorálním účinkům (Ramaekers et al., 2011). Existují důkazy i o cross-toleranci mezi etanolem a THC. Zjistilo se, že chronicky podáváný etanol zvyšuje hladiny endokanabinoidu anandamidu (Basavarajappa & Hungund, 1999), což by mohlo pravděpodobně vést k výše zmíněné redukci počtu CB₁ receptorů (Hungund & Basavarajappa, 2000).

Výsledky farmakokinetických interakcí mezi etanolem a marihuanou, případně kanabinoidy jsou rozporuplné. Většina studií zaměřených na vliv kanabinoidů na plazmatické hladiny etanolu dospěla k závěru, že dochází ke zpomalení jeho absorpce a snížení plazmatických koncentrací i behaviorálních účinků (Lukas et al., 1992). Naproti tomu starší práce uvádějí při kombinaci látek zvýšení hladiny etanolu (Adams et al., 1978; Cheshier et al., 1976) nebo nepopisují mezi látkami žádnou interakci (Belgrave et al., 1979). Možná popularita kombinace etanolu a marihuany může mít také vysvětlení ve zvýšení hladiny THC po kouření marihuany vlivem etanolu, což je pravděpodobně způsobeno zvýšenou nebo rychlejší absorpcí THC. Tento jev však byl sle-

dován jen u zdravých dobrovolníků bez pravidelné konzumace marihuany (Lukas & Orozco, 2001). U závislých osob (užívání marihuany minimálně 4 dny v týdnu) nebyly zjištěny statistické rozdíly v hladinách THC oproti kontrole (Toennes et al., 2011). Z výše uvedeného vyplývá, že kombinace etanolu a kanabinoidů může uživatelům přinášet zvýšený psychotropní efekt THC v případě, že se jedná o příležitostnou, nikoliv pravidelnou konzumaci ať už etanolu, konopí nebo jejich kombinace.

● 6 ZÁVĚR

Kombinace etanolu s nelegálními zneužívanými látkami může jejich konzumentům přinášet „pozitivní“ efekty, pro které je současné zneužití obou látek výhodné. U kombinace s kokainem dochází ke zvýšení jeho absorpce a inhibici biotransformace, což se projevuje zvýšením euforizujících účinků a poklesem sedace navozené etanolem. U amfetaminu indukovaných poruch spánku dochází vlivem současné podané etanolu k jejich redukcí a navíc je inhibován i metabolismus amfetaminů, i když jev byl pozorován jen u akutní kombinace látek. Kombinace etanolu s kanabinoidy nebo konopím vede k rychlejší absorpci a vyšším hladinám THC v plazmě, ale podobně jako u amfetaminů je tento efekt pozorován pouze u akutního, nikoliv chronického podání. Etanol také může zesilovat halucinogenní účinky LSD či působit synergicky s antagonisty NMDA receptorů. Kombinace etanolu a LSD také může mít pozitivní vliv na průběh alkoholové závislosti, kdy bylo prokázáno, že LSD snižuje příjem etanolu.

Na druhou stranu mohou být stejné kombinace látek pro uživatele i značně rizikové nebo „nevýhodné“. Současné užití etanolu a kokainu působí kardiotoxicky, u amfetaminových derivátů je potencována jejich neurotoxická aktivita. Navíc amfetaminy snižují subjektivní pocit opilosti, což potencuje další příjem etanolu. Podobně u chronicky užívaného etanolu se může rozvíjet zkřížená tolerance k účinkům jiných látek, jako jsou například antagonisté NMDA receptorů nebo THC, což vede k nutnosti aplikovat vyšší dávky látek pro dosažení stejného psychotropního efektu.

Role autorů: Autorka G. Dovrtělová se podílela na zpracování kapitol 4 a 6. Autorka K. Nosková vypracovala kapitolu 2. O. Zendulka zpracoval kapitoly 1, 3, 5 a 7. Všichni autoři schválili konečnou podobu manuskriptu.

Konflikt zájmů: Bez konfliktu zájmů.

The role of the authors: Gabriela Dovrtělová wrote Chapters 4 and 6, Kristýna Nosková wrote Chapter 2, and Ondřej Zendulka wrote Chapters 1, 3, 5, and 7. All the authors approved the final wording of the manuscript.

Conflict of interest: There is no conflict of interest involved.

LITERATURA / REFERENCES

- Adams, A. J., Brown, B., Haegerstrom-Portnoy, G., Flom, M. C. & Jones, R. T. (1978). Marijuana, alcohol, and combined drug effects on the time course of glare recovery. *Psychopharmacology (Berl.)*, 56(1), 81–86.
- Akash, K. G., Anju, T. R., Peeyush, K. T. & Paulose, C. S. (2008). Enhanced dopamine D2 receptor function in hypothalamus and corpus striatum: their role in liver, plasma and in vitro hepatocyte ALDH regulation in ethanol treated rats. *J. Biomed. Sci.*, 15(5), 623–631.
- Ali, S. F. & Bondy, S. C. (2010). Red wine but not ethanol at low doses can protect against the toxicity of methamphetamine. *Brain Res*, 1346, 247–250.
- Bai, H., Otsu, K., Islam, M. N., Kuroki, H., Terada, M., Tada, M. et al. (1996). Direct cardiotoxic effects of cocaine and cocaethylene on isolated cardiomyocytes. *Int. J. Cardiol.*, 53(1), 15–23.
- Ballard, M. E. & de Wit, H. (2011). Combined effects of acute, very-low-dose ethanol and delta(9)-tetrahydrocannabinol in healthy human volunteers. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 97(4), 627–631.
- Barrett, S. P., Archambault, J., Engelberg, M. J. & Pihl, R. O. (2000). Hallucinogenic drugs attenuate the subjective response to alcohol in humans. *Hum. Psychopharmacol.*, 15(7), 559–565.
- Basavarajappa, B. S. & Hungund, B. L. (1999). Chronic ethanol increases the cannabinoid receptor agonist anandamide and its precursor N-arachidonoylphosphatidylethanolamine in SK-N-SH cells. *J. Neurochem.*, 72(2), 522–528.
- Belgrave, B. E., Bird, K. D., Chesher, G. B., Jackson, D. M., Lubbe, K. E., Starmer, G. A. et al. (1979). The effect of (-) trans-delta9-tetrahydrocannabinol, alone and in combination with ethanol, on human performance. *Psychopharmacology (Berl.)*, 62(1), 53–60.
- Bird, K. D., Boleyn, T., Chesher, G. B., Jackson, D. M., Starmer, G. A. & Teo, R. K. (1980). Intercannabinoid and cannabinoid-ethanol interactions on human performance. *Psychopharmacology (Berl.)*, 71(2), 181–188.
- Bogenschutz, M. P. (2013). Studying the effects of classic hallucinogens in the treatment of alcoholism: rationale, methodology, and current research with psilocybin. *Curr. Drug Abuse Rev.*, 6(1), 17–29.
- Bramness, J. G., Khiabani, H. Z. & Mørland, J. (2010). Impairment due to cannabis and ethanol: clinical signs and additive effects. *Addiction*, 105(6), 1080–1087.
- Buckholtz, N. S., Zhou, D. F., Freedman, D. X. & Potter, W. Z. (1990). Lysergic acid diethylamide (LSD) administration selectively downregulates serotonin2 receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 3(2), 137–148.
- Cami, J., Farré, M., González, M. L., Segura, J. & de la Torre, R. (1998). Cocaine metabolism in humans after use of alcohol. Clinical and research implications. *Recent Dev. Alcohol.*, 14, 437–455.
- Chan, W. M., Liang, Y., Wai, M. S., Hung, A. S. & Yew, D. T. (2011). Cardiotoxicity induced in mice by long term ketamine and ketamine plus alcohol treatment. *Toxicol. Lett.*, 207(2), 191–196.
- Chesher, G. B., Franks, H. M., Hensley, V. R., Hensley, W. J., Jackson, D. M., Starmer, G. A. et al. (1976). The interaction of ethanol and delta9-tetrahydrocannabinol in man: effects on perceptual, cognitive and motor functions. *Med. J. Aust.*, 2(5), 159–163.
- Dinis-Oliveira, R. J., Carvalho, F., Duarte, J. A., Dias, R., Magalhães, T. & Santos, A. (2010). Suicide by hanging under the influence of ketamine and ethanol. *Forensic Sci. Int.*, 202(1–3), e23–27.
- Egan, C. T., Herrick-Davis, K., Miller, K., Glennon, R. A. & Teitler, M. (1998). Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5HT2A and 5HT2C receptors. *Psychopharmacology (Berl.)*, 136(4), 409–414.
- Farré, M., de la Torre, R., González, M. L., Terán, M. T., Roset, P. N., Menoyo, E. et al. (1997). Cocaine and alcohol interactions in humans: neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283(1), 164–176.
- Gessa, G. L., Melis, M., Muntoni, A. L. & Diana, M. (1998). Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 341(1), 39–44.
- Giacomelli, S., Palmery, M., Romanelli, L., Cheng, C. Y. & Silvestrini, B. (1998). Lysergic acid diethylamide (LSD) is a partial agonist of D2 dopaminergic receptors and it potentiates dopamine-mediated prolactin secretion in lactotrophs in vitro. *Life Sci.*, 63(3), 215–222.
- Gresch, P. J., Smith, R. L., Barrett, R. J. & Sanders-Bush, E. (2005). Behavioral tolerance to lysergic acid diethylamide is associated with reduced serotonin-2A receptor signaling in rat cortex. *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1693–1702.
- Henning, R. J. & Wilson, L. D. (1996). Cocaethylene is as cardiotoxic as cocaine but is less toxic than cocaine plus ethanol. *Life Sci.*, 59(8), 615–627.
- Higgins, S. T., Rush, C. R., Hughes, J. R., Bickel, W. K., Lynn, M. & Capeless, M. A. (1992). Effects of cocaine and alcohol, alone and in combination, on human learning and performance. *J. Exp. Anal. Behav.*, 58(1), 87–105.
- Hungund, B. L. & Basavarajappa, B. S. (2000). Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. *Alcohol Alcohol*, 35(2), 126–133.
- Hungund, B. L., Szakall, I., Adam, A., Basavarajappa, B. S. & Vadasz, C. (2003). Cannabinoid CB1 receptor knockout mice exhibit markedly reduced voluntary alcohol consumption and lack alcohol-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *J. Neurochem.*, 84(4), 698–704.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126(Pt 6), 1252–1270.
- Kirkpatrick, M. G., Gunderson, E. W., Levin, F. R., Foltin, R. W. & Hart, C. L. (2012). Acute and residual interactive effects of repeated administrations of oral methamphetamine and alcohol in humans. *Psychopharmacology (Berl.)*, 219(1), 191–204.
- Kohda, H., Funahashi, M., Shikata, I. & Kimura, H. (1986). Decrease in d-methamphetamine sensitivity in mice due to ethanol: apparent inhibitory and stimulatory effects of ethanol on d-methamphetamine-induced locomotor activity. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 25(5), 1035–1039.
- Krebs, T. S. & Johansen, P. (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Psychopharmacol.*, 26(7), 994–1002.
- Laine, T. P., Ahonen, A., Tornainen, P., Heikkilä, J., Pyhtinen, J., Räsänen, P. et al. (1999). Dopamine transporters increase in human brain after alcohol withdrawal. *Mol. Psychiatry*, 4(2), 189–191, 104–185.
- Lalonde, B. R. & Wallage, H. R. (2004). Postmortem blood ketamine distribution in two fatalities. *J. Anal. Toxicol.*, 28(1), 71–74.
- Lamers, C. T. & Ramaekers, J. G. (2001). Visual search and urban driving under the influence of marijuana and alcohol. *Hum. Psychopharmacol.*, 16(5), 393–401.
- Lawyer, G., Bjerkan, P. S., Hammarberg, A., Jayaram-Lindström, N., Franck, J. & Agartz, I. (2010). Amphetamine dependence and co-morbid alcohol abuse: associations to brain cortical thickness. *BMC Pharmacol.*, 10, 5.
- Liang, M., Liu, Y., Zheng, N., Ananda, S. & Liu, L. (2012). Distribution of methamphetamine and its metabolite amphetamine in acute and subacute ethanol-methamphetamine combination abuse model rats. *J. Anal. Toxicol.*, 36(1), 30–35.
- Liguori, A., Gatto, C. P. & Jarrett, D. B. (2002). Separate and combined effects of marijuana and alcohol on mood, equilibrium and simulated driving. *Psychopharmacology (Berl.)*, 163(3–4), 399–405.
- Lukas, S. E., Benedikt, R., Mendelson, J. H., Kouri, E., Sholar, M. & Amass, L. (1992). Marijuana attenuates the rise in plasma ethanol levels in human subjects. *Neuropsychopharmacology*, 7(1), 7701–81.
- Lukas, S. E. & Orozco, S. (2001). Ethanol increases plasma Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) levels and subjective effects after marijuana smoking in human volunteers. *Drug Alcohol Depend.*, 64(2), 143–149.

- McCance, E. F., Price, L. H., Kosten, T. R. & Jatlow, P. I. (1995). Cocaethylene: pharmacology, physiology and behavioral effects in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 274(1), 215–223.
- Mendelson, J., Jones, T., Upton, R. & Peyton, J. (1995). Methamphetamine and ethanol interactions in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 57(5), 559–568.
- Mendelson, J. H., Mello, N. K. & Lex, B. W. (1986). Alcohol and marijuana: concordance of use by men and women. *NIDA Res Monogr.*, 68, 117–141.
- Messiha, F. S. (1978). d-Amphetamine and ethanol: a drug-drug interaction study. *Brain Res Bull.*, 3(6), 595–599.
- Moore, K. A., Kilbane, E. M., Jones, R., Kunsman, G. W., Levine, B. & Smith, M. (1997). Tissue distribution of ketamine in a mixed drug fatality. *J. Forensic Sci.*, 42(6), 1183–1185.
- Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Nečas, V., Grolmusová, L., Kiššová, L., et al. (2013). *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2012*. Praha: Úřad vlády České republiky.
- Ochiai, T. (1992). [The effect of ethanol on the metabolism of methamphetamine]. *Nihon Hoigaku Zasshi*, 46(1), 32–48.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2013). *OECD Health Data: Non-medical determinants of health: Alcohol consumption*.
- Pennings, E. J., Leccese, A. P. & Wolff, F. A. (2002). Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. *Addiction*, 97(7), 773–783.
- Perez-Reyes, M. (1994). The order of drug administration: its effects on the interaction between cocaine and ethanol. *Life Sci.*, 55(7), 541–550.
- Perez-Reyes, M. & Jeffcoat, A. R. (1992). Ethanol/cocaine interaction: cocaine and cocaethylene plasma concentrations and their relationship to subjective and cardiovascular effects. *Life Sci.*, 51(8), 553–563.
- Perez-Reyes, M., Jeffcoat, A. R., Myers, M., Sihler, K. & Cook, C. E. (1994). Comparison in humans of the potency and pharmacokinetics of intravenously injected cocaethylene and cocaine. *Psychopharmacology (Berl.)*, 116(4), 428–432.
- Perra, S., Pillolla, G., Melis, M., Muntoni, A. L., Gessa, G. L. & Pistis, M. (2005). Involvement of the endogenous cannabinoid system in the effects of alcohol in the mesolimbic reward circuit: electrophysiological evidence in vivo. *Psychopharmacology (Berl.)*, 183(3), 368–377.
- Pfeffer, A. O. & Samson, H. H. (1985). Oral ethanol reinforcement in the rat: effects of acute amphetamine. *Alcohol*, 2(5), 693–697.
- Pickering, C., Chau, P. P., Söderpalm, B. & Ericson, M. (2010). Ethanol and phencyclidine interact with respect to nucleus accumbens dopamine release: differential effects of administration order and pretreatment protocol. *Front. Behav. Neurosci.*, 4, 32.
- Potthoff, A. D., Ellison, G., & Nelson L. (1983). Ethanol intake increases during continuous administration of amphetamine and nicotine, but not several other drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 18(4), 489–493.
- Ramaekers, J. G., Theunissen, E. L., de Brouwer, M., Toennes, S. W., Moeller, M. R., & Kauert, G. (2011). Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology (Berl.)*, 214(2), 391–401.
- Ritz, M. C., Kuhar, M. J. & George, F. R. (1992). Molecular mechanisms associated with cocaine effects. Possible relationships with effects of ethanol. *Recent Dev. Alcohol.*, 10, 273–302.
- Robbe, H. (1998). Marijuana's impairing effects on driving are moderate when taken alone but severe when combined with alcohol. *Human psychopharmacology: clinical and experimental*, 13(S2), S70–S78.
- Ron, D. & Wang, J. (2009). The NMDA receptor and alcohol addiction. In: A. Van Dongen (Ed.), *Biology of the NMDA receptor*. Boca Raton (FL): CRC Press.
- Sabino, V., Narayan, A. R., Zeric, T., Steardo, L. & Cottone, P. (2013). mTOR activation is required for the anti-alcohol effect of ketamine, but not memantine, in alcohol-preferring rats. *Behav. Brain Res.*, 247, 9–16.
- Salloum, I. M., Daley, D. C., Cornelius, J. R., Kirisci, L. & Thase, M. E. (1996). Disproportionate lethality in psychiatric patients with concurrent alcohol and cocaine abuse. *Am. J. Psychiatry*, 153(7), 953–955.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). (2008). *National estimates of drug-related emergency department visits* (No. (SMA) 08-4339).
- Shimosato, K. (1988). Urinary excretion of p-hydroxylated methamphetamine metabolites in man. II. Effect of alcohol intake on methamphetamine metabolism. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 29(4), 733–740.
- Shimosato, K., Oda, H., Ohmae, M., Tomita, M. & Doi, Y. (1988). Biphasic effects of alcohol drinking on methamphetamine metabolism in man. *Alcohol Alcohol*, 23(5), 351–357.
- Todzy, I., Coper, H. & Fernandes, M. (1978). Interaction between d-amphetamine and ethanol with respect to locomotion, stereotypies, ethanol sleeping time, and the kinetics of drug elimination. *Psychopharmacology (Berl.)*, 59(2), 143–149.
- Toennes, S. W., Schneider, K., Kauert, G. F., Wunder, C., Moeller, M. R., Theunissen, E. L. et al. (2011). Influence of ethanol on cannabinoid pharmacokinetic parameters in chronic users. *Anal. Bioanal. Chem.*, 400(1), 145–152.
- Vadlamani, N. L., Pontani, R. B. & Misra, A. L. (1982). Effect of acute and chronic ethanol pre-treatment on the disposition of phencyclidine (PCP) in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 16(5), 847–850.
- Watts, V. J., Lawler, C. P., Fox, D. R., Neve, K. A., Nichols, D. E. & Mailman, R. B. (1995). LSD and structural analogs: pharmacological evaluation at D1 dopamine receptors. *Psychopharmacology (Berl.)*, 118(4), 401–409.
- Wessinger, W. D. & Balster, R. L. (1987). Interactions between phencyclidine and central nervous system depressants evaluated in mice and rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 27(2), 323–332.
- Yamada, T., Hayashida, M. & Nihira, M. (2001). Influence of ethanol on metabolism of methamphetamine in rats including hair analysis. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, 36(3), 182–200.
- Yu, Y. L., Fisher, H., Sekowski, A. & Wagner, G. C. (1997). Amphetamine and fenfluramine suppress ethanol intake in ethanol-dependent rats. *Alcohol*, 14(1), 45–48.
- Zendulka, O., Sabová, M., Juřica, J., Machalíček, M., Švéda, P., Farková, M. et al. (2012). The effect of methamphetamine on biotransformation of ethanol: Pilot study. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae*, 59(2), 63–71.