

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Katedra fyzikální chemie

Interakce alkoholu a analgetik
Marie Přidalová

Bakalářská práce
2018

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology
Department of Physical Chemistry

Interactions of alcohol and analgesics
Marie Přidalová

Bachelor thesis
2018

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Marie Přidalová**
Osobní číslo: **C15262**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Interakce alkoholu a analgetik**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování:

- 1) Vypracujte stručnou literární rešerši na téma: interakce alkoholu a analgetik.
- 2) Proveďte průzkum o současném užívání alkoholu a analgetik formou dotazníkové metody.
- 3) Popište možné způsoby ovlivnění účinku analgetických léčiv alkoholem.
- 4) Prostudujte interakci alkoholu a léčiv s obsahem tramadol hydrochloridu.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Václav Lochař, Ph.D.

Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce:

27. listopadu 2017

Termín odevzdání bakalářské práce:

4. července 2018



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 29. 6. 2018

Marie Přidalová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěla velice poděkovat panu Ing. Václavu Lochařovi, Ph.D. za odborné vedení a poskytnuté rady při psaní této bakalářské práce. Také bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za podporu během celého studia.

ANOTACE

Tato bakalářské práce je zaměřena na alkohol, analgetika a jejich vzájemné možné interakce. Podrobně je zde zpracován dotazník, který se věnuje problematice kombinování léků a alkoholických nápojů v České republice. Bylo zjištěno, že nejčastěji dochází k míchání alkoholu s analgetiky. Dotazník také poukázal na to, že v České republice je problém konzumace alkoholu velmi aktuální. V experimentální části práce je zkoumán vliv alkoholu na analgetické léky obsahující účinnou látku tramadol hydrochlorid. Bylo zjištěno, že přídavek alkoholu ovlivňuje rychlost uvolnění léčiva.

KLÍČOVÁ SLOVA:

Alkohol, analgetika, interakce alkoholu a analgetik, tramadol hydrochlorid

TITLE

Interactions of alcohol and analgesics

ANNOTATION

This bachelor thesis is focused on alcohol, analgesics and their possible interactions. It further provides a questionnaire that inquires into the issue of combining medication and alcoholic beverages in the Czech Republic. It was found that the most common alcohol mixing is with analgesics. The questionnaire also pointed out that the consumption of alcohol poses very current problem in the Czech Republic. The experimental part of the thesis studies the influence of alcohol on medication containing the effective substance tramadol hydrochloride. It was found out that alcohol influences speed of medication's release.

KEYWORDS

Alcohol, analgesics, interaction of alcohol and analgesics, tramadol hydrochloride

OBSAH

Seznam zkratk	12
Úvod	13
1 ALKOHOL	15
1.1 Alkohol v lidském těle	16
1.1.1 Absorpce a distribuce	16
1.1.2 Metabolismus alkoholu	16
1.2 Působení alkoholu na lidský organismus	17
1.3 Alkoholismus	18
2 BOLEST A LÉKY PROTI NÍ	19
2.1 Bolest	19
2.2 Analgetika	19
2.3 Opioidní analgetika	19
2.3.1 Mechanismus účinku	20
2.3.2 Přehled základních opioidních analgetik	21
2.4 Neopoidní analgetika	21
2.4.1 Mechanismus účinku	22
2.4.2 Přehled základních neopoidů	22
2.5 Volba opioidních a neopoidních analgetik	23
3 OSUD LÉČIVA V ORGANISMU	25
3.1 Přejchod biologickou membránou	25
3.1.1 Pasivní difúze	25
3.1.2 Transport zprostředkovaný přenašeči	26
3.1.3 Vezikulární transport	26
3.1.4 Filtrace	27
3.2 Absorpce	27
3.3 Distribuce	27
3.4 Metabolismus	28
3.5 Exkrece	28

4	KOMBINACE ALKOHOLU S ANALGETIKY – MOŽNÉ ZPŮSOBY	
	OVLIVNĚNÍ	30
4.1	Vliv alkoholu na neopioidní analgetika	30
4.2	Vliv alkoholu na opioidní analgetika.....	31
4.3	Vliv alkoholu na lékové formy s prodlouženým uvolňováním	31
5	PRAKTICKÁ ČÁST 1 - DOTAZNÍK	32
5.1	Použitá metoda.....	32
5.2	Průběh výzkumu	32
5.3	Zkoumaný soubor	32
5.4	Výsledky průzkumu	34
5.5	Shrnutí výsledků dotazníku	39
6	PRAKTICKÁ ČÁST 2 – EXPERIMENTÁLNÍ STANOVENÍ UVOLNĚNÍ LÁTKY	
	TRAMADOL HYDROCHLORID V KOMBINACI S ALKOHOLEM.....	40
6.1	Disoluční studie	40
6.2	Disoluční studie léčiv s účinnou látkou tramadol hydrochlorid (TH)	40
6.2.1	Disoluční zkouška – TRALGIT.....	41
6.2.2	Disoluční zkouška – TRAMAL RETARD.....	43
6.2.3	Disoluční zkouška – TRAMADOL RETARD	46
6.2.4	Disoluční zkouška – SHRUTÍ	48
	Závěr	51
	Použitá literatura	52

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1 Oxidace ethanolu (převzato z [15])	16
Obrázek 2 Četnost konzumace alkoholu v ČR	34
Obrázek 3 Četnost pití alkoholu - ženy.....	35
Obrázek 4 Četnost pití alkoholu - muži	35
Obrázek 5 Nejvíce konzumované druhy alkoholu	36
Obrázek 6 Nejvíce konzumovaný alkohol - ženy	37
Obrázek 7 Nejvíce konzumovaný alkohol - muži.....	37
Obrázek 8 Léky užívané s alkoholem	38
Obrázek 9 Disoluční přístroj SOTAX AT7-smart (převzato z [30])	40
Obrázek 10 Tralgit SR 200	41
Obrázek 11 Uvolnění látky pod vlivem alkoholu a bez - Tralgit.....	43
Obrázek 12 Tramal Retard tablety 200 mg	44
Obrázek 13 Uvolnění látky pod vlivem alkoholu a bez - Tramal Retard	45
Obrázek 14 Tramadol Retard Actavis 100 mg.....	46
Obrázek 15 Uvolnění látky pod vlivem alkoholu a bez - Tramadol Retard	47
Obrázek 16 Srovnání uvolnění účinné látky v EtOH.....	50
Obrázek 17 Srovnání uvolnění účinné látky v kyselém médiu.....	50

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Obsah alkoholu v nápojích a léčivých prostředcích (upraveno z [9]).....	15
Tabulka 2 Složení zkoumaného souboru z hlediska pohlaví respondentů.....	33
Tabulka 3 Složení zkoumaného souboru z hlediska věku	33
Tabulka 4 Zkoumaný soubor z hlediska dosaženého vzdělání	33
Tabulka 5 Složení zkoumaného souboru z hlediska zaměstnání	33
Tabulka 6 Množství uvolněné účinné látky z tablety Tralgit.....	42
Tabulka 7 Množství uvolněné účinné látky z tablety Tramal Retard	44
Tabulka 8 Množství uvolněné účinné látky z tablety Tramadol Retard	46
Tabulka 9 Poločasy uvolnění pro jednotlivé léky	49

SEZNAM ZKRATEK

ADH	Alkoholdehydrogenáza
ALDH	Aldehyddehydrogenáza
CL	Clearance
CNS	Centrální nervová soustava
COX	Cyklooxygenáza
CYP2E1	Cytochrom P450 2E1
ECT	Extracelulární tekutina
GABA	Gama – aminomáselná kyselina
GIT	Gastrointestinální trakt
ICT	Intracelulární tekutina
MEOS	Mikrosomální etanol oxidující systém
NAD	Nikotinamidadenindinukleotid
TH	Tramadol hydrochlorid
V_d	Distribuční objem

ÚVOD

Pod pojmem alkohol se každému ihned vybaví alkoholický nápoj – pivo, víno či destilát a s ním spojené stavy příjemné euforie. To je ovšem značně nepřesné vyjádření. Ve skutečnosti se totiž jedná o nápoj obsahující psychoaktivní látku etanol, který patří mezi alkoholy. Alkoholy jsou nearomatické hydroxylové deriváty uhlovodíků, které vznikají náhradou jednoho či více vodíků OH skupinou. Díky svým omamným účinkům je nejvíce známým alkoholem právě etanol, též ethylalkohol. Jedná se o legální drogu, která je ovšem silně návyková, zvláště v psychicky těžších obdobích. V české společnosti je pak velmi tolerovaná a bohužel hodně podceňovaná.

Alkohol a jeho účinky znali lidé pravděpodobně již v pravěku. Alkohol byl zpočátku využíván jako léčebný prostředek k tlumení bolestí [1]. Postupem času byl však stále více nadužíván pro své omamné účinky a pro pocit uvolnění, což vyústilo ke vzniku závislosti na alkoholu - alkoholismu. Česká republika patří mezi země s největší spotřebou alkoholu. Podle výroční zprávy Národního monitorovacího střediska pro drogy a závislosti z roku 2016 v České republice konzumuje rizikově alkohol 18,1 % populace ve věku 15-64 let [2].

Alkohol pije více než jednou týdně asi 57,3 % lidí. Výskyt škodlivého pití je mnohem častější u mužů než u žen [3]. O problémech se závislostí na alkoholu se mluví velmi málo. Člověk, který pije, si většinou svou závislost nepřiznává, ale stejný problém mívá i jeho okolí. Nebývá výjimkou, že tento problém je tabu.

Bolest je nepříjemný vjem, který provází mnohé zdravotní problémy. Již lidé v pravěku se snažili s bolestí bojovat. Uměli stabilizovat zlomeninu, a také tlumili bolest stimulací některých míst na těle za pomoci rybích kostí. Ve Starověké Číně byly položeny základy akupunktury, kde byly používány kosti či ostré kameny. Také se vyvíjela léčba za pomoci rostlinných preparátů. Na tlumení bolesti během operací se používal přípravek, který obsahoval indické konopí. Původními léčebnými prostředky, které byly používány, byly rostlinné i živočišné produkty, ale také alkoholické nápoje.

Prvním lékem vůbec byla maková šťáva, známá jako opium. Na jeho rozvoji se výrazně podílel švýcarský lékař Paracelsus. Ve 20. století se začalo opium jako lék a sedativum masivně rozšiřovat po celé Evropě a Severní Americe. V souvislosti s tím, začalo docházet ke zneužívání opia jako drogy [4].

Problém bolesti je stále velmi komplikovaný a aktuální. V dnešní době má medicína k dispozici celou řadu různých léků proti bolesti, tedy analgetik. Analgetika působí

na periferní a centrální nervový systém. Druh analgetika volíme podle konkrétního typu bolesti, možných nežádoucích účinků, alergií nebo dalších přijímaných léků [5].

Účinky analgetik mohou být ovlivněné jinými látkami. Častým případem je jejich interakce s alkoholem. Tento problém je v České republice, vzhledem k vysoké spotřebě alkoholu, o něco závažnější než v ostatních zemích. Ke kombinaci alkoholu a léků se přiznává více než třetina populace a nejčastěji dochází k interakci alkoholu právě s analgetiky. Analgetika jsou často zneužívána při doznívající intoxikaci alkoholem nebo k zesílení účinku alkoholu. Tato kombinace ohrožuje a negativně ovlivňuje lidské zdraví. Zatímco u některých analgetik známe jejich ovlivnění alkoholem, jiná jsou ještě naprosto neprobádaná a v tom tkví velké nebezpečí. Mícháním alkoholu a analgetik může docházet ke změnám v metabolismu léku nebo ke zpomalení odbourávání alkoholu. Kombinováním alkoholu a analgetických léčiv dochází k negativnímu ovlivňování různých orgánů, zejména pak jater a žaludku. Může také docházet k zesílení nežádoucích účinků analgetik i alkoholu [6].

V první části této práce se věnuji teoretickému výkladu na téma alkohol, analgetika a jejich vzájemné interakce. V další části je navržen a vyhodnocen dotazník, s cílem prozkoumat četnost konzumace alkoholu a jeho kombinace s léky v české populaci. Dotazník se zajímá o to, jak často lidé pijí alkohol a zda ho kombinují s léčivem. V poslední kapitole se zabývám možnými způsoby alkoholového ovlivnění uvolnění účinné látky z léků obsahujících tramadol hydrochlorid.

1 ALKOHOL

Ethanol je po methanolu druhý nejnižší alkohol, který obsahuje dva uhlíky a jednu OH skupinu. Je to bezbarvá hořlavá kapalina příjemné vůně. Díky vodíkovým vazbám vzniká smícháním ethanolu a vody azeotropická směs, což je směs dvou látek, které nemohou být odděleny pomocí destilace.

Nejnámější využití ethanolu je v potravinářství. Používá se při výrobě lihovin, vína, piva a kyseliny octové. Jak je uvedeno v Tabulce č. 1, obsah alkoholu v nápojích se liší. Dále ho můžeme najít ve sladkostech či v některých druzích pečiva.

Ethanol je také obsažen v léčivých prostředcích, mezi které patří tinktury a extrakty. Alkohol mohou obsahovat léky na dýchací a žaludeční potíže, ústní vody či kloktadla i dezinfekční prostředky. Kromě toho působí jako proti protijed při otravě methanolem. Dále se využívá pro výrobu biopaliv, organických rozpouštědel, nemrznoucích směsí nebo kosmetiky [7][8].

Tabulka 1 Obsah alkoholu v nápojích a léčivých prostředcích (upraveno z [9])

Název	Obsah alkoholu (%)
Pivo	5 %
Víno	10-14 %
Likéry	20-40 %
Destiláty	35-80 %
Stodal	1,74 % ^a
Tussin	28 % ^b
Jódová tinktura	47 % ^c
Chamomilla	53 % ^d

a. převzato z [10]

b. převzato z [11]

c. převzato z [12]

d. převzato z [13]

1.1 Alkohol v lidském těle

1.1.1 Absorpce a distribuce

Ke vstřebávání alkoholu dochází ve sliznici úst, jícnu i žaludku. V žaludku se vstřebává asi 20 % alkoholu, zbytek se poté absorbuje v tenkém střevě. Rychlost vstřebávání a distribuce trvá asi 60 minut. Je odlišná pro muže a ženy. Vstřebávání je dále ovlivněno obsahem žaludku a druhem alkoholického nápoje. Vzhledem k tomu, že distribuce etanolu závisí na množství vody ve tkáních, jeho koncentrace je v různých částech těla odlišná a například ve svalech bude vyšší než v tukové tkáni [9].

1.1.2 Metabolismus alkoholu

Malé množství nezměněného alkoholu je vyloučeno plicemi, močí a kůží. Většina absorbovaného alkoholu je oxidována v játrech, tj. asi 90 %. Mimojaterní metabolismus alkoholu má svůj význam při jaterní cirhóze. K oxidaci etanolu dochází zejména díky dvěma hlavním enzymům: alkoholdehydrogenázy a aldehyddehydrogenázy.

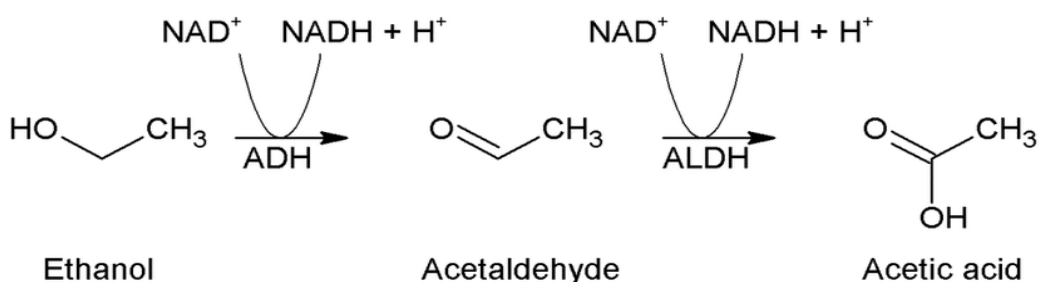
Reakce probíhá ve dvou fázích:

a. Oxidace alkoholu na acetaldehyd

Enzym, který je zodpovědný za přeměnu ethanolu na acetaldehyd za současné redukce NAD, se nazývá alkoholdehydrogenáza (ADH). Tento enzym se kromě jater nachází i v žaludku, ledvinách, varlatech či mozku, ovšem v menší míře.

b. Oxidace acetaldehydu na acetát

Acetaldehyd, který je příčinou tzv. kocoviny, je dále přeměněn na acetát. Reakce je katalyzována aldehyddehydrogenázou (ALDH). Acetát vstupuje do dalších metabolických procesů, zejména do Krebsova cyklu, kde vzniká oxid uhličitý a voda nebo se mění na mastné kyseliny [14].



Obrázek 1 Oxidace ethanolu (převzato z [15])

Druhým metabolickým systémem, který oxiduje ethanol, je MEOS neboli mikrosomální ethanol oxidující systém. MEOS je obsažen v mikrosomální frakci hepatocytů. Tento druh oxidace přichází na řadu při nadměrné konzumaci alkoholu. Produktem této oxidace je rovněž acetaldehyd. MEOS metabolizuje kromě alkoholu také léky a jiná xenobiotika.

V malé míře může docházet k oxidaci alkoholu také díky enzymu kataláza, tento krok probíhá ovšem nejpomaleji [14].

1.2 Působení alkoholu na lidský organismus

Alkohol má tlumivý vliv na centrální nervovou soustavu. Ovlivnění CNS alkoholem je způsobeno tím, že alkohol působí na různé neurotransmitery. Vlivem alkoholu dochází ke stimulaci gama – aminomáselné kyseliny (GABA), která je hlavním inhibičním neurotransmiterem a k inhibici glutamátu, což je hlavní centrální excitační neurotransmitter. Alkohol zvyšuje účinky GABA přímým působením na její receptory a tím dochází ke zvýšení jejich inhibičních účinků. Mezi tyto účinky patří sedace a relaxace [16].

Alkohol působí na neurohypofýzu a brání uvolňování antidiuretického hormonu. Ovlivňuje také termoregulační centrum. Jeho užívání snižuje výkonnost imunitního systému, kvalitu spánku, a také způsobuje problémy s erekcí či deprese. Nadměrná konzumace alkoholu negativně ovlivňuje játra, slinivku, žaludek i srdce. Dále se ve zvýšené míře tvoří kyslíkové radikály [9].

Častá onemocnění způsobená alkoholem:

- a. *Jaterní steatóza* – jedná se o zvýšené ukládání tuku v játrech. Tato změna je vratná. Při abstinenci příznaky zmizí.
- b. *Alkoholická hepatitida* – jedná se o zánět jater po konzumaci alkoholu. Může se vyskytnout i po jednorázovém nadměrném užití. Mezi příznaky řadíme zvětšená játra, jaterní selhání i žloutenku.
- c. *Alkoholická jaterní cirhóza* – jedná se o poslední nevratné stádium poškození jater. Riziko cirhózy stoupá s množstvím konzumovaného alkoholu. Játra jsou již velmi poškozená a ztrácejí svou funkci. Cirhóza se může projevovat žloutenkou, zvýšeným tlakem v portální žíle či krvácivými projevy.
- d. *Fetální alkoholový syndrom* – při konzumaci alkoholu během těhotenství dochází k přenosu ethanolu krevním oběhem do placenty a odtud do krve plodu. Působí jako

teratogen, a proto jeho konzumace může mít velké negativní dopady na dítě, např. poškození mozku, mentální retardace, zpomalený vývoj.

- e. *Nádorová onemocnění* – při nadměrné konzumaci alkoholu se zvyšuje riziko rozvoje rakoviny. Důvodem rozvoje rakoviny je acetaldehyd, který se řadí mezi karcinogeny. Alkohol zvyšuje riziko rakoviny celého trávicího traktu, ale i hlasivek a prsu [17][18][19].

1.3 Alkoholismus

Na alkoholu se tvoří fyzická i psychická závislost. Tomuto problému říkáme alkoholismus. Mezi projevy závislosti na alkoholu patří změny v chování a myšlení. Alkoholismus negativně ovlivňuje jak jedince samotného, tak i jeho okolí, které tím trpí. Jediným lékem proti alkoholismu je absolutní abstinence [19].

2 BOLEST A LÉKY PROTI NÍ

2.1 Bolest

Bolest je nepříjemný vjem, který pociťujeme jako reakci na děje spojené s poškozením tkání či orgánů. Může být způsobena i poškozením nervu. Jejím smyslem je upozornit na akutní či hrozící poškození.

Rozlišujeme dva druhy bolesti. Krátkodobá bolest, která má ochrannou funkci, je označována jako bolest akutní. Její léčba probíhá pomocí analgetik. Naopak dlouhodobá bolest, která neplní ochrannou funkci, se nazývá bolest chronická. Často u ní není zcela jasná příčina. Vzhledem k tomu, že analgetika na ni často nezabírají, jsou při léčbě kombinovány léky i různé psychoterapeutické postupy [20][21].

2.2 Analgetika

Jedny z nejvíce užívaných léčiv jsou jednoznačně analgetika. Jsou to léčiva, která mírní pocit bolesti, aniž by docházelo k výraznému ovlivnění vědomí a smyslového vnímání. Tyto léky působí zejména proti bolesti akutní, u bolesti chronické nebývá často dosaženo žádaného účinku. Analgetika různými způsoby ovlivňují centrální a periferní nervový systém. Slouží pouze k tlumení bolesti, nikoliv k léčbě příčiny onemocnění. Dělíme je na opioidní, nazývaná též anodyna či narkotická a nenarkotická analgetika, kam patří analgetika-antipyretika spolu s nesteroidními protizánětlivými látkami.

Analgetické léky podáváme perorálně, injekčně i transdermálně. Existují lékové formy, které mají prodloužené (řízené) uvolňování účinné látky. Ve své práci se zabírám pouze analgetiky, která jsou podávána perorálně [20].

2.3 Opioidní analgetika

Opioidy působí proti středně silné až silné bolesti, která provází například pooperační stavy, infarkt myokardu či nádorové onemocnění. Kromě analgetických účinků mají též narkotické účinky. K dostání jsou jen na lékařský předpis. Jméno získaly od slova opium, což je zaschlá šťáva z nezralých makovic. Opium bylo již v dávné minulosti používáno jak k úlevě od bolesti, tak i k navození euforie. Na opioidních analgetikách se může tvořit závislost. Rozlišujeme silné a slabé opioidy.

Hlavním účinkem opioidních analgetik je jednoznačně analgetický účinek. Narkotika zvyšují práh bolesti a působí selektivně, ovlivňují pouze bolestivé podněty. Při vyšších koncentracích působí až narkoticky, při nižších vyvolávají ospalost a oblužení.

Dalším důležitým účinkem je antitusický účinek a ovlivnění dechového centra. Dochází k potlačení reflexu kašle po podání terapeutické dávky. Při vyšší dávce může dojít k útlumu pneumotaktického a dechového centra. Dále snižují citlivost dechového centra na tenzi CO₂.

Jinými příznaky, které se vyskytují po podání opioidů, jsou mióza, snížení tělesné teploty, retence moče, zvýšení tonu hladkého svalstva GIT a snížení motility různých úseků GIT, což může být důvodem výskytu zácpy.

Mezi ostatní nežádoucí účinky patří mimo jiné zvracení, závratě, oblužení a zhoršení nálady. Na opioidech vzniká závislost a rozvíjí se tolerance. Při předávkování může dojít k otravě, která se projevuje nevolností, hlubokým spánkem či kómatem. Pokud nedojde k lékařské pomoci, nastává smrt po 8-48 hodinách v důsledku obrny dechového centra [20][22].

2.3.1 Mechanismus účinku

Účinky opioidních analgetik jsou zprostředkovány pomocí opioidních receptorů v centrálním nervovém systému. Jejich přirozenými ligandy jsou endorfíny. Anodyna s těmito receptory jako agonisté interagují. Endorfíny zvyšují práh bolesti, ale nepůsobí na vnímání podnětů, jako jsou dotyk, tlak nebo teplota.

Podle různých farmakologických analýz existují tři druhy opioidních receptorů: μ , δ , κ .

- a. **μ -receptory:** způsobují hlavně analgezií, mají ovšem i nežádoucí účinky: útlum dýchání, sedace, euforie a fyzická závislost,
- b. **δ -receptory:** zřejmě přispívají také k analgezií,
- c. **κ -receptory:** jsou důležité pro analgezií na spinální úrovni, vyvolávají také sedaci a dysforii.

Opioidy mají nejen odlišnou afinitu k receptorům, ale také různou vnitřní aktivitu. Jedná se o plné nebo parciální agonisty. Antagonisticky působí látky, které obsazují opioidní receptory, ale nevykazují žádnou vnitřní aktivitu, např. naloxon. Naloxon se používá k antagonizování účinku opioidů [20][21].

Většina opioidů se velmi dobře vstřebává z GIT. Látky, které jsou více lipofilní, se mohou absorbovat i z bukalní či nosní sliznice. Opioidní analgetika se dobře dostávají do

perfundovaných orgánů, ale pouze omezeně přes hematoencefalitickou bariéru. U některých analgetik dochází k biodegradaci v játrech a vznikají neúčinné metabolity [20].

2.3.2 Přehled základních opioidních analgetik

Silné opioidy

- a. *Morfin* - je nejstarším známým analgetikem. Jedná se o přirozený alkaloid, který je obsažen v opiu.
- b. *Metadon* - silné opioidní analgetikum, které má velmi podobné účinky jako morfin. V dnešní době často slouží k nahrazení morfinu při odvykací kúře u morfinismu.
- c. *Pethidin* – používá se k léčbě silné akutní bolesti. Je podobný morfinu, ale není tolik účinný. Nezpůsobuje kontrakce u hladkého svalstva.
- d. *Fentanyl* - fentanyl je přibližně osmdesátkrát účinnější než morfin. Jedná se o silně návykovou látku. Na fentanylu se může vytvořit fyzická i psychická závislost.
- e. *Buprenorfin* - je podobný morfinu, ale není tolik účinný. Používá se pro tlumení chronické i akutní bolesti. Zajímavostí je, že se podává transdermálně, tzn. pomocí náplastí.

Slabé opioidy

- f. *Tramadol* - středně silné analgetikum, které má menší nežádoucí účinky než morfin. Jeho hlavní výhody jsou: nízké riziko vzniku zácpy a závislosti. Někdy může být jeho účinnost nedostatečná, proto se kombinuje s paracetamolem. U některých pacientů se vyskytují závratě.
- g. *Kodein* - methylderivát morfinu. Jedná se o analgetikum, které působí proti bolesti o slabší intenzitě. Právě z tohoto důvodu se často používá v kombinaci s jinými analgetiky, například s paracetamolem. Může způsobovat zácpu [20][22].

2.4 Neopioidní analgetika

Do skupiny neopioidních analgetik patří analgetika-antipyretika a nesteroidní protizánětlivé látky. Tyto dvě skupiny mají velmi podobný mechanismus účinku, přesto však analgetika-antipyretika mají výraznější antipyretické vlastnosti, na rozdíl od nesteroidních protizánětlivých látek, které se vyznačují protizánětlivými účinky. Podle chemické struktury můžeme dělit neopioidy na deriváty kyseliny salicylové, anthranilové, deriváty 2-arylalkanových kyselin, kyselých enolderivátů a jiné. Kombinací neopioidních analgetik

s jinými látkami, např. kofeinem či kodeinem, můžeme docílit zvýšení analgetického účinku [21].

Neopioidní analgetika jsou nejvíce užívané léky v dnešní době. Působí tlumivě proti mírné až středně silné bolesti a dále se používají k poklesu horečky a ke zmírnění zánětu.

Nevýhodou jsou vedlejší účinky. Mezi nejčastější patří ovlivnění GIT. Neopioidy způsobují zácpu, průjem či zvracení. Dále dochází k ovlivnění ledvin, což může způsobit akutní ledvinové selhání, přičemž dlouhodobé užívání může zapříčinit závažnou poruchu funkce ledvin. Výjimkou nejsou ani různé kožní alergie od vyrážky po těžší kožní onemocnění [21][22].

2.4.1 Mechanismus účinku

Principem účinku neopioidních analgetik je inhibice enzymu cyklooxygenázy (COX). COX vyvolává syntézu prostaglandinů z kyseliny arachidonové. Cyklooxygenáza má 2 izoenzymy: COX-1 a COX-2. Izoenzym COX-1 je konstitutivní enzym, jehož hlavní funkcí je tvorba eikosanoidů za fyziologických podmínek. Eikosanoidy ovlivňují kontrakci hladké svaloviny, průtok ledvinami i srážení krve. Mezi eikosanoidy řadíme prostanoidy a leukotrieny. Forma COX-2 je na rozdíl od COX-1 enzym indukibilní, který se aktivuje teprve při zánětu. Neopioidní analgetika mohou inhibovat COX neselektivně nebo selektivně. Při neselektivní inhibici dochází ke snížení aktivity obou forem COX. Dochází tedy k potlačení projevů zánětu, ale také k nežádoucím projevům v důsledku inhibice COX-1. U selektivní inhibice dochází k omezení pouze izoenzymu COX-2, a proto se u selektivně působících neopioidních analgetik nevyskytují nežádoucí účinky v tak velké míře [22].

Neopioidy se velmi dobře vstřebávají v žaludku i v tenkém střevě. Terapeutický účinek se projevuje již po 30 minutách od podání a trvá zpravidla několik hodin. Vždy je třeba brát v úvahu, že kombinací s jinými léčivými látkami může docházet ke kontraindikaci [22].

2.4.2 Přehled základních neopioidů

- a. *Paracetamol* – též acetaminofen, anilinový derivát. Je to volně prodejný lék, který má dobré analgetické a antipyretické účinky, ale téměř žádné protizánětlivé účinky. Je relativně málo toxický, nebezpečný je zejména při předávkování.
- b. *Kyselina acetylsalicylová* – derivát kyseliny salicylové, známý též pod názvem aspirin. Je to volně dostupné léčivo s analgetickými a antipyretickými účinky. Ve vyšších dávkách působí též protizánětlivě, a proto se používá při léčbě různých

revmatických onemocněních. Kyselina acetylsalicylová je neselektivní inhibitor obou forem COX, proto vykazuje mnoho nežádoucích účinků, např. podráždění GIT, zvýšená krvácivost, porucha krvetvorby. U dětí, které jsou mladší 12 let, je možný výskyt Reyova syndromu, při kterém dochází k nebezpečnému onemocnění jater a mozku.

- c. *Ibuprofen* – derivát kyseliny propionové. Je to velmi oblíbený a užívaný lék, který není příliš toxický. Může negativně působit na GIT. Ibuprofen kromě COX inhibuje také funkce leukocytů. Podobné vlastnosti jako ibuprofen mají indoprofen, ketoprofen a naproxen.
- d. *Oxikamy* – jedná se o poměrně novou skupinu léčiv. Nejznámějšími zástupci jsou piroxikam, tenoxicam a meloxicam. Výhodou oxikamů jsou bezesporu jejich vysoká účinnost a dlouhý poločas eliminace. Díky tomu se oxikamy podávají jen jednou denně.
- e. *Pyrazolidinové deriváty* – mají vysoké antipyretické, analgetické i protizánětlivé účinky. Nejznámějším zástupcem je fenylbutazon, který je ovšem toxický. Dnes se používají bezpečnější alternativy např. propyfenazon nebo metamizol.
- f. *Deriváty kyseliny octové* – prvním léčivem z této skupiny byl indometacin. Problémem je, že indometacin velmi silně ovlivňuje GIT a také způsobuje bolesti hlavy či deprese. V současné době se více užívají sulindak, tolemntin či diklofenak, které jsou sice slabší, ale také méně toxické.
- g. *Inhibitory COX-2* – jedná se o léčiva, která působí pouze v místě zánětu. Nejdůležitějšími zástupci jsou nimesulid a celecoxib [21][22].

2.5 Volba opioidních a neopoidních analgetik

Při výběru vhodného analgetika se řídíme intenzitou bolesti nikoliv jejím původem. Nejčastější a nejjednodušší je perorální podání, ovšem při silnější bolesti se využívá injekční cesty. Dále musíme zvolit formu léčiva. Při použití léčiva s prodlouženým uvolňováním trvá nástup účinku déle, ale efekt trvá až 72 hodin. U léčiv s rychlým uvolňováním léčivý efekt nastupuje již po 30 minutách, ale účinek trvá jen 5-12 hodin.

Při bolesti 1. stupně (mírná bolest) se používají neopoidní analgetika. Jejich kombinace s opioidy má aditivní účinek. Neopioidy se mezi sebou navzájem nekombinují.

Při bolesti 2. stupně (střední bolest) se předepisují slabé opioidy samostatně nebo v kombinaci s neopoidními analgetiky.

Při bolesti 3. stupně (silná bolest) se užívají silné opioidy, které také můžeme kombinovat s neopioidy.

K zesílení analgetického účinku může dojít působením koanalgetik, mezi která patří antiepileptika a antidepresiva. Koanalgetika se používají hlavně proti neuropatické bolesti [20].

3 OSUD LÉČIVA V ORGANISMU

Zatímco farmakodynamika se zajímá o mechanismus působení léčiv v lidském těle, odvětví, které se zabývá osudem léku v organismu, se nazývá farmakokinetika. Ta zahrnuje čtyři základní děje: absorpce, distribuce, metabolismus a exkreci, zkráceně ADME. Pro pochopení těchto čtyř procesů je zapotřebí porozumět tomu, jak látky prochází biologickými membránami, zejména pak buněčnou membránou. Buněčná membrána reguluje přenos látek do a z buňky. Je tvořena fosfolipidovou dvojvrstvou, která obsahuje molekuly cholesterolu a dále proteiny na vnitřní a vnější straně. Lipofilní léčiva procházejí membránou díky vrstvě fosfolipidů, naopak léčiva hydrofilní jsou přenášeny díky integrálním proteinům. Podané látky se třídí v těle mezi tělní oddíly, kam patří krevní plazma, ICT, ECT, tuková tkáň apod. [5]

3.1 Přejchod biologickou membránou

Rozlišujeme několik různých způsobů prostupů léčiv biologickými membránami, které jsou vždy ovlivněny velikostí a chemickými vlastnostmi konkrétní látky. Tyto mechanismy mohou být roztríděny na pasivní difúzi, transport pomocí přenašečů, filtraci a transport vezikulární [23].

3.1.1 Pasivní difúze

Jedná se o mechanismus, na kterém se membrána nepodílí aktivně, funguje tedy ve směru koncentračního spádu. Je to jeden z nejdůležitějších procesů, který se uplatňuje u velkého množství léčiv při absorpci, distribuci i eliminaci. Při mechanismu pasivní difúze platí Fickův zákon, který charakterizuje intenzitu difúze (γ) v závislosti na difúzním koeficientu, velikostí povrchu, přes který léčivo prochází, na šíři membrány, na rozdělovacím koeficientu a na rozdílu koncentrací na vnější a vnitřní straně membrány.

Fickův zákon [24]:

$$\gamma = -D \cdot \left(\frac{A \cdot k}{h} \right) \cdot (C_1 - C_2)$$

γ ...intenzita difúze, A ...velikost povrchu, D ...difúzní koeficient pro určitou látku, k ...rozdělovací koeficient, h ...tloušťka membrány, (C_1-C_2) ...rozdíl koncentrací na obou stranách membrány

Pohyb léčiva trvá tak dlouho, dokud nedojde k vyrovnání koncentrací na obou stranách membrány. Důležitou informací je, že dávka prostupujícího léku je přímo úměrná koncentraci na straně s vyšší hodnotou.

Látky, které jsou silně hydrofilní, problematicky vstupují do membrány. Naopak u léčiv, které vykazují silnou lipofilitu, se setkáváme s kumulací v membráně a obtížným prostoupením do vnitřní části buňky. Lze ovšem říci, že tímto způsobem prostupují do membrány především látky lipofilní, zatímco látky hydrofilní velmi zřídka [23] [24].

3.1.2 Transport zprostředkovaný přenašeči

Facilitovaná difúze

Facilitovaná, neboli usnadněná difúze probíhá za pomoci integrálního proteinu, který zajišťuje průchod látky skrze membránu. Stejně jako prostá difúze probíhá tento proces ve směru koncentračního spádu. Protein umožňuje a zrychluje průchod látek rozpustných ve vodě, aniž by byla spotřebována energie [23].

Aktivní transport

Aktivní transport je zprostředkován, stejně jako v předchozím případě, integrálním proteinem, který přenáší hydrofilní látky skrz membránu. Na rozdíl od facilitované difúze může aktivní transport probíhat proti koncentračnímu gradientu a dochází ke spotřebě energie. Transport může probíhat oběma směry [23].

3.1.3 Vezikulární transport

Jedná se o typ transportu, který je zprostředkován za pomoci transportních váčků, tzv. vezikul. Majoritní skupina buněk přijímá makromolekuly pomocí endocytózy a k jejich vylučování dochází díky exocytóze [23].

Exocytóza

Při exocytóze dochází, po spojení stěn vezikul s plazmatickou membránou, k vylití obsahu vezikul do extracelulárního prostoru. Exocytóza je důležitá zejména pro přenos endogenních látek [5].

Endocytóza

Endocytóza je oproti exocytóze mnohem důležitější. Jde o proces, kdy se na buněčnou membránu naváže látka, která se následně vychlípí a dojde k vytvoření měchýřku, který se posléze se uvolňuje jako vezikul do cytoplazmy. Rozlišujeme dva základní procesy: fagocytózu a pinocytózu.

Jako fagocytózu označujeme proces, kdy jsou membránou pohlcovány velké částice, jako jsou bakterie nebo buněčné zbytky.

Při pinocytóze dochází k pohlcování molekul, které jsou menší velikosti a solubilní povahy [5][23].

3.1.4 Filtrace

V organismu mohou léčiva prostupovat přes membrány pomocí mezibuněčných pórů. Tento druh transportu závisí především na velikosti molekul léčiv. Vodní póry jsou propustné pro látky, které mají molekulovou hmotnost menší než 100. Filtrace se vyskytuje zejména v ledvinných glomerulech [23].

3.2 Absorpce

Jako absorpce se označuje proces, kdy dochází k přemístění látky z místa podání do krevního oběhu. Vyjma intravenózního a intraarteriálního způsobu aplikace se uplatňuje u všech druhů podání. Rychlost absorpce je ovlivněna vlastnostmi podávaného léčiva, způsobu podání, rozpustností léku, velikostí absorpční plochy, prokrvením orgánů atd. Absorpce léčiva je přímo úměrná jeho koncentraci. Podle míry absorbované účinné látky dělíme absorpci na úplnou a neúplnou. Rychlost nástupu účinku, délka a intenzita terapie je dána právě úspěšnou absorpcí.

Lékové formy s prodlouženým účinkem umožňují snížit dávkování a udržují hladinu léku v organismu delší dobu. Účinná látka je uvolňována pomaleji [24].

3.3 Distribuce

Distribuce přichází na řadu poté, co je léčivo absorbováno do krve. Jedná se o transport látky do místa účinku. Distribuce je ovlivněna vlastnostmi léčivých látek, jejich rozpustností, afinitou k proteinům, ale také závisí na prokrvení orgánů a existenci různých bariér.

Informace o distribuci nám říká tzv. **distribuční objem (V_d)**, který lze definovat jako objem, ve kterém by dané množství látky v těle muselo být rozpuštěno, aby bylo dosaženo koncentrace stanovené v krvi [24].

$$V_d = \frac{\text{celkové množství látky v organismu}}{\text{koncentrace látky v plazmě (v krvi)}}$$

Distribuční objem vyjadřujeme v litrech na kilogram váhy. Je to teoretická veličina, která neodpovídá prostorám reálného těla. Význam distribučního objemu je zejména v určení dávkování léčiva [5].

3.4 Metabolismus

Jako metabolismus či biotransformaci označujeme proces, kdy nastává změna chemické struktury léčiva. Metabolismus ovlivňuje svou intenzitou a průběhem dobu trvání a mechanismu účinku léčiva. Existují léčiva, která nabývají své účinnosti až poté, co jsou metabolizována. Nejdůležitějším metabolizujícím orgánem jsou jednoznačně játra. Biotransformace se odehrává ale i v ledvinách, plicích, placentě, krvi či ve střevní stěně. Kromě orgánů se na metabolismu podílí i mnoho enzymatických systémů.

Biotransformace je velmi různorodá a je závislá na mnoha faktorech. Kromě struktury a účinku léčiv je ovlivněna zejména věkem, genetickými vlivy či výskytem nemocí. Metabolismus má dvě fáze. Nejdříve probíhají reakce nesyntetické, kdy se mění molekula látky za účelem zvýšení její rozpustnosti ve vodě. V druhé fázi se uskutečňují syntetické reakce. Zde se látky konjugují s kyselinou glukuronovou. Výsledným produktem je zpravidla organická kyselina. Tato fáze také zvyšuje rozpustnost látek ve vodě, látky jsou potom vylučovány z těla močí či žlučí [24].

3.5 Exkrece

Exkrece je proces, kdy dochází k vyloučení léčiva z těla a to buď v nezměněné podobě či jako produkt metabolismu. Nejvýznamnějšími exkrečními orgány jsou jednoznačně ledviny, plíce a játra. Souhrn pochodů, který pojímá biotransformaci a exkreci, se nazývá eliminace.

Exkrece ledvinami je ovlivněna především glomerulární filtrací, aktivní tubulární sekrecí a tubulární reabsorpcí. Parametr, který charakterizuje vylučovací schopnost organismu, se jmenuje **clearance (CL)** [24].

$$CL = \frac{U \cdot V}{P}$$

CL...clearance [ml/s], U...koncentrace látky v moči [mmol/l], V...objem moči [ml], P...koncentrace látky v plazmě [mmol/l]

Clearance je specifická hodnota například podle orgánu, kde k eliminaci dochází: jaterní, ledvinná nebo plicní. Dále dochází k vylučování látek formou žluči, plicemi či mateřským mlékem. Posledními dvěma jmenovanými se vylučuje například alkohol [24].

4 KOMBINACE ALKOHOLU S ANALGETIKY – MOŽNÉ ZPŮSOBY OVLIVNĚNÍ

K interakci mezi alkoholem a léky může docházet v mnoha situacích. Vždy záleží na množství a době konzumace alkoholu a medikamentu dohromady. K ovlivnění účinku léku alkoholem dochází při jeho konzumaci zároveň s jídlem po požití medikace nebo se s ním můžeme setkat u lidí, kteří berou léky po požití alkoholu, aby předešli kocovině. Možné způsoby ovlivnění dělíme do dvou kategorií: farmakokinetické a farmakodynamické [25].

Při farmakokinetických interakcích dochází alkoholem k přímému ovlivnění farmakokinetiky léčiva, zejména jeho metabolismu. Existují dva druhy této interference. Při prvním způsobu ovlivnění dochází ke zpomalení rozkladu a vyloučení léčivé látky, a to z důvodu boje léku s alkoholem o rozklad cytochromem P450. Druhou možností ovlivnění je zrychlení metabolismu léčiva, které je způsobeno alkoholem zvýšenou aktivitou cytochromů, které metabolizují lék.

Farmakodynamické interakce nejsou způsobeny aktivací či inhibicí enzymů, ale poukazují na aditivní účinky alkoholu a konkrétního léku. Toto ovlivnění se objevuje obvykle v CNS. Alkohol mění účinky léčiva, aniž by došlo ke změně koncentrace léku v krvi. S některými medikamenty alkohol reaguje synergicky, zvyšuje tedy jejich účinek, protože působí na cílovou buňku stejně. Jedná se o barbituráty či benzodiazepaminy. S léky, jako jsou antidepresiva či antihistamika, dochází vlivem alkoholu ke zvýšení tlumících účinků.

Výskyt interakcí alkoholu a léků se může u nepravidelných uživatelů alkoholu lišit. Výskyt farmakokinetických interakcí je vysoký, protože většina léčiv je metabolizována izoenzymy cytochromu P450, které se vyskytují v játrech a ve střevě. Většina farmakokinetických interakcí byla objevena u lidí konzumujících alkohol ve velké míře či u alkoholiků. Možnost výskytu interakce je i po nízké konzumaci alkoholu.

Interakce farmakodynamického charakteru se objevují i u lidí, kteří konzumují alkohol nepravidelně a ve velmi malé míře [25].

4.1 Vliv alkoholu na neopioidní analgetika

Nesteroidní protizánětlivé látky, jako jsou ibuprofen, diklofenak či naproxen a aspirin jsou obecně hojně využívány. Existuje však několik potenciálních rizik při jejich kombinaci s alkoholem. Nesteroidní protizánětlivé látky prokazatelně zvyšují riziko vzniku vředů

a gastrointestinální krvácení u starších lidí. Alkohol může tohle nebezpečí umocnit díky tomu, že zesiluje schopnost léků ničit žaludeční sliznici.

Aspirin, ibuprofen a indomethacin prodlužují krvácení tím, že tlumí funkci krevních buněk, které jsou součástí koagulační kaskády. Tento úkaz je rovněž zvýšen při současné konzumaci alkoholu.

Kombinace paracetamolu a alkoholu může zvýšit riziko toxického účinku na játra. Při rozkladu paracetamolu, který je ovlivněn CYP2E1, se tvoří toxický produkt, který může způsobovat těžkou poruchu jater. Vysoká konzumace alkoholu zvyšuje aktivitu CYP2E1, což dále způsobuje více toxických produktů paracetamolu [25].

4.2 Vliv alkoholu na opioidní analgetika

Alkohol zvyšuje působení opioidů na CNS a umocňuje jejich tlumivé a uspávací účinky. Velké dávky alkoholu v kombinaci s opioidy mohou být až smrtelné. Může totiž dojít k potlačení reflexu kašle a k útlumu dýchacích funkcí. Některá opioidní analgetika (kodein) obsahují také paracetamol. Jak již bylo zmíněno, kombinace paracetamolu a alkoholu je vysoce riskantní [25].

4.3 Vliv alkoholu na lékové formy s prodlouženým uvolňováním

Formy léků s prodlouženým uvolňováním nabízejí sníženou dávkovací frekvenci účinné látky, a tím prodloužený terapeutický účinek, z důvodu obsahu velkého množství léčiva. Příjem alkoholického nápoje zároveň s takovýmto typem léku je velmi riskantní. Alkohol totiž může měnit mechanismus uvolňování léčiva. Tato změna může vést k nekontrolovatelnému a okamžitému uvolnění léčiva do organismu. Příliš vysoká koncentrace léku znamená předávkování. Tento jev je známý jako tzv. „*dose dumping effect*“ [26]. Tento fenomén byl objeven v roce 2005 ve Spojených státech, kdy musel být z trhu stažen lék Palladone, právě z důvodu *dose dumping* efektu [27].

5 PRAKTICKÁ ČÁST 1 - DOTAZNÍK

V této části bakalářské práce je zpracován dotazník s názvem „**Požívání alkoholu v kombinaci s léky**“. Tento průzkum je zaměřen na současné užívání alkoholu a léčiv v České republice u osob starších osmnácti let.

Hlavním cílem průzkumu bylo zjistit, jak často lidé pijí alkohol, dále velikost populace, která kombinuje alkohol s léčivými a také, s jakými konkrétními druhy medikamentů. Na základě zjištěných poznatků byla následně vybrána konkrétní skupina léků, kterými se v této práci zabývám.

Základem první praktické části je realizace vlastního průzkumu.

5.1 Použitá metoda

Výzkum byl proveden formou dotazníku, který byl k dispozici online. Respondenti odpovídali na celkem 12 otázek. V první části dotazníku jsou otázky týkající se obecných informací o dotazovaných a v druhé části jsou pokládány dotazy ohledně alkoholu, léků, jejich interakcí a kombinaci s alkoholem. V dotazníku je uvedeno, že je zcela anonymní a výsledná zjištění budou použita ke zpracování bakalářské práce. Úplné znění ankety je uvedeno v příloze A.

5.2 Průběh výzkumu

Dotazníkové šetření bylo provedeno během ledna roku 2018. Celková doba trvání byla 16 dnů. Kompletní úspěšnost vyplnění a dokončení dotazníku byla 82,4 %. Průměrná doba vyplnění byla dvě minuty.

5.3 Zkoumaný soubor

Základní zkoumaný soubor čítal 333 dotázaných celkem. Dotazováno bylo 92 mužů a 241 žen. Složení zkoumaných na základě jednotlivých identifikačních znaků - pohlaví, věku, vzdělání a zaměstnání je uvedeno v následujících tabulkách.

Tabulka 2 Složení zkoumaného souboru z hlediska pohlaví respondentů

Pohlaví	Počet	%
Muži	92	27,6
Ženy	241	72,4
Celkem	333	100

Tabulka 3 Složení zkoumaného souboru z hlediska věku

Věk respondentů	Počet	%
18-24	181	54,4
25-34	42	12,6
35-44	55	16,5
45-54	37	11,1
55-64	13	3,9
65+	5	1,5

Tabulka 4 Zkoumaný soubor z hlediska dosaženého vzdělání

Dosažené vzdělání	Počet	%
ZŠ	27	8,1
Odborné učiliště	10	3,0
SŠ	188	56,5
VOŠ	7	2,1
VŠ	101	30,3

Tabulka 5 Složení zkoumaného souboru z hlediska zaměstnání

Zaměstnání	Počet	%
Pracující	137	41,1
Student	162	48,6
Nezaměstnaný	3	0,9
Na mateřské	23	6,9
Důchodce	8	2,4

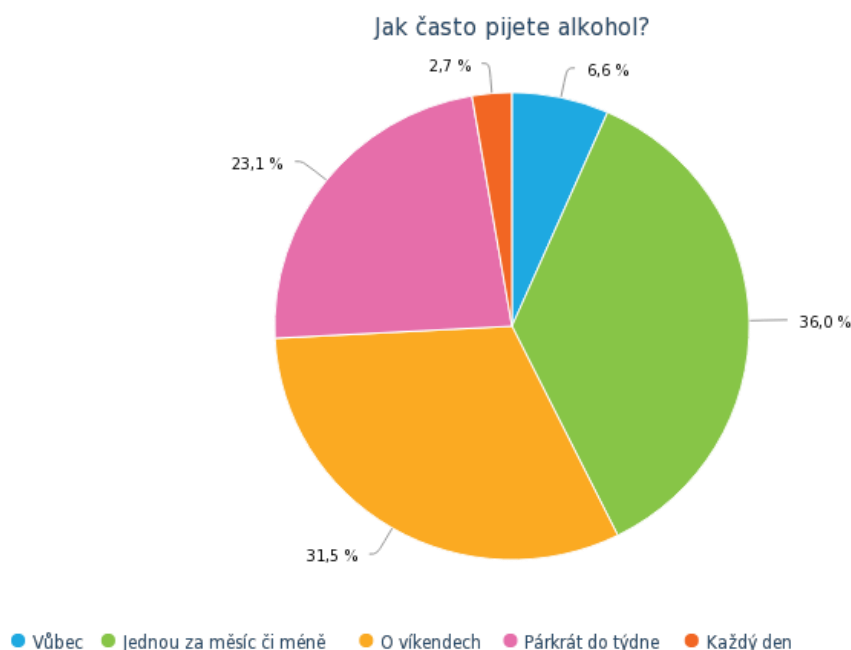
5.4 Výsledky průzkumu

V následujících podkapitolách jsou vyhodnoceny odpovědi na jednotlivé otázky. Jsou zde uvedeny grafy, kde jsou zobrazeny výsledky jako celek a rozdílné grafy podle pohlaví.

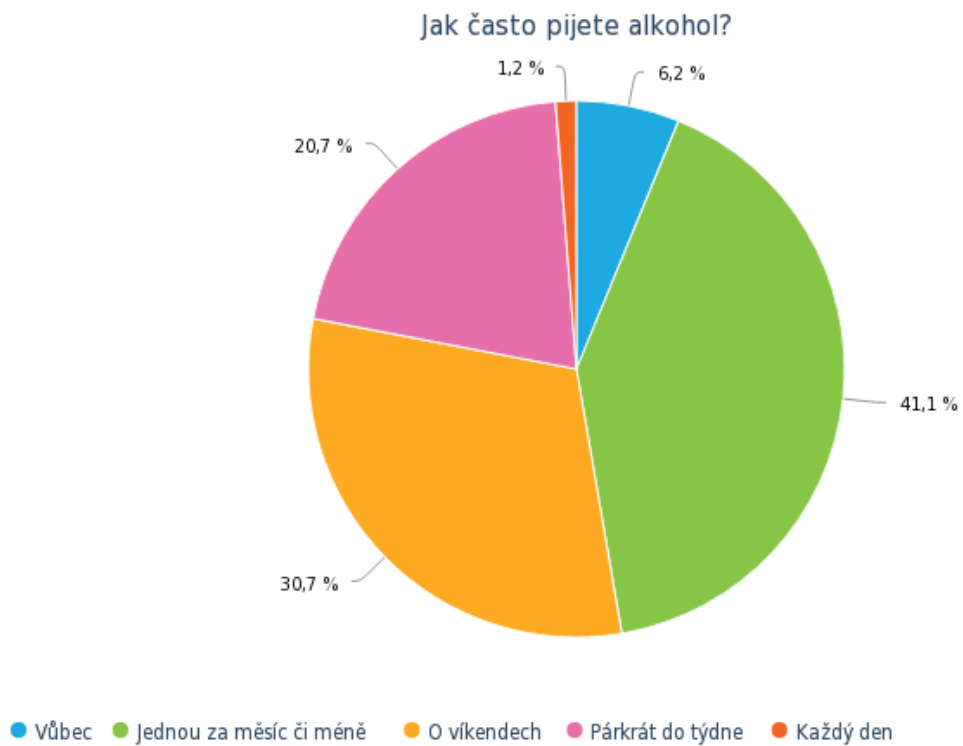
5.4.1 Jak často pijete alkohol? (Otázka č. 1)

Tato otázka zkoumala, jaká je četnost konzumace alkoholu v ČR. Bylo zjištěno, že nadpoloviční většina respondentů pije alkohol častěji než jednou za týden. Nejvíce respondentů zvolilo odpověď „jednou za měsíc či méně“ a to 36,0 %. V nabídce byly tyto odpovědi: „Každý den“ (2,7 %), „párkrát do týdne“ (23,1 %), „o víkendech“ (31,5 %), „jednou za měsíc či méně“ (36,0 %) a „vůbec“ (6,6 %). Tyto výsledky jsou zobrazeny na Obrázku č. 2.

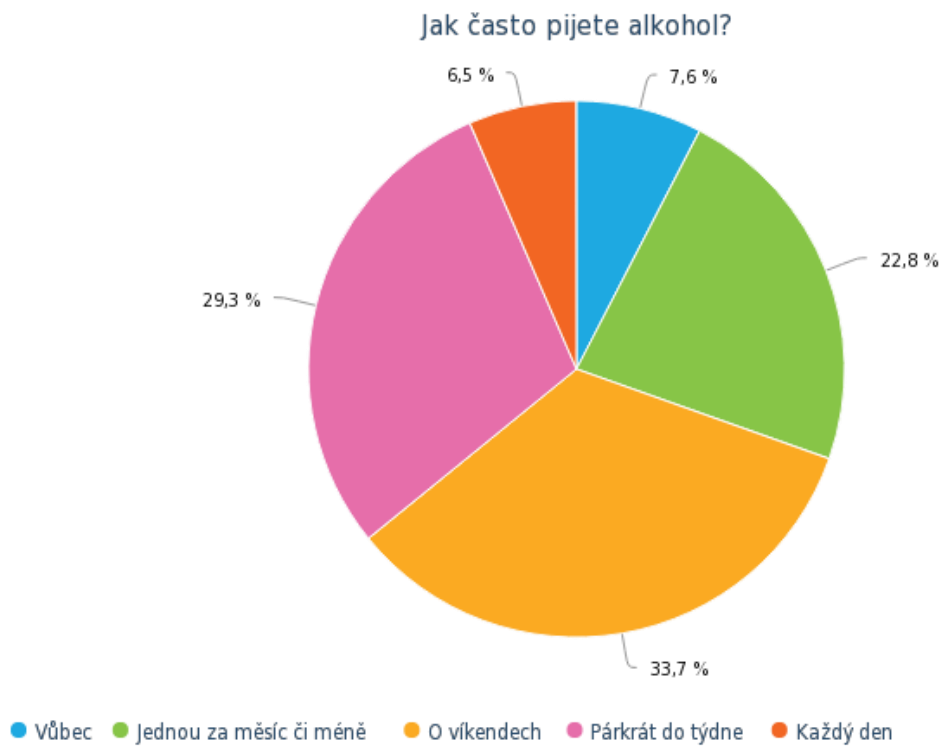
Při srovnání konzumace alkoholu mezi pracujícími a studenty bylo zjištěno, že lidé chodící do práce pijí častěji než studenti. Celých 67,1 % zaměstnaných odpovědělo, že pije alkohol o víkendech či častěji, zatímco u studujících to bylo jen 52,4 %. Muži nejčastěji uváděli odpověď „o víkendech“ (33,7 %), na druhém místě pak byla odpověď „párkrát do týdne“ (29,3 %). Celkem 41,1 % žen uvedlo, že pije alkohol „jednou za měsíc či méně“, odpověď „o víkendech“ si vybralo 30,7 % žen. Ukázalo se, že o víkendech a častěji pije 69,5 % mužů, zatímco u žen se jednalo o 52,6 %. Z výsledků je zřejmé, že muži pijí alkohol častěji než ženy. Grafické srovnání je uvedeno na Obrázcích č. 3 a č. 4.



Obrázek 2 Četnost konzumace alkoholu v ČR



Obrázek 3 Četnost pití alkoholu - ženy

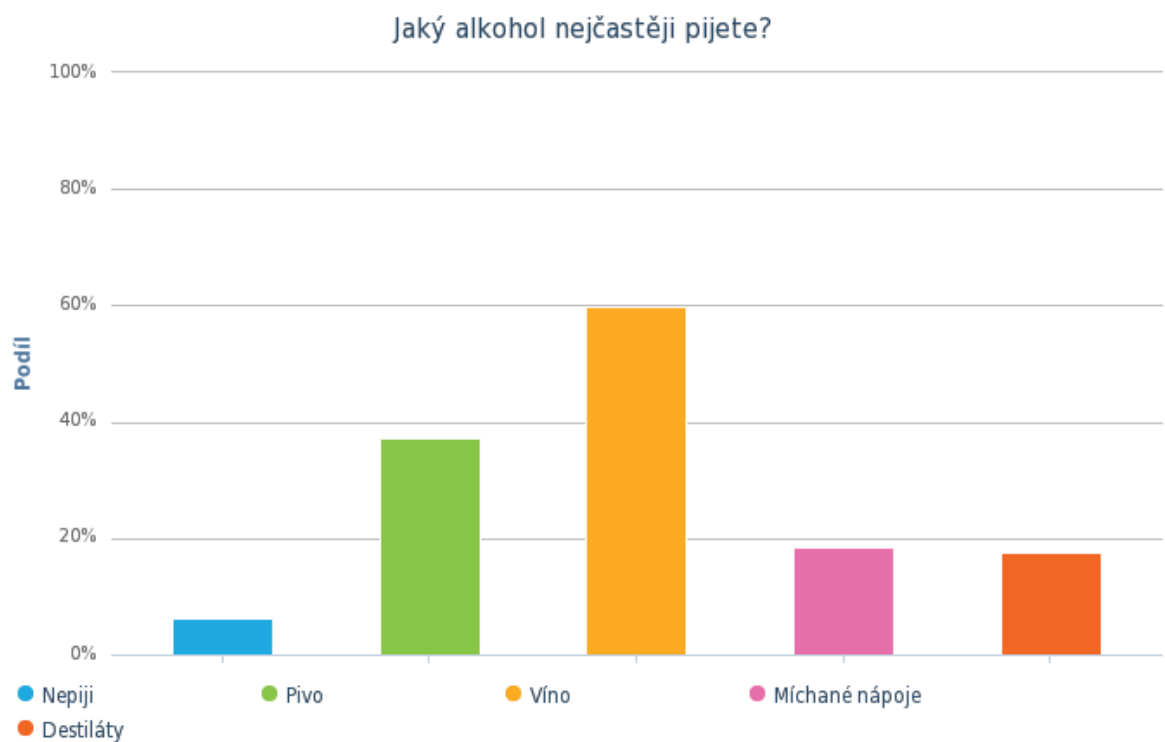


Obrázek 4 Četnost pití alkoholu - muži

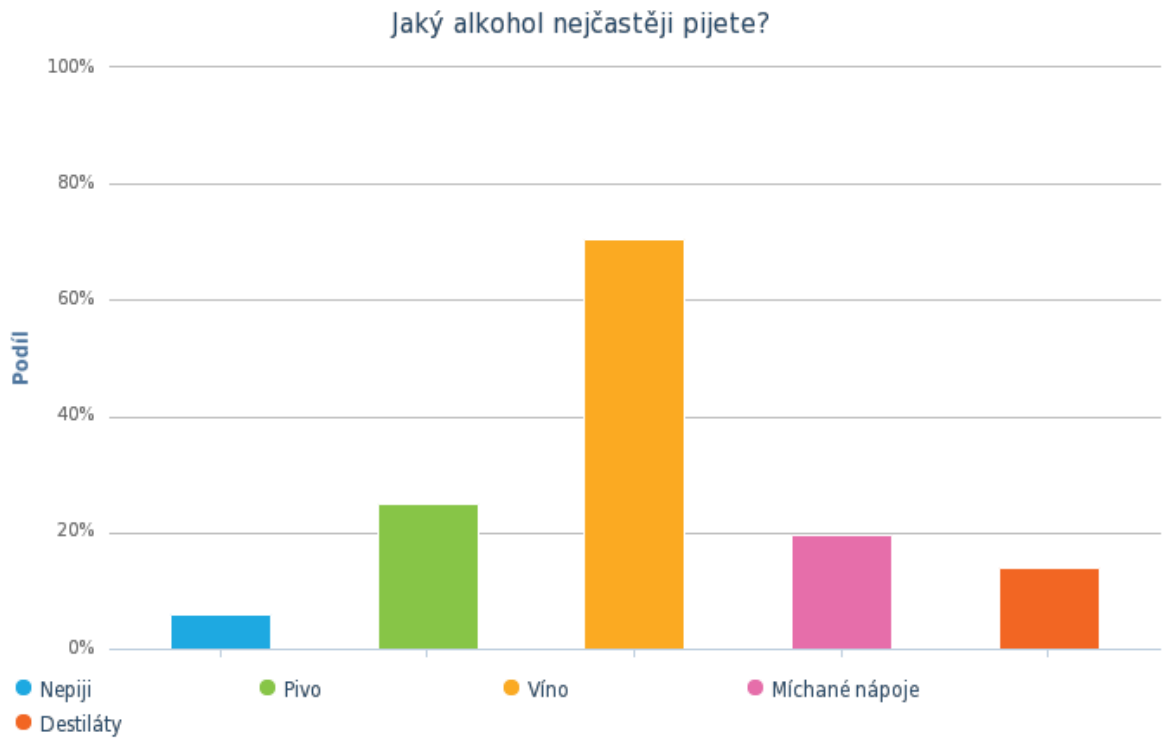
5.4.2 Jaký druh alkoholu nejčastěji pijete? (Otázka č. 2)

Tato otázka zkoumala, které druhy alkoholu jsou nejvíce populární napříč respondenty. Tázání mohli zvolit více než jednu možnost. Jak je zřejmé z Obrázku č. 5, mezi nejoblíbenější alkoholické nápoje patří na prvním místě víno a na druhém pivo. Popularita míchaných nápojů a destilátů je mezi lidmi téměř shodná. Celkem 21 lidí uvedlo, že nepije vůbec.

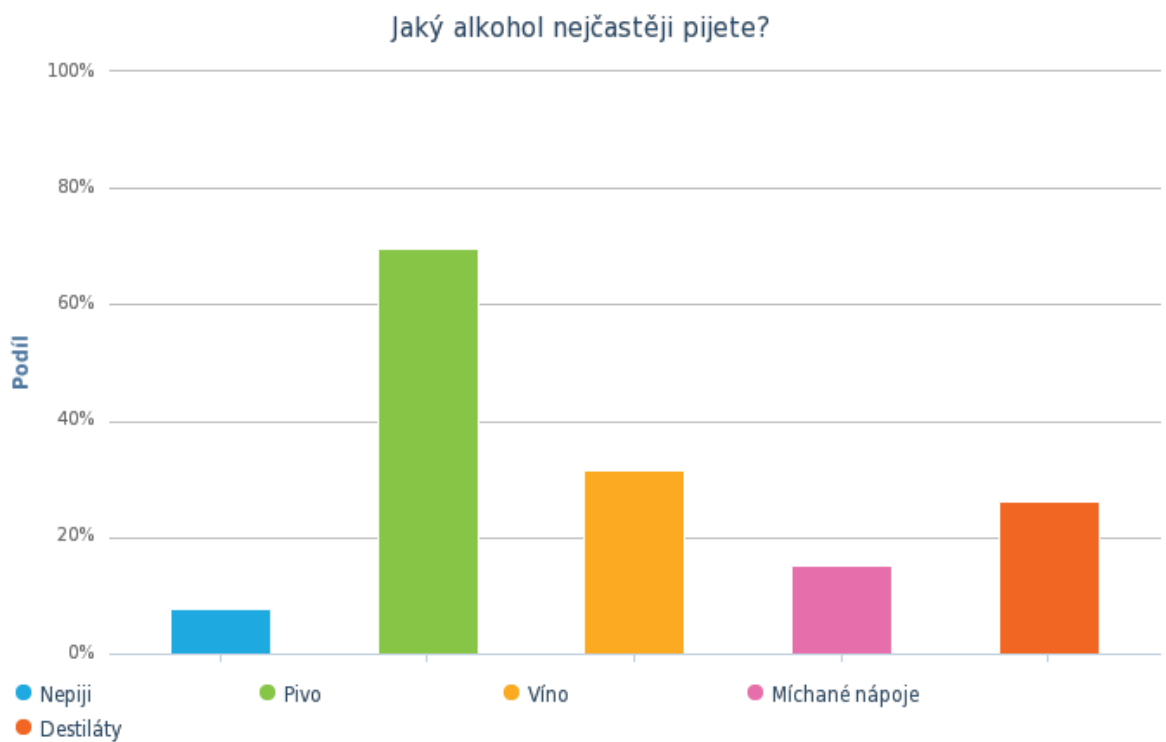
Na Obrázcích č. 6 a č. 7 je uvedeno srovnání pro muže a ženy. Podle výsledků dotazníku bylo zjištěno, že 70,5 % žen pije nejvíce víno na rozdíl od mužů, kteří z 69,6 % volili na prvním místě odpověď pivo.



Obrázek 5 Nejvíce konzumované druhy alkoholu



Obrázek 6 Nejvíce konzumovaný alkohol - ženy



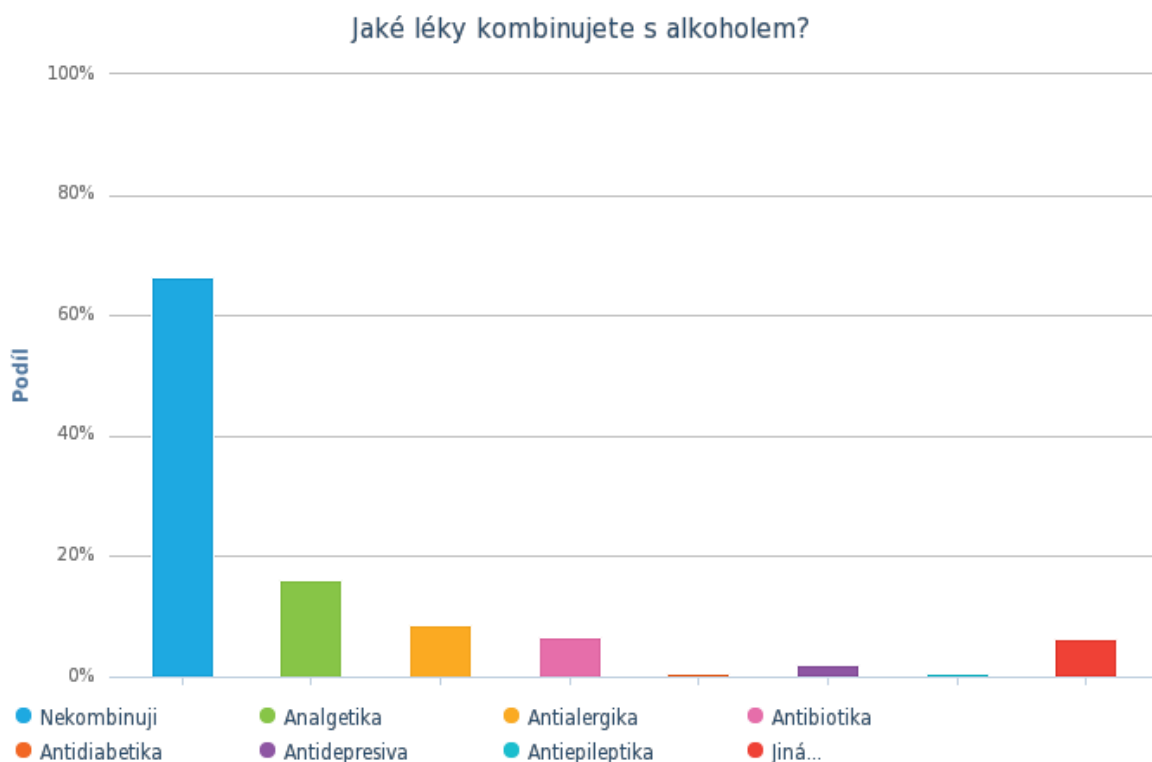
Obrázek 7 Nejvíce konzumovaný alkohol - muži

5.4.3 Jak často a jaké léky kombinujete léky s alkoholem? (Otázky č. 3 a č. 4)

Třetí otázka zkoumala, kolik lidí kombinuje alkohol s léky a dále měla za úkol zjistit, jak je tento jev častý. Odpověď „*Nikdy*“ zvolilo nejvíce lidí, konkrétně 63,7 %. Zbytek zkoumaných volil mezi možnostmi: „*výjimečně*“, „*často*“ a „*vždy*“. Naprostá většina ze zbylých hlasovala pro možnost „*výjimečně*“.

Při srovnání míchání léků a alkoholu mezi studenty a pracujícími, docházíme k téměř stejnému výsledku. I co se týče rozdílu mezi pohlavími, je jen mírně odlišný. Muži kombinují alkohol s léky alespoň výjimečně asi ze 41 %. U žen se jednalo o 34,4 %.

Čtvrtá otázka měla za úkol zjistit, které léky jsou nejčastěji kombinovány s alkoholem. Jak vidíme na Obrázku č. 8, nejvíce lidí míchá alkoholické nápoje s analgetiky a to jak muži, tak i ženy. Na základě tohoto zjištění bylo následně vybráno konkrétní téma této bakalářské práce. Dále často dochází k požívání alkoholu zároveň s antialergiky a antibiotiky. V kategorii jiných léků byla nejčastěji uvedena zejména antikoncepce.



Obrázek 8 Léky užívané s alkoholem

5.4.4 Čtete příbalové informace o nežádoucích účincích? (Otázky č. 5 a č. 6)

Pátá otázka zjišťovala, kolik lidí se při užívání léků setkala s nežádoucími účinky. Pouze 23 respondentů (6,9 %) přiznalo výskyt nežádoucích účinků. Téměř žádný rozdíl mezi pohlavími nebyl znát. Mezi nejčastěji uváděné nežádoucí účinky patřilo zesílení účinku alkoholu, nevolnost a kožní alergie.

Poslední otázka zjišťovala, jak jsou lidé zodpovědní při konzumaci léků. Průzkum ukázal, že většina lidí příbalové letáky čte. Kladně odpovědělo 249 lidí, což činí 74,8 %.

Větší rozdíl se ukázal být mezi muži a ženami. Zatímco mezi ženami čte informace o léku přes 83 % z nich, u mužů je to jen mírně přes 52,2 %.

5.5 Shrnutí výsledků dotazníku

Průzkum se zabýval vztahem lidské populace České republiky k alkoholu. Průzkum byl proveden mezi 333 lidmi, kteří byli starší 18 let. Účelem průzkumu bylo zjistit, které druhy léčiv jsou nejčastěji kombinovány s alkoholem.

Mimo výše zmíněná zjištění anketa dále ukázala, že častějším požíváním alkoholických nápojů dochází více i k jejich kombinaci s léčivy. To je pravděpodobně dáno tím, že touha po požití alkoholu je silná a lidé si ho často nedokáží odepřít.

Při srovnání pracujících a studentů v požívání alkoholu bylo zjištěno, že pracující pijí více. Jedním z vlivů může být například i to, že pracující mají vyšší příjmy než studenti. Překvapivě nejčastěji pijí i kombinují alkohol s léky vysokoškolsky vzdělaní lidé.

Dle výsledků ankety pije alkohol více než jednou měsíčně 57,3 % populace. Toto zjištění se blíží výzkumu, který byl proveden Státním národním ústavem v roce 2016, kde vyšlo najevo, že jednou měsíčně a častěji pije alkohol 63,9 % populace [3]. Tato zjištění upozorňují na problematickou konzumaci alkoholu v České republice.

Průzkum dále ukázal, že alkohol nepije vůbec 22 lidí z dotázaných, což je 6,6 %. Toto číslo je nižší oproti průměru v České republice z roku 2014, který byl 10,9 % [28]. Vzhledem k tomu, že celosvětový průměr abstinentů je 61,7 %, můžeme konstatovat, že problém nadměrné konzumace alkoholu v ČR je opravdu vážný [28].

Celkově lze potvrdit všeobecně známou skutečnost, že alkohol je v České republice velmi populární a jeho spotřeba je značná. Přes 25 % lidí ho konzumuje několikrát týdně. Vzhledem k tomu, že se jedná o silně návykovou látku, je toto číslo velmi alarmující. Není totiž chápán jako nebezpečná droga, ale spíše jako neškodná zábava.

6 PRAKTICKÁ ČÁST 2 – EXPERIMENTÁLNÍ STANOVENÍ UVOLNĚNÍ LÁTKY TRAMADOL HYDROCHLORID V KOMBINACI S ALKOHOLEM

6.1 Disoluční studie

Pomocí disolučních zkoušek se stanovují vlastnosti lékových forem. Zjišťuje se převážně rychlost uvolnění účinné látky z tablety v předepsaném čase a v předepsané kapalině. Na základě této zkoušky se dále odhaduje možné chování léku v lidském těle. Jako disoluční médium se používá tekutina, která se svým pH blíží co nejvíce pH v GIT. Disoluce perorálních léčiv se stanovuje v přístrojích s košíčkem, pádlem nebo vratným válcem či průtokovou celou. V zadaném časovém intervalu se vzorky průběžně automaticky odebírají [29].



Obrázek 9 Disoluční přístroj SOTAX AT7-smart (převzato z [30])

6.2 Disoluční studie léčiv s účinnou látkou tramadol hydrochlorid (TH)

Bylo připraveno kyselé disoluční médium o pH 1,2. Na dva litry média byly použity 4 gramy NaCl a 14 mililitrů zředěné HCl (36 ml 36% doplněno na 100 ml). Disoluční studie byla provedena offline v disolučním přístroji SOTAX s automatickým odběrem vzorků, který obsahuje 7 pozic. Do pozic 1, 2 a 3 bylo vloženo 300 ml kyselého média a 200 ml etanolu. Do zbylých pozic 4, 5, 6 a 7 bylo umístěno 900 ml kyselého média. Do prvních dvou pozic byly umístěny zkoumané vzorky léků, které byly po dvou hodinách míchání přesunuty do pozic 4 a 6. Pozice 3 sloužila jako blank pro měření s alkoholem. Do sedmé pozice byla vložena

zkoumaná tableta, která byla měřena proti blanku z páté pozice. Ve všech zkoumaných případech byla použita košíčková metoda.

Odběry probíhaly první hodinu každých deset minut a následující čtyři hodiny vždy po 15-ti minutách. Po pěti hodinách měření byl odebíráán vzorek jednou za hodinu a to až do dvanácté hodiny. Poslední odběr byl proveden po 24 hodinách od začátku disoluce. U vzorků byla měřena absorbance při 271 nm s korekcí 244 až 300. Pro výpočet koncentrace uvolněného TH byly použity následující rovnice.

Rovnice pro měření v ethanolu: $A=0,00188 + 0,00292 \cdot c$

Rovnice pro měření v kyselém médiu: $A=-0,00227 + 0,00275 \cdot c$

6.2.1 Disoluční zkouška – TRALGIT

Přípravek TRALGIT SR 200 mg obsahuje účinnou látku TRAMADOL HYDROCHLORID. Jedná se o tablety s prodlouženým uvolňováním. Tento lék je předepisován při středně silných až velmi silných bolestech. Riziko závislosti na tralgitu není vysoké. Je vhodný pro dospělé a děti starší 14-ti let. Současná konzumace alkoholu s tímto přípravkem je zakázána. Tableta, kromě účinné látky tramadol hydrochlorid, obsahuje také glycerol-dibehenát, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, povidon 25, koloidní bezvodý oxid křemičitý [31].

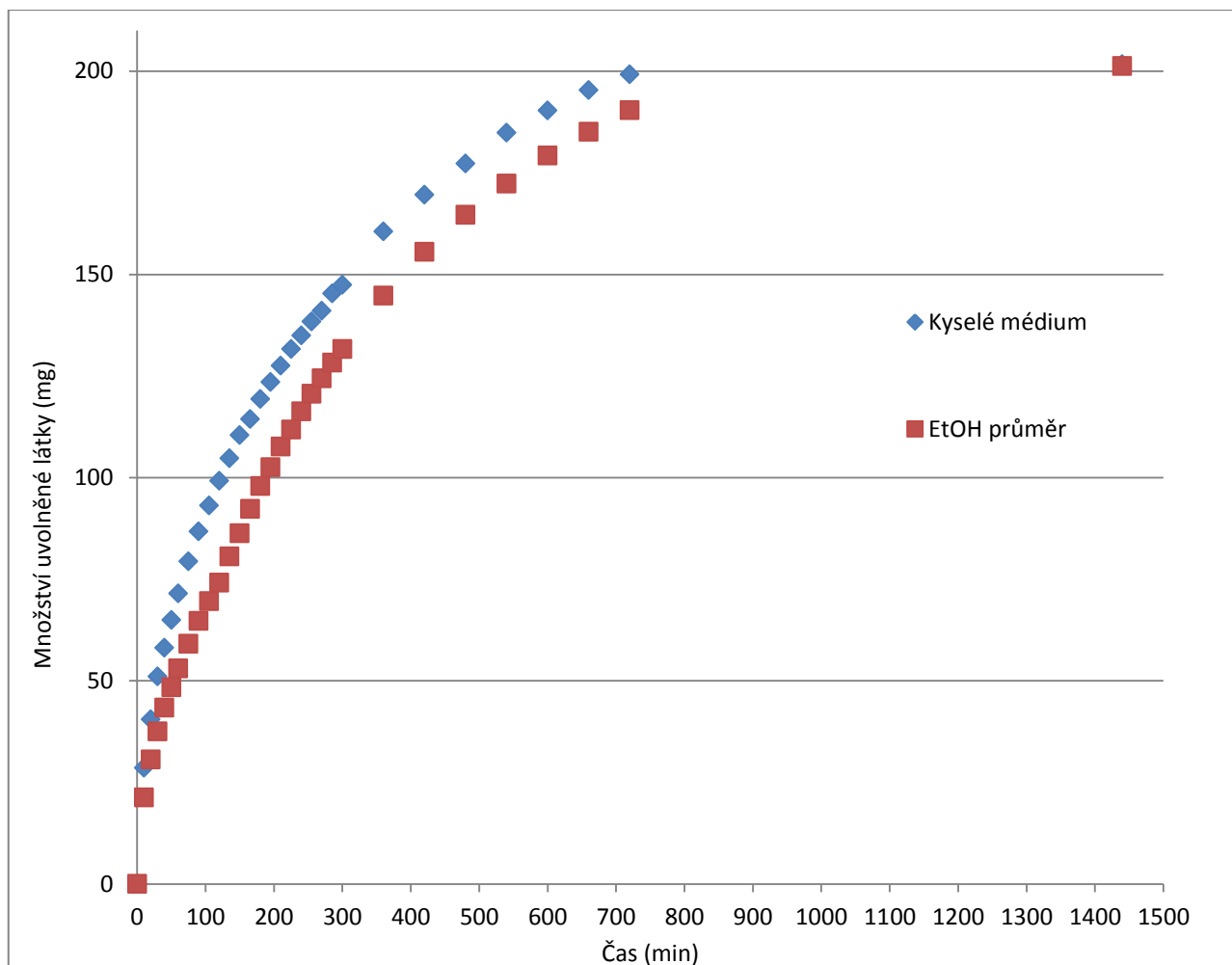


Obrázek 10 Tralgit SR 200

Výsledné hodnoty disoluční zkoušky jsou uvedeny v Tabulce č. 6. Následně byly porovnány disoluce v etanolu a v kyselém médiu, které jsou zobrazeny na Obrázku č. 11.

Tabulka 6 Množství uvolněné účinné látky z tablety Tralgit

Čas (min)	Kyselé médium s EtOH				Kyselé médium
	m ₁ (mg)	m ₂ (mg)	Průměr (mg)	Směrodatná odchylka (mg)	m ₃ (mg)
0	0	0	0	0	0
10	21,59589	21,05137	21,32363	0,38503	28,55749
20	30,81164	30,52226	30,66695	0,20463	40,53273
30	38,13185	36,9726	37,55223	0,81971	51,07091
40	43,90411	42,94692	43,42551	0,67684	58,11709
50	48,89212	47,96918	48,43065	0,65262	64,93745
60	53,53253	52,53425	53,03339	0,7059	71,44691
75	59,70034	58,54623	59,12329	0,81608	79,344
90	65,39897	64,04623	64,7226	0,95653	86,77636
105	70,03767	69,08733	69,5625	0,67199	93,08945
120	74,66781	73,67979	74,1738	0,69863	99,19309
135	81,24239	79,96049	80,60144	0,90644	104,7796
150	87,20759	85,35165	86,27962	1,31235	110,412
165	93,2029	91,39736	92,30013	1,27671	114,3655
180	99,0169	96,74205	97,87947	1,60856	119,3465
195	103,457	101,6433	102,5502	1,2825	123,4996
210	108,5831	106,6273	107,6052	1,38293	127,5153
225	112,9096	110,6845	111,7971	1,57339	131,6193
240	117,3605	115,2074	116,284	1,52247	134,9345
255	121,5693	119,606	120,5876	1,38825	138,4102
270	125,4965	123,278	124,3873	1,56876	141,0447
285	129,5613	127,0612	128,3113	1,76778	145,2796
300	133,0009	130,2227	131,6118	1,96448	147,4135
360	145,9838	143,5983	144,7911	1,68678	160,5895
420	156,8853	154,2118	155,5485	1,89043	169,5895
480	166,0194	163,2543	164,6369	1,95522	177,2836
540	173,7758	170,8143	172,2951	2,09407	184,8305
600	180,5078	178,0405	179,2742	1,74463	190,3353
660	186,4118	183,7318	185,0718	1,89506	195,3556
720	191,6842	189,1056	190,3949	1,82332	199,2175
1440	200,619	201,941	201,28	0,9348	200,69



Obrázek 11 Uvolnění látky pod vlivem alkoholu a bez - Tralgit

6.2.2 Disoluční zkouška – TRAMAL RETARD

Přípravek TRAMAL RETARD 200 mg obsahuje léčivou látku tramadol hydrochlorid. Jedná se o tablety s prodlouženým uvolňováním. Lék působí proti středně silným až silným bolestem. Během užívání není dovoleno konzumovat alkohol, protože by mohlo dojít k zesílení jeho účinku. Jádrem tablety, kromě účinné látky, dále obsahuje mikrokrystalickou celulosu, magesium-stearát, hypromelasu 2208/100 000 a koloidní bezvodý oxid křemičitý. Potah tablety je složen z monohydrátu laktosy, hypromelasy 2910/6, makrogol 6000, propylenglykol, mastek, oxid titaničitý (E171), hlinitý lak chinolinové žlutí (E104), hnědý oxid železitý a červený oxid železitý (E172) [32].



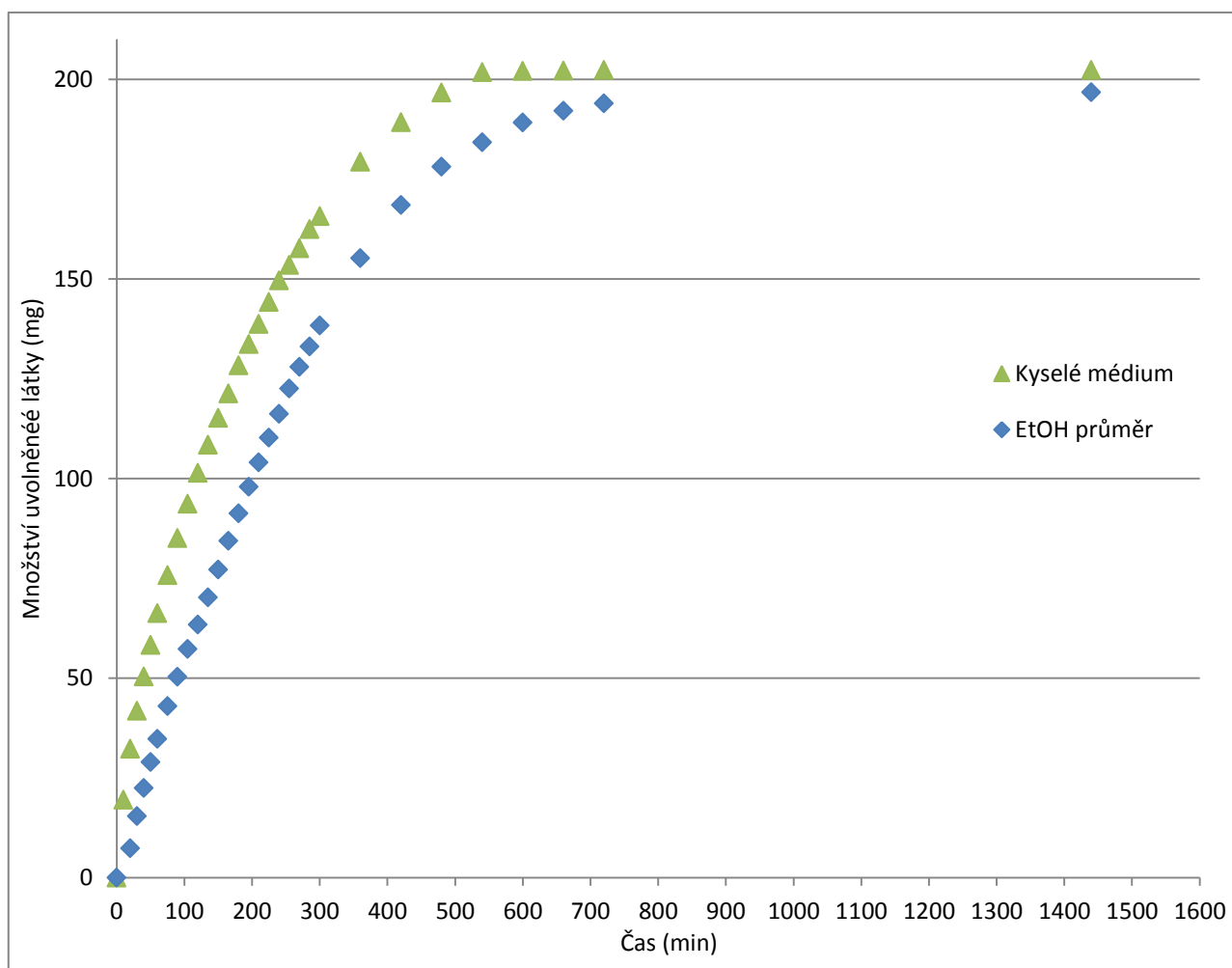
Obrázek 12 Tramal Retard tablety 200 mg

Výsledné hodnoty disolučního měření jsou uvedeny v Tabulce č. 7. Dále jsou na Obrázku č. 13 porovnány disoluce v etanolu a v kyselém médiu.

Tabulka 7 Množství uvolněné účinné látky z tablety Tramal Retard

Čas (min)	Kyselé médium s EtOH				Kyselé médium
	m ₁ (mg)	m ₂ (mg)	Průměr (mg)	Směrodatná odchylka (mg)	m ₃ (mg)
0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	19,50153
20	7,555651	7,247603	7,40163	0,21782	32,27302
30	15,63185	15,18202	15,40693	0,31808	41,83527
40	22,77397	22,14384	22,4589	0,44557	50,44255
50	29,22945	28,73459	28,98202	0,34992	58,31018
60	35,18493	34,34589	34,76541	0,59329	66,276
75	43,47432	42,47774	42,97603	0,70469	75,81273
90	50,54281	50,14041	50,34161	0,28454	85,11382
105	57,8476	56,75685	57,30223	0,77128	93,66218
120	63,77055	63,00171	63,38613	0,54365	101,4218
135	70,03651	70,35389	70,1952	0,22442	108,4876
150	76,68146	77,6488	77,16513	0,68402	115,1575
165	83,42393	85,35968	84,3918	1,36878	121,3036
180	90,34542	92,18789	91,26666	1,30283	128,3629
195	96,78484	99,04753	97,91618	1,59996	133,668
210	102,6015	105,5177	104,0596	2,0621	138,7505
225	108,6593	111,7752	110,2172	2,20327	144,1898
240	114,6647	117,6988	116,1818	2,14541	149,652
255	121,6422	123,5144	122,5783	1,32388	153,5105
270	127,592	128,2926	127,9423	0,49541	157,7029
285	132,4553	133,6992	133,0772	0,87956	162,4909

300	138,0811	138,5428	138,312	0,32648	165,708
360	155,2171	155,2566	155,2369	0,02795	179,3651
420	168,5469	168,5504	168,5487	0,00249	189,2553
480	178,2015	178,0119	178,1067	0,13404	196,704
540	184,0596	184,3152	184,1874	0,18069	201,7669
600	189,2175	189,1686	189,193	0,03453	202,115
660	192,2284	192,0126	192,1205	0,15255	202,2
720	194,2215	193,6948	193,9581	0,3724	202,321
1440	196,4796	197,0199	196,7498	0,38202	202,352



Obrázek 13 Uvolnění látky pod vlivem alkoholu a bez - Tramal Retard

6.2.3 Disoluční zkouška – TRAMADOL RETARD

Tablety tramadol retard 100 mg jsou léky s prodlouženým uvolňováním obsahující účinnou látku tramadol hydrochlorid. Slouží ke snížení bolesti působením v CNS. Při léčbě je doporučeno nepít alkohol. Dále obsahuje pomocné látky dihydrogen fosforečnan vápenatý (E341), hypolosu (E463), magnesium-stearát (E470b) a koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551) [33].



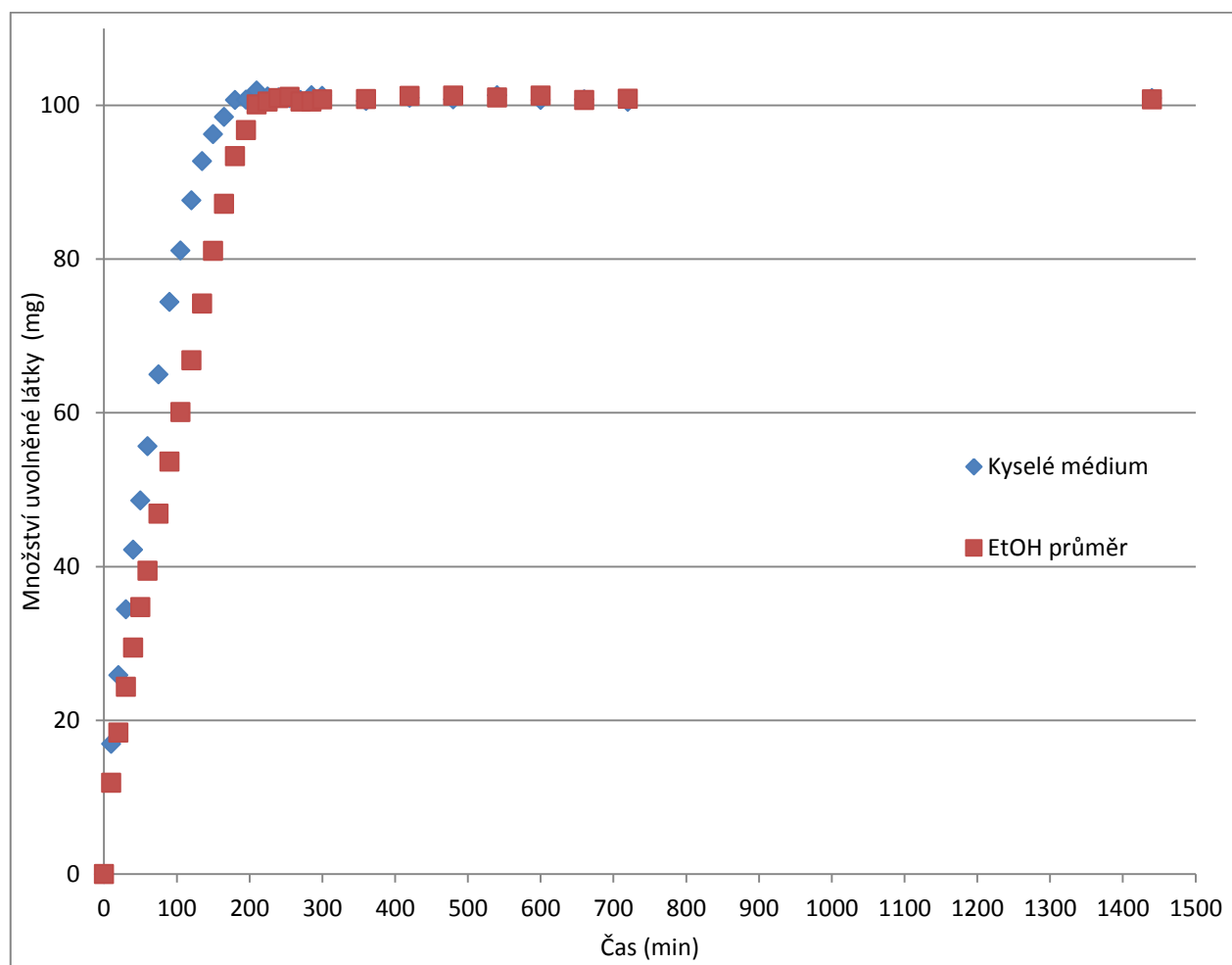
Obrázek 14 Tramadol Retard Actavis 100 mg

Výsledné hodnoty disoluční zkoušky jsou uvedeny v Tabulce č. 8. Dále jsou porovnány výsledky měření v etanolu a v kyselém médiu na Obrázku č. 15.

Tabulka 8 Množství uvolněné účinné látky z tablety Tramadol Retard

Čas (min)	Kyselé médium s EtOH				Kyselé médium
	m ₁ (mg)	m ₂ (mg)	Průměr (mg)	Směrodatná odchylka (mg)	m ₃ (mg)
0	0	0	0	0	0
10	12,86164	10,89127	11,87646	1,39327	16,93113
20	19,34418	17,39726	18,37072	1,37668	25,84735
30	25,78596	22,89726	24,34161	2,04262	34,40291
40	31,22432	27,63185	29,42808	2,54026	42,18545
50	36,76199	32,6524	34,70719	2,90592	48,564
60	41,76712	37,11473	39,44092	3,28974	55,62327
75	49,46233	44,29966	46,88099	3,65056	64,99309
90	56,68664	50,61815	53,6524	4,29107	74,41527
105	63,06678	57,0976	60,08219	4,22085	81,08836
120	69,69863	63,91096	66,80479	4,0925	87,61745
135	77,63205	70,77256	74,2023	4,85039	92,70982
150	84,98652	77,10758	81,04705	5,57125	96,20836
165	91,03681	83,29172	87,16427	5,47661	98,47636

180	97,77699	88,97416	93,37558	6,22454	100,685
195	100,5323	92,96623	96,74927	5,35002	100,718
210	101,753	98,4546	100,1038	2,33232	101,8964
225	101,914	99,0306	100,4723	2,03888	101,1142
240	101,388	100,4084	100,8982	0,69267	101,016
255	101,418	100,7619	101,0899	0,46396	100,9342
270	100,5146	100,4379	100,4763	0,05428	100,6593
285	100,1481	100,7717	100,4599	0,44095	101,2876
300	101,388	100,0844	100,7362	0,92177	101,1927
360	100,1579	101,4	100,779	0,87833	100,5676
420	101,558	100,8306	101,1943	0,51435	100,9473
480	101,404	101,1186	101,2613	0,20181	100,7444
540	101,375	100,6539	101,0144	0,50992	101,2876
600	102,942	100,5819	101,7619	1,66887	100,656
660	101,27	100,0648	100,6674	0,85222	100,7509
720	101,044	100,644	100,844	0,28281	100,4269
1440	101,059	100,464	100,7615	0,42069	100,9276



Obrázek 15 Uvolnění látky pod vlivem alkoholu a bez - Tramadol Retard

6.2.4 Disoluční zkouška – SHRNUTÍ

Cílem disoluční studie bylo zjistit, zda alkohol ovlivňuje uvolnění tramadol hydrochloridu z tablet s prodlouženým účinkem. Studovány byly celkem tři druhy léků: Tralgit, Tramal Retard a Tramadol Retard. U všech výše zmíněných medikamentů měl alkohol vliv na rychlost uvolnění účinné látky. Přítomnost alkoholu způsobila zpomalení uvolnění této účinné látky ve všech třech případech. Všechny poločasy uvolnění jsou porovnány v Tabulce č. 9.

U léku TRALGIT došlo k výraznému ovlivnění již po prvních desíti minutách, kdy se v samotném médiu uvolnilo asi o 7 mg více tramadol hydrochloridu než v kombinaci s alkoholem. Tento rozdíl se zvyšoval přibližně do druhé hodiny od začátku měření. Po asi čtyřech hodinách se začal rozdíl snižovat. Poločas uvolnění účinné látky byl bez vlivu alkoholu 120 minut na rozdíl od poločasu uvolnění látky v tabletách kombinovaných s alkoholem, který byl asi 190 minut. Zatímco po 12 hodinách míchání tablety pouze v kyselém médiu byla uvolněná téměř všechna účinná látka v ní obsažená, u pilulek v etanolu všechen tramadol uvolněn nebyl. Při měření po 24 hodinách od začátku disoluce byla nicméně účinná látka kompletně uvolněná i v tabletách kombinovaných s alkoholem.

U léku TRAMAL RETARD došlo k nejvýraznějšímu zpomalení disoluce zejména během první hodiny měření. Po deseti minutách bylo u tablety v kyselém médiu uvolněno již téměř 20 mg TH, zatímco u léku s alkoholem nebyla uvolněna žádná účinná látka. Po dvaceti minutách bylo u tramalu v kyselém médiu uvolněné již třikrát vyšší množství látky. Tento rozdíl se postupně mírně snižoval. Poločas uvolnění u tablety v kyselém médiu byl dvě hodiny. U tramalu v alkoholu byl poločas prodloužen na více než tři hodiny. Zatímco u tablety pouze v kyselém médiu byla uvolněna látka již po 9 hodinách měření, u tablety v alkoholu nedošlo ke kompletnímu uvolnění ani po 24 hodinách.

U léku TRAMADOL RETARD alkohol opět způsobil zpomalení uvolnění tramadol hydrochloridu. Zajímavé je, že byly naměřeny značné rozdíly i mezi dvěma tabletami míchanými v alkoholu. Etanol zde zpomalil poločas uvolnění TH z hodnoty 50 minut na 80 minut. U tablety v kyselém médiu byla léčivá látka kompletně uvolněna po třech hodinách, u zbylých dvou tablet v alkoholu bylo uvolnění TH mírně zpožděné.

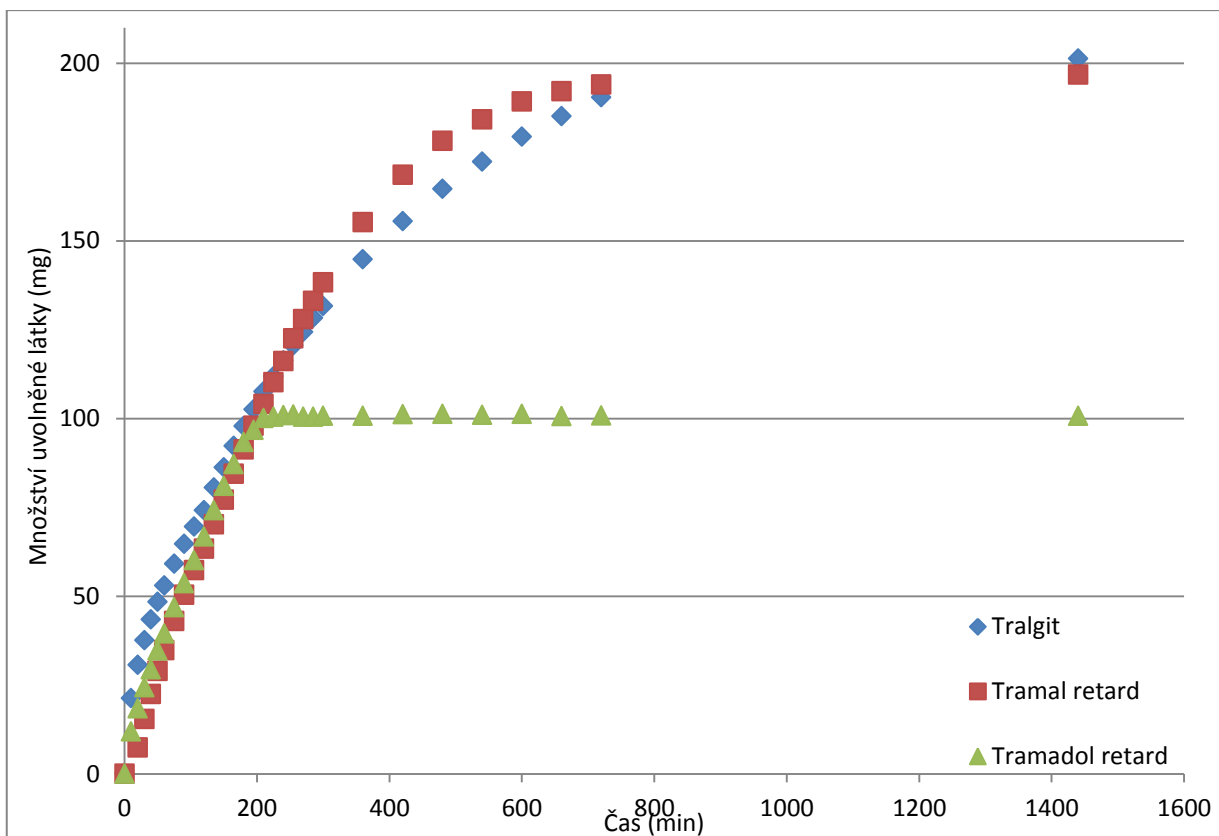
Tabulka 9 Poločasy uvolnění pro jednotlivé léky

	Poločas uvolnění v EtOH	Poločas uvolnění v kyselém médiu
TRALGIT	190 min	120 min
TRAMAL RETARD	200 min	120 min
TRAMADOL RETARD	80 min	50 min

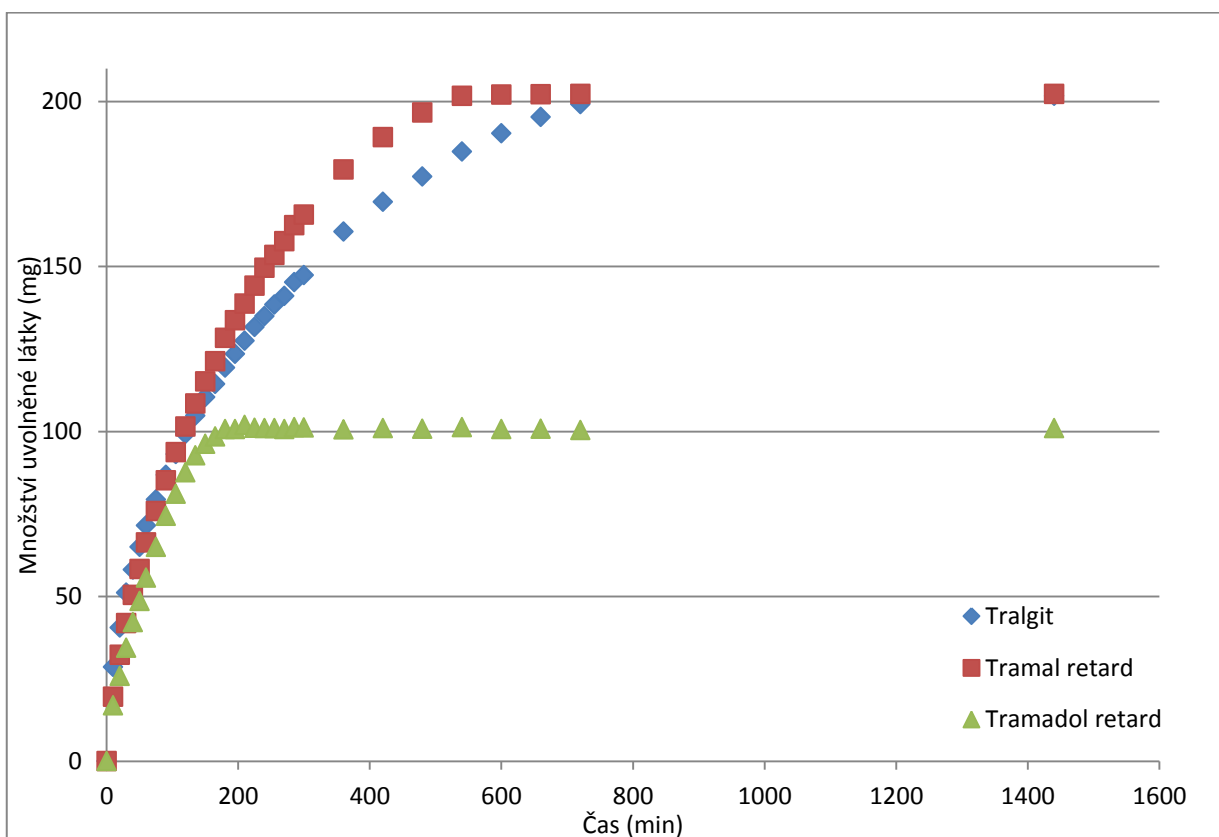
Při disoluci v etanolu došlo k úplnému uvolnění účinné látky nejrychleji u léku tramadol retard. Je to ovšem dáno tím, že tramadol retard obsahoval jen 100 mg tramadol hydrochloridu. Naopak účinná látka se pod vlivem alkoholu kompletně neuvolnila u léku tramal retard ani po 24 hodinách. Kompletní srovnání disoluce v etanolu všech tří léků je uvedeno na Obrázku č. 16. Z grafu je patrné, že u léku tramadol retard probíhala první část uvolnění lineárně, tzn. kinetikou nultého řádu.

Při měření v kyselém médiu došlo ke kompletnímu uvolnění TH ve všech třech typech léčiv. Pokud srovnáme tralgit a tramal retard, tak je zřejmé, že mnohem dříve se uvolnila účinná látka z tablety tramal retard. Na Obrázku č. 17 jsou zobrazeny a porovnány disoluce všech zkoumaných léků.

Při porovnání všech disolucí v alkoholu a kyselém médiu je vidět, že disoluce v kyselém médiu probíhaly ve všech případech zpočátku téměř identicky a k výraznějším rozdílům došlo teprve okolo třetí hodiny disolučního testu, zatímco u etanolu se průběh disoluce lišil ihned po začátku.



Obrázek 16 Srovnání uvolnění účinné látky v EtOH



Obrázek 17 Srovnání uvolnění účinné látky v kyselém médiu

ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo shrnout a zhodnotit možné způsoby ovlivnění při kombinování analgetik s alkoholem, dále formou dotazníku provést anketu zkoumající konzumaci alkoholu a jeho kombinaci s léky mezi lidmi v České republice a experimentálně stanovit, zda alkohol v GIT ovlivňuje uvolnění účinné látky tramadol hydrochlorid.

Výzkumného šetření se zúčastnilo celkem 333 respondentů. Bylo zjištěno, že nejčastěji dochází ke kombinaci alkoholu s analgetiky. Dotazník také poukázal na to, že v České republice je problém konzumace alkoholu velmi aktuální.

Dále bylo prostudováno, jaký vliv má alkohol na uvolnění účinné látky z léčiva. Ve všech případech došlo ke zpomalení uvolnění účinné látky. Tento objev ukazuje, že ke kombinaci alkoholu s analgetiky, která obsahují tramadol hydrochlorid, by měli lidé přistupovat s opatrností. Z výsledků je jasné, že dochází k delšímu uvolňování léku po menších dávkách. To může zapříčinit nedostatečné tlumení bolesti. Dále dochází k tomu, že léčivo zůstává v organismu po delší dobu, než by mělo. Díky těmto dvěma faktorům, může dojít k předávkování.

Na základě výsledků této práce bych chtěla navrhnout několik opatření pro zlepšení stávající situace v České republice. Nejprve je nutné, aby se změnil přístup vládních orgánů a to především lepší osvětou jak ve školách, tak i mezi dospělými. Dále by měla být zavedena povinná licence pro obchody prodávající alkohol, snížení jeho dostupnosti pro nezletilé a následně tvrdé tresty za porušení. Důsledkem těchto opatření by mimo jiné pravděpodobně docházelo i k menšímu míchání alkoholu a léků.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] HOLCNEROVÁ, Petra. *Alkohol - historie* [online]. Praha [cit. 2018-06-17]. Dostupné z: www.adiktologie.cz/cz/articles/download/3460/alkohol-uvod-historie-pdf. Výukový text. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, s.3.
- [2] *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2016: Česká republika* [online]. Praha: Úřad vlády ČR, 2017 [cit. 2018-06-17]. ISBN 978-80-7440-200-5. Dostupné z: https://www.drogy-info.cz/data/obj_files/32732/786/VZ_2016_drogova_situace_v_CR.pdf, s.104.
- [3] *Užívání tabáku a alkoholu v České Republice 2016* [online]. Státní zdravotní ústav, 2017 [cit. 2018-06-17]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/aktual/uzivani_tabaku_2016_konecny_17_7.pdf, s.24, s.27.
- [4] ERBENOVÁ, Helena. *Historie léčby bolesti* [online]. Praha, 2016 [cit. 2018-06-17]. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/165362/>. Diplomová práce. Univerzita Karlova, 1.lékařská fakulta. Vedoucí práce PhDr. Alena Mellanová, CSc., s.15, s.18-20, s.69, s.70, s.73.
- [5] *Farmakologie v kostce*. 2., přeprac. vyd. V Praze: Triton, 2001. ISBN 80-725-4181-1, s.42, s.49, s.191.
- [6] NEŠPOR, Karel a Otto MATANELLI. INTERAKCE ALKOHOLU A JINÝCH LÁTEK: KOMPLIKOVANÝ PROBLÉM. *Praktický lékař* [online]. 2011, (9), 3 [cit. 2018-06-17]. Dostupné z: www.drnespor.eu/AInt3.doc
- [7] MANAHAN, Stanley E. *Toxicological chemistry: a guide to toxic substances in chemistry*. Chelsea, Mich.: Lewis Publishers, c1989. ISBN 0-87371-149-1, s.192.
- [8] *Chemicalsafetyfacts.org* [online]. American Chemistry Council, 2014 [cit. 2018-06-18]. Dostupné z: <https://www.chemicalsafetyfacts.org/ethanol/>
- [9] KRMENČÍK, Pavel a Petra HOLCNEROVÁ. *Alkohol - Charakteristika* [online]. Praha [cit. 2018-06-18]. Dostupné z: www.adiktologie.cz/cz/articles/download/3461/alkohol-charakteristika-pdf. Výukový text. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Centrum adiktologie, s.7-13.

- [10] STODAL, SIR 200ML. *Sukl.cz* [online]. 1992 [cit. 2018-06-22]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0060073&tab=texts>
- [11] TUSSIN. *Sukl.cz* [online]. 1990 [cit. 2018-06-22]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0014725&tab=texts>
- [12] Tincture of Iodine Ingredients. *Livestrong.com* [online]. 2017 [cit. 2018-06-22]. Dostupné z: <https://www.livestrong.com/article/187506-tincture-of-iodine-ingredients/>
- [13] CHAMOMILLA TEVA. *Sukl.cz* [online]. 1969 [cit. 2018-06-22]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0162391&tab=texts>
- [14] EHRMANN, Jiří, Petr SCHNEIDERKA a Jiří EHRMANN. *Alkohol a játra*. Praha: Grada, 2006. Malá monografie (Grada). ISBN 80-247-1048-X, s.15-18.
- [15] KUMMER, Natalie. Ethanol metabolised to acetic acid, via acetaldehyde. In: *ResearchGate* [online]. Švýcarsko, 2016 [cit. 2018-06-18]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Ethanol-metabolised-to-acetic-acid-via-acetaldehyde-ADH-alcohol-dehydrogenase-ALDH_fig2_308207907
- [16] COSTARDI, João Victor Vezali et al. A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2015, vol.61, n.4 [cited 2018-06-18], pp.381-387. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302015000400381&lng=en&nrm=iso. ISSN 0104-4230. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.61.04.381>, s.1.
- [17] MAČÁK, Jiří a Jana MAČÁKOVÁ. *Patologie*. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0785-3, s.30, s.253.
- [18] LUKÁŠ, Karel a Aleš ŽÁK. *Gastroenterologie a hepatologie: učebnice*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1787-6, s.169-172, s.179-180.
- [19] ANDRLOVÁ, Iveta. *Faktory ovlivňující konzumaci alkoholu v populaci ČR* [online]. Brno, 2012 [cit. 2018-06-19]. Dostupné z: <https://is.mendelu.cz/lide/clovek.pl?zalozka=13;id=3163;studium=53011;...cz>. Diplomová práce. Mendelova univerzita v Brně, Agronomická fakulta, s.15-16, s.31-33.

- [20] MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1356-4, s.33-50, s.161-176.
- [21] HAMPL, František a Jaroslav PALEČEK. *Farmakochemie*. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2002. ISBN 80-708-0495-5, s.79-101.
- [22] HYNIE, Sixtus. *Základy farmakologie*. Praha: Triton, 1999. Levou zadní. ISBN 80-725-4048-3, s.143-153.
- [23] TREJTAR, František. Základní mechanizmy transportu léčiv v organismu. *Remedia* [online]. 2016, **26**(5), 4 [cit. 2018-06-23]. Dostupné z: www.remedia.cz/8325.magarticleprintversion.ashx
- [24] EYBL, Vladislav. *Vybrané kapitoly z obecné farmakologie*. Praha: Karolinum, 2004. ISBN 80-246-0679-8, s.34-59.
- [25] WEATHERMON, Ron a David W. CRABB. Alcohol and medication interactions. *Alcohol research and health* [online]. 1999, **23**(1), 6-11 [cit. 2018-06-23]. Dostupné z: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh23-1/40-54.pdf>
- [26] JEDINGER, N., J. KHINAST a E. ROBLEGG. The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping – A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2014, **87**(2), 217-218 [cit. 2018-06-23]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641114000666>
- [27] FRIEBE, Thomas P. et al. Regulatory Considerations for Alcohol-Induced Dose Dumping of Oral Modified-Release Formulations. *Pharmaceutical Technology* [online]. 2015, **39**(10), 40-46 [cit. 2018-06-23]. Dostupné z: <http://www.pharmtech.com/regulatory-considerations-alcohol-induced-dose-dumping-oral-modified-release-formulations>
- [28] NEŠPOR, Karel a Ladislav CSÉMY. Kdo v Česku a ve světě abstinuje?. *Drnespor.eu* [online]. 2014 [cit. 2018-06-23]. Dostupné z: www.drnespor.eu/AbsCz4.doc
- [29] DVOŘÁČKOVÁ, Kateřina, Tereza BAUTZOVÁ a Miloslava RABIŠKOVÁ. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chemické listy* [online]. 2011, **105**, 50-54 [cit. 2018-06-23]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_01_50-54.pdf

- [30] Disoluční přístroj SOTAX AT7-smart. In: *Http://tresen.vscht.cz/kot/wp-content/uploads/2015/09/K.pdf* [online]. Praha: VŠCHT Praha [cit. 2018-06-23]. Dostupné z: <http://tresen.vscht.cz/kot/wp-content/uploads/2015/09/K.pdf>
- [31] TRALGIT SR 200 100X200MG Tabl. s řízeným uvol. *Lekarna.cz* [online]. 2017 [cit. 2018-06-23]. Dostupné z: <https://www.lekarna.cz/tralgit-sr-200-100x200mg-tabl-s-rizenym-uvol/>
- [32] Příbalový leták TRAMAL RETARD TABLETY 200 mg. *Pribalovy-letak.cz* [online]. 2013 [cit. 2018-06-23]. Dostupné z: <http://www.pribalovy-letak.cz/606-tramal-retard-tablety-200-mg>
- [33] Příbalový leták TRAMADOL RETARD ACTAVIS 100 mg. *Pribalovy-letak.cz* [online]. 2012 [cit. 2018-06-23]. Dostupné z: <http://www.pribalovy-letak.cz/457-tramadol-retard-actavis-1>

PŘÍLOHA A – DOTAZNÍK: POŽÍVÁNÍ ALKOHOLU V KOMBINACI S LÉKY

Dobrý den,

Obracím se na Vás s žádostí o vyplnění mého dotazníku, který poslouží jako podklad pro bakalářskou práci na téma: Interakce alkoholu a léčiv. Dovoluji si Vás požádat o přesné a pravdivé vyplnění.

Mnohokrát děkuji za spolupráci.

Studentka Chemicko-technologické fakulty Univerzity Pardubice.

1. Jakého jste pohlaví?

- Muž
- Žena

2. Kolik je Vám let?

- 18 - 24
- 25 - 34
- 35 - 44
- 45 - 54
- 55 - 64
- 65+

3. Uveďte Vaše dosažené vzdělání.

- ZŠ
- Odborné učiliště
- SŠ
- VOŠ
- VŠ

4. Uved'te Vaše povolání.

- Pracující
- Student
- Nezaměstnaný
- Na mateřské dovolené
- Důchodce

5. Jak často pijete alkohol?

- Vůbec
- Jednou za měsíc či méně
- O víkendech
- Párkrát do týdne
- Každý den

6. Jaký alkohol nejčastěji pijete?

- Nepiji
- Pivo
- Víno
- Míchané nápoje
- Destiláty

7. Pokud berete pravidelně nějaké léky, uveďte jaké

8. Čtete příbalové letáky?

Ano

Ne

9. Jak často kombinujete léky s alkoholem?

Nikdy

Výjimečně

Často

Vždy

10. Jaké léky kombinujete s alkoholem?

Nekombinuji

Analgetika

Antialergika

Antibiotika

Antidiabetika

Antidepresiva

Antiepileptika

Jiná...

11. Objevily se u Vás někdy nežádoucí účinky?

Ano

Ne

12. Jestliže ano, vypište jaké.