

# 酒精類飲料對於藥物藥效的影響



止交應酬的頻繁以及酒精之習慣性的飲用，常使人易於酒精仍然存在於體內的情況下即投與藥物，補與藥物共同投與，而如此往往足以造成藥物之不正的反應或不正常的酒精與藥物之相互作用。兩人的情況變壞或對於藥物的治療不會有反應，時認爲是由於疾病狀態的惡化。這些情況中，有一些(很少)是由於藥物與酒精併用投與而引起。因此病需被建議應避免藥物與酒精相互作用後所可能發生之副作用，此種相互作用中最重要且最具有傷害性的爲與神經系統抑制劑之相互作用。然而，酒精之迅速地吸收，即使飲用的總量並不大，亦會使其他種類的藥物代謝受到影響。

另一個時常被麻醉師在討論意外事件時，所提及之問題爲在慢性(長期)飲用酒精的人，藥物時常不能通常人所能見到的反應。

## 酒精的藥理作用

10% (w/w) 或 75% (v/v) 之水溶液具有最強之殺菌作用。

酒精是一種中樞神經系統的抑制劑，它造成興奮的原由是由於高級中樞被抑制，而呈現低級中樞的作用，導致失去自我控制的能力，產生不可抑制的行爲。由於抑制血管運動中樞的結果，而使末梢血管，特別皮膚之血管擴張，可能引起血壓下降及溫暖的感覺。

四) 可能由於會促使 Histamine 或 Gastrin 在胃壁釋出，而會促進胃液之分泌。

(五) 可能一部份係由於喝下大量的水分，亦可能係由於酒精會抑制 ADH 自腦下垂體後葉 (Posterior Pituitary) 釋出，而會使尿量增加。

## § 酒精之藥物動力論

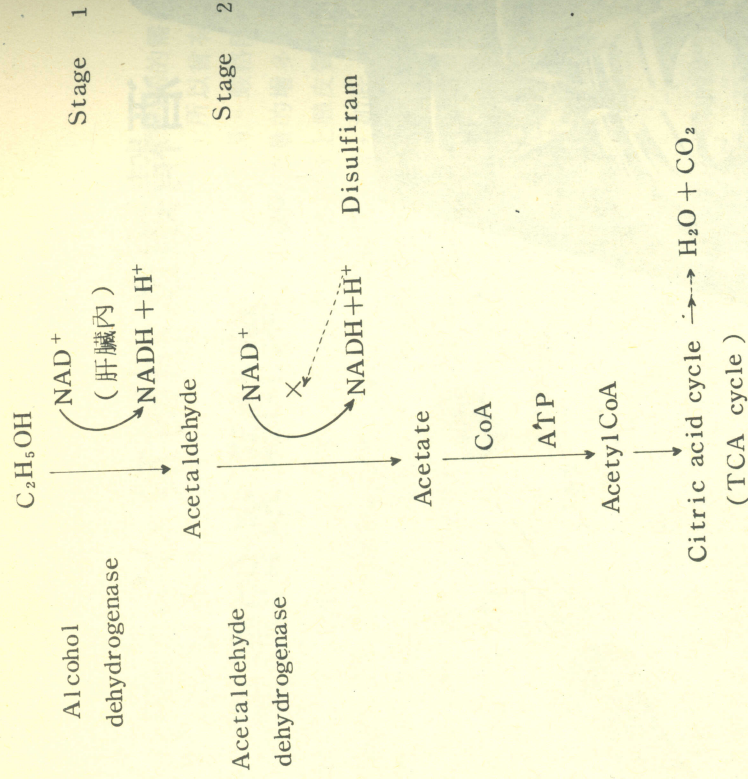
(一) 吸收的速率受到飲用酒精的濃度之影響，更受到胃中是否有食物存在的影響。空胃喝酒，會在 1 小時內，即達到血液中的最高濃度，若胃已裝滿食物，可能有相當的遲緩。

(二) 血中濃度達到 150 mg / 100 ml ( 0.15% ) 時，會發生中毒，超過 500 mg / 100 ml 即可致死。

(三) 吸收後的酒精，90% 以上會在肝臟內被代謝。

如圖 1 所示，代謝之第一階段爲在肝臟內被酒精脫氫酶 ( Alcohol dehydrogenase ) 代謝成乙醛 ( Acetaldehyde )，其次在乙醛脫氫酶 ( Acetaldehyde dehydrogenase ) 存在下，變爲 Acetic acid，然後變爲 Acetyl CoA，進入 TCA 循環，最後被氧化成 CO<sub>2</sub> 及 H<sub>2</sub>O。

圖 1：酒精在肝臟內的代謝及受到 Disulfiram 抑制的情形



#### 四) Disulfiram 反應：

Disulfiram (Antabuse) 及 Citrated Calcium Carbimide 用於治療酒精中毒 (Alcoholism)；這些藥物能抑制乙醛脫氫酶 (Aldehyde dehydrogenase) 之酵素，而使乙醛 (Acetaldehyde) 不會繼續氧化下去，而在肝臟內聚積。因此在飲用少量 (15 ml) 的酒精之後 5 ~ 15 分鐘，血中 Acetaldehyde 蓄積至 1 mg / 100 ml，即會發展出典型的 disulfiram 反應，非常痛苦，其症狀主要有顏面及頸部潮紅，心跳加快，呼吸短促，發汗、頻脈、頭痛、嘔吐及眩暈，血壓亦可能降低，而引用大劑量的酒精所激起的這些反應，甚至可能致死。(由於呼吸抑制及循環虛脫而死)

Antabuse 反應非常不愉快，對於酒精之慢性中毒或嗜癮患者，投與 Disulfiram，則會嫌惡酒精，因此可稱為嫌酒藥，而有助於慢性中毒之治療。

投與 Disulfiram 之病人，在投藥中或投藥後四天內，應避免飲酒或投與任何含酒精的製劑。

列於表 2 之其他藥物，若與酒精同時投與，亦有可能產生 disulfiram 之型式的副作用。

#### § 酒精與藥物的代謝

某些藥物，例如非麻醉性止痛劑的 Antipyrine，安眠藥的巴比妥酸鹽、鎮靜及催眠藥的 Meproamate，抗凝血的 Warfarin 及 Isoniazid 等之代謝，受到酒精的影響，有如下兩種情形：

(一) 足夠產生輕微中毒之劑量的酒精可能競爭性地延遲藥物之排除：

酒精主要是在肝臟內被乙醇脫氫酶 (Alcohol dehydrogenase) 及乙醛脫氫酶 (Aldehyde dehydrogenase) 氧化成二氧化碳及水。然而，有一部份似乎是會被能代謝其他藥物的肝微粒酵素系統氧化。如此，在足夠產生輕微中毒之劑量的酒精，可能會競爭性地延遲其他同時投與的藥物之排除，而加強它們的作用。

在投與 Warfarin 或其他香豆素 (Coumarin) 抗凝血劑之病人可能由於藥物之排除延緩，使 Warfarin 之作用加強，而表現出明顯的出血現象。因此，當病人投與必須經由肝微粒酵素系統代謝的藥物時，應被警告飲用少量的酒精所可能造成的影響。

(二) 長期飲用大量酒精可能會加速藥物的代謝：

長期飲用大量酒精 (每天飲用 200 gm 或更多) 可能會由於酵素的誘導，而會刺激藥物代謝的速率。因此長期飲酒的病人，某些藥物所顯現的治療效果可能小於未飲酒之病人。長期飲酒者對於巴比妥酸鹽的忍受性增加，固然主要是歸因於中樞神經系統的適應，但至少有一部份是由於藥物代謝的加速。長期飲酒者對於 Warfarin, tolbutamide 及 Phenytoin Sodium 的排除速率亦比戒酒者快。



#### 酒精與藥物之

藥效上的警告：

最近美國食品

藥物，指出這些

酒精之間的相

互作用必須特別被警

告。酒精為中樞神

經系統中其他中樞神

經系統能發生的副作用

等，這些副作用

的程度。在投

與酒

時，主要之

副作用包括：

Barbiturate

(phen), 抗凝

劑 (Antico

agulants

(如 Chloro

formidate)

等。

其他與酒

精有關的

藥物包括：

Procaine

(治療

牙痛) 在酒

精與藥

物同時

投與時

可能發

生三環

抗凝劑

之病人

，酒

精的

作用

必須加

以注意

酒精

表 2：與酒精併用可能產生 disulfiram 反應的藥物

Chloramphenicol	Procabazine
Furazolidone	tolazoline
Griseofulvin	Sulfonyleureas 口服降血糖劑：
Metronidazole	Tolbutamide
Monosulfiram	Chlorpropamide
Mepacrine	Acetohexamide
Nifuratel (治陰道滴蟲感染)	Tolazamide
Quinacrine (用於驅除條蟲)	Trichloroethylene (全身麻醉劑)
Isoniazid (INH) (治結核症)	

### 酒精與藥物之間的相互作用

藥上的警告：

最近美國食品藥物管理局 (F.D.A.) 列舉出 48 種藥物，指出這些藥物必須於標籤上註明，並警告可能與酒精之間的相互作用。這些藥物如表 3 所見：

§ 必須特別被警告的事項：

① 酒精為中樞神經系統的抑制劑，因此病人若同時投與其他中樞神經系統抑制劑時，時常被警告所有可能發生的副作用，如嗜眠，運動失調，判斷力減弱等，這些副作用甚至可能因酒精而加強至引起昏迷的程度。在投與這些藥物之前或之後 24 小時，應禁止喝酒。

主要之中樞神經系統抑制劑如巴比妥酸鹽 (Barbiturates)，止痛劑 (尤其是 doxpropoxyphen)，抗組織胺劑 (Antihistaminics)，抗痙攣劑 (Anticonvulsants)，強止咳劑 (Strong antitussives)，鎮靜劑 (Sedatives)，安眠劑 (如 Chloral hydrate 及 Glutethimide) 及精神神經安定劑 (如 Benzodiazepines 及 Phenothiazines) 等。

其他與酒精具有加成性的中樞抑制作用之藥物有 Procarbazine (抗腫瘤劑) 及 Tetrachloroethylene (治療美國鈎蟲感染之第一選用的藥物)。  
 ② 在酒精與藥物的相互作用中，病人必須特別被警告不可以駕駛或操作複雜而危險的機器。例如，正在投與三環抗鬱劑 (tricyclic antidepressants) 之病人，酒精的飲用可能顯現不尋常且不可預期之行爲上的紊亂。在施行抗抑鬱劑療法之頭幾天，特別必須加以注意。

酒精的飲用，可能會加強肝毒性代謝物的形成：

長期飲用大量酒精，可能會由於酵素的誘導，而加強某些藥物之肝毒性代謝物的形成，結果可能引起肝炎或肝硬化。這些藥物主要有 Acetaminophen (非麻醉性止痛劑)、Chloroform (全身麻醉劑)、

Methotrexate (抗癌藥)。這些藥物之投與者及製造者，都必須避免喝酒。

③ 酒精會增加水楊酸鹽類 (Salicylates) 藥物 (用於解熱、止痛、消炎、抗風濕) 之胃腸出血的副作用，此乃由於酒精會引起胃酸分泌增加。

④ 麻醉性止痛劑：

隨著酒精之飲用量的增加，Meperidine 在體內的分佈容積 (Volume of distribution) 亦會隨著增加，此種分佈容積的增加，會減少對於 Meperidine 的藥理反應。

⑤ 三環抗抑鬱劑 (Tricyclic antidepressants)：

在治療開始的一週中，病人必須被警告 amitriptyline 及 doxepin 會增加酒精對於運動技巧 (如駕駛等) 的傷害。

⑥ 單胺氧化酶抑制劑：

某些酒精性的飲料，例如意大利 Chianti 紅葡萄酒，可能含有相當量的 tyramine。在單胺氧化酶 (Monoamine oxidase) 受抑制的情形下，tyramine 在腸管及肝臟內之迅速的代謝會受到傷害，而使 tyramine 之加壓反應顯著地加強，可能產生致死的高血壓危機 (Hypertensive crisis)。

因此在投與單胺氧化酶抑制劑時，禁飲酒精性飲料。

⑦ 巴比妥酸鹽對於酒精的影響：

Phenobarbital 似乎會加強酒精自血液中的消失，而會使酒精之血中濃度降低。詳細機轉並不太清楚，可能是由於酒精會誘導肝微粒酵素的形成，而直接增加酒精在肝臟內的代謝。

⑧ 水化氯醛 (Chloral hydrate)

① Chloral hydrate 會在組

織內代謝或仍然具有催眠

作用的 trichloroethanol

Trichloroethanol 會抑

制酒精的代謝，使酒精的血中濃度增加，而酒精亦

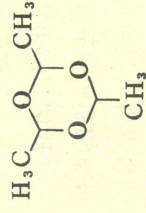
會促進 trichloroethanol 的形成。

表 3：美國食品藥物管理局 (F. D. A.) 認為必須於標籤上註明並警告可能與酒精相互作用之藥物：

Brompheniramine	Naproxen
Butabarbital ( butobarbital )	Nitrofurantoin
Chlor diazepam	Orphenadrine
Chlorothiazide	Oxazepam
Chlorpropamide	Oxphenbutazone
Chlorthalidone	Pentazocine
Chlorzoxazone	Perphenazine
Codeine	Phenobarbital
Dexbrompheniramine	Phentermine
Dextroamphetamine	Phenylbutazone
(dexamphetamine)	Phenytol sodium
Diethylpropion	Promethazine
Fenoprofen	Propoxyphene
Furosemide	( dextropropoxyphene )
Hydralazine	Propranolol
Hydrochlorothiazide	Quinidine
Hydroxyzine	Spironolactone
Ibuprofen	Sulfamethoxazole
Imipramine	Sulfisoxazole
Isosorbide	Tolbutamide
Meclizine	Trifluoperazine
Meprrobamate	Trimethobenzamide
Methyclothiazide	Triamterene
Methyldopa	Tripolidine
Methylphenidate	
Metronidazole	

#### 九) Paraldehyde

酒精及 Paraldehyde 均會被代謝成 acetaldehyde



，而 Ethanol 及 acetaldehyde 的氧化會使 NAD<sup>+</sup> 還原成 NADH，結果可能由於 NAD<sup>+</sup> 的耗竭，使體內種種代謝所產生的酸不能繼續氧化下去，造成中間代謝的改變，而引起代謝性酸中毒，因此過度地飲酒或投與 Paraldehyde，以及酒精與 Paraldehyde 的長期併用，必須避免。

Paraldehyde

#### 十) Caffeine：

Caffeine 並未能反轉酒精對於行為之有害的影響，因此在酒醉之後，企圖喝咖啡來醒酒，似乎不具意義。(1)

#### 十一) 抗癲癇藥：Phenytoin

酒精會誘導肝微粒酵素的產生，而加強 Phenytoin 的代謝，使 Phenytoin 之抗癲癇的效果降低，而會引發癲癇的發作(2)。

在非癲癇的病人，長期慢性地飲酒之後，突然禁斷酒精，亦會引發癲癇的發作，而此時 Phenytoin 可用於治療此種發作。

#### 十二) 交感神經元抑制劑：Guanethidine

酒精的飲用會加重 Guanethidine 之起立性低血

壓的副作用，此乃由於酒精本身即具有使血管鬆弛的作用。

#### 十三) 抗狹心症藥物：

Ethanol 與 Nitroglycerin 併用，可能發生低血壓，此乃由於酒精及 Nitroglycerin 均會造成血管擴張，併用的結果可能造成心血管虛脫 (Cardiovascular collapse)，必須小心。

#### 十四) 化學療法藥物：

##### (一) 結核病治療劑：

① PAS：一般用於治療肺結核，但亦可用於治療 IIa 及 IIb 之高脂血症的病人，在以 Para-aminosalicylic acid (PAS) 來治療時，酒精的飲用會減弱 PAS 的降脂血效應 (Hypolipidemic response)，故應避免喝酒(3)。

##### ② Ethionamide ( Treacator )

在以 Ethionamide 治療肺結核的病人，酒精的飲用可能會加強 Ethionamide 之精神神經上的毒性反應 (末梢神經炎及心智紊亂)，故應避免併用(4)。

##### (二) 抑制細菌之蛋白質合成的抗生素

##### ① Tetracycline：

長期大量飲酒，可能誘導肝微粒酵素 (Hepatic microsomal enzymes)，而使 doxycycline 在



肝臟內的代謝  
為 10.5 小  
衰期並無改  
因此，嗜酒  
避免給與 d  
不可，必須  
果明顯降低  
糖尿病藥物：  
酒精可能產  
的降血糖活  
病人，可能產  
，尤其是在  
長期飲用酒  
減少它的半衰  
可能是由於性  
的降血糖活

Acetobac  
代謝後的產  
在與抗抑  
必須避免  
用少量的酒  
性投與 Bigua  
enformin )  
酸性酸中毒  
目前已不再  
酒精可能會  
的抗利尿尿  
及劇渴 (Poly  
生素 C (Asc  
維生素 C 會  
ase) 的活性  
生素 C，歷 2  
clearance ) 稍  
奶：喝酒之前  
顯示喝酒之  
速率，而減少



肝臟內的代謝更加強，半衰期由 14.7 小時縮短為 10.5 小時，而在 Tetracycline 的情形，半衰期並無改變。

因此，嗜酒者必須給與 Tetracyclines 類時，應避免給與 doxycycline，若非給與 doxycycline 不可，必須禁酒，以免使 doxycycline 的治療效果明顯降低<sup>(5)</sup>。

糖尿病藥物：

- (1) 酒精可能產生內生性的降血糖活性（即增強胰島素的降血糖活性）。對於在投與任何抗糖尿病藥物的病人，可能產生嚴重的低血糖症（Hypoglycemia），尤其是在饑餓狀態的病人。
- (2) 長期飲用酒精會顯著地增加 tolbutamide 的代謝而減少它的半衰期，且可能減少它的降血糖作用，此可能是由於酒精會誘導肝微粒酵素，雖然酒精之內性的降血糖活性可能部份地拮抗此種影響。

Acetohexamide 的代謝雖然也會加速，但被代謝後的產物，仍然具有有意義的降血糖活性。

在投與抗糖尿病藥物的病人，長期或大量飲酒必須避免，以免影響對於糖尿病的控制；然而，飲用少量的酒，似乎並不會造成太大的影響。

- (3) 在投與 Biguanides 口服降血糖藥物（尤其是 Phenformin）的病人，酒精的飲用更可能發展出乳酸性酸中毒（Lactic acidosis）；Phenformin 目前已不再被使用。

酒精可能會抑制用於治療尿崩症之 Chlorpropamide 的抗利尿作用，而可能發展出多尿（Polyuria）及劇渴（Polydipsia）。

維生素 C（Ascorbic acid）

維生素 C 會加強酒精脫氫酶（Alcohol dehydrogenase）的活性，在健康的自願者，每天投與 1 克的維生素 C，歷 2 週，可見酒精在體內的肅清（Alcohol clearance）稍微加強。

牛奶：喝酒之前先喝牛奶，可增加酒量。

顯示喝酒之前先喝牛奶，可延遲酒精在胃內出空的速率，而減少了酒精的吸收速率。

當然喝酒之前先填飽肚子，作用也和先喝牛奶再喝酒一樣，能延緩酒醉的發生。

## § 酒精對於營養素之吸收及排泄的影響

(一) 會造成葉酸缺乏：

機轉：會傷害吸收及利用。

可能會減少葉酸的貯藏。

在嗜酒者，約有 90% 的發生率。對於巨母紅血球性貧血（Megaloblastic anemia）之葉酸的治療效果，會造成有意義的傷害。

(二) 會減少維生素 B<sub>12</sub> 的吸收：

機轉：會減少內因子（Intrinsic factor）的產生，

在老鼠發現會減少內因子與 B<sub>12</sub> 之複合物的吸收。在嗜酒者約有 50% 的發生率。

(三) 會減少脂肪的吸收：

可能是由於抑制胰臟分泌脂酶（Lipase），在嗜酒者發現有 60% 之脂肪下痢（Steatorrhea）。

(四) 會減少氨基酸的吸收：

可能是由於抑制主動運輸（Active transport）或造成粘膜損傷（Mucosal damage）。

(五) 會造成維生素 B<sub>1</sub>（Thiamine）缺乏：

機轉：會減少吸收。

在肝病之病人，會減少維生素 B<sub>1</sub> 的貯藏及利用。在飲用 1.5~2 克酒精 / 公斤體重之後，有 40% 可見到維生素 B<sub>1</sub> 的吸收減少，會造成有意義之神經病變及腦病變，可能必須腸胃外投與維生素 B<sub>1</sub>。

(六) 可能會增加 Zn 的排泄，而造成 Zn 的流失。

(七) 會減少血清內之磷酸鹽，因會增加腎臟的排泄，或許與 Mg<sup>2+</sup> 或 K<sup>+</sup> 的流失有關。酒精中毒之病人約有 15% 會出現低磷酸鹽血症（Hypophosphatemia）。

(八) 會造成 Mg<sup>2+</sup> 的缺乏，因會增加腎臟的排泄。此種作用與血清內酒精濃度的上升平行，並因而會減少骨骼肌內之 Mg<sup>2+</sup> 的含量。

(九) 會增加血清內的三甘油脂（triglyceride），因會增加肝臟內之脂肪轉變成三甘油脂，且會增加脂蛋白

（Lipoprotein）在肝臟內的產生及釋出，故經常飲