

# Farmakologické interakce etanolu s nikotinem a kofeinem



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

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita v Brně

**Citace:** Nosková, K., Dovrtělová, G., Zendulka, O. (2016). Farmakologické interakce etanolu s nikotinem a kofeinem. *Adiktologie*, 16(3), 228–234.

**SOUHRN:** Legální látky se závislostním potenciálem jsou v ČR představovány zejména etanolem, nikotinem a kofeinem. Velmi často dochází k současnému užití těchto látek, ať už u osob závislých na jedné či více látek, tak i u osob bez závislosti. K interakci mezi kofeinem a etanolem dochází pravděpodobně na úrovni adenosinového systému. Etanol aktivací adenosinových receptorů vyvolává akatizii, somnolenci a anxiolytický účinek. Kofein naopak kompetitivním antagonizmem na stejných receptorech způsobuje anxieta a působí psychostimulačně. Navíc může v nízkých dávkách potlačovat motorický deficit vyvolaný etanolem, a naopak jej potencevat v dávkách vysokých. Z výše uvedeného vyplývá, že interakce mezi kofeinem a etanolem může vést k vzájemné antagonizaci některých nežádoucích účinků (anxieta, somnolence), což však bylo prokázáno jen v preklinických experimentech. Většina preklinických i klinických prací zabývajících se současným užitím etanolu a nikotinu popisuje vzájemnou potenciaci příjmu těchto dvou látek. Pravděpodobný mechanismus tohoto efektu spočívá ve zkřížené toleranci, která vede mimo jiné i k redukci nepříjemných vedlejších efektů látek a potenciaci uvolnění dopaminu v *nucleus accumbens*. Je možné, že tento jev je pohlavně závislý, protože u žen vede konzumace nikotinu k poklesu příjmu etanolu. Je nutné také podotknout, že kromě uvedené kombinace látek potencuje navzájem nejen svůj příjem, ale i významně zvyšuje riziko toxicity především pro kardiovaskulární a cerebrovaskulární systém a riziko rozvoje maligního onemocnění. Interakce vybraných látek s etanolem jsou značně variabilní nejen v důsledku vlivu různých dávek použitých v jednotlivých experimentech, ale mohou záviset i na pohlaví, délce užívání látek nebo časové posloupnosti, ve které jsou látky ve studiích sledovány. Podrobnější popis vlivu těchto faktorů je uveden v jednotlivých kapitolách článku.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** ETANOL – ALKOHOL – KOFEIN – NIKOTIN – INTERAKCE – LÁTKOVÁ ZÁVISLOST – ZNEUŽÍVANÉ LÁTKY

**Došlo do redakce:** 18 / BŘEZEN / 2015

**Přijato k tisku:** 18 / DUBEN / 2016

**Grantová podpora:** Tato práce vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Experimentální farmakologický vývoj v neuropsychiatrii a onkologii“ č. MUNI/A/1284/2015 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2016.

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

## ● 1 ÚVOD

Etanol společně s nikotinem a kofeinem patří mezi celosvětově nejrozšířenější legální psychoaktivní látky. Spotřeba alkoholických nápojů v ČR v roce 2013 dosahovala na 1 obyvatele 7,2 litru čistého etanolu. Počet kuřáků se v posledních letech v dospělé populaci výrazně nemění a pohybuje se okolo 30 % (Mravčík et al., 2014). Dle studie ESPAD v ČR od roku 1995 vzrůstá počet mladistvých, kteří pravidelně konzumují alkoholické nápoje, kdežto postoj ke kouření cigaret se u této skupiny výrazně nemění (Hibell et al., 2012). Bylo zjištěno, že v ČR pravidelně (denně) kouří přibližně čtvrtina šestnáctiletých mladistvých, což je o 2 roky dříve než je možnost si cigarety v ČR legálně zakoupit. Dospělé osoby v Evropě přijímají průměrně 100–400 mg kofeinu denně, a to především konzumací kávy, čaje a energetických nápojů. Užívání kofeinu je na rozdíl od etanolu a nikotinu, které mají vysoký závislostní potenciál, považováno za bezpečné. Epidemiologické studie též ukazují, že kuřáci konzumují více kávy (Swanson et al., 1994) a etanolu (Falk et al., 2006) než nekuřáci. Kombinace etanolu ať již s kofeinem či nikotinem je poměrně častá. Významnou roli v tom může hrát především jejich snadná dostupnost a také relativně nízká cena. Kromě již zmíněných faktorů se na současném abúzu mohou podílet i faktory, jako jsou například psychosociální a genetické vlivy a také samotná farmakologická interakce mezi těmito látkami.

## ● 2 INTERAKCE ETANOLU A KOFEINU

Kofein (1,3,5-trimethylxanthin) je xantinový alkaloid, který je nejvíce obsažen v rostlinách *Coffea arabica*, *Camellia sinensis*, *Ilex paraguariensis* a *Paullinia cupana*. Kofein je nejčastěji konzumován ve formě kávy a čaje. V posledních letech vzrůstá popularita tzv. energetických nápojů s obsahem kofeinu. Tyto nápoje bývají často kombinovány s etanolem, protože je mezi laickou veřejností rozšířená teorie, že kofein antagonizuje některé nežádoucí účinky etanolu, zejména ospalost. Výsledky provedených preklinických i klinických pozorování nemají v pohledu na tuto teorii jednoznačný závěr. K farmakologické interakci mezi oběma látkami při současném užití s velkou pravděpodobností dochází na úrovni adenosinového systému, kde obě látky vykazují opačné účinky, což však pro uživatele nemusí zákonitě znamenat snížení „žádoucích“ účinků těchto látek.

Etanol je popisován jako látka zvyšující aktivaci adenosinových receptorů. Pravděpodobně je stimuluje nepřímo, jednak snížením zpětného příjmu adenosinu do presynaptických zakončení inhibicí ENT1 transportéru (Parkinson et al., 2009) a jednak zvýšením koncentrace acetátu (Carmichael et al., 1991), který je jeho metabolitem a zároveň výchozím substrátem pro syntézu adenosinu. Stimulace adenosinových A1 receptorů vede po aplikaci etanolu k nežádoucím projevům, jako je akatizie a somnolence, ale také se projevuje anxiolytickým účinkem (Johansson et al.,

2001). Stimulace A2A receptorů ve ventrálním striatu je zásadní pro interakci s dopaminergním systémem, který v této struktuře mozku tvoří A2A-D2 receptorové heterodimery. U akutního podání etanolu je popisována inhibice uvolnění dopaminu vlivem stimulace A2A (Houchi et al., 2008). Podstatná pro vliv etanolu na adenosinový systém je ovšem nejen jeho aktuální plazmatická koncentrace, ale také délka podávání. Po chronické aplikaci etanolu bylo zjištěno, že dochází k poklesu celkového tonu adenosinového systému (Parkinson, et al., 2009), k čemuž vede snížení exprese ENT1 transportéru (Nam et al., 2011) a tím pádem zvýšení biodegradace adenosinu. Snížení celkového tonu se projeví i změnou počtu receptorů. Konkrétně byla popsána up-regulace A1 receptorů, které jsou také pravděpodobně zodpovědné za řadu abstinčních symptomů včetně insomnie a ataxie (Daly et al., 1994).

Kofein je naopak popisován jako neselektivní kompetitivní antagonist na adenosinových receptorech. Nejvyšší afinitu vykazuje vůči receptorům A1, A2A, A2B a afinita k receptoru A3 je malá (Fredholm et al., 1999). Jejich stimulací působí mírně psychostimulačně, zvyšuje motorickou aktivitu a může mít i anxiogenní účinky.

U akutní kombinace kofeinu a etanolu tedy zřejmě opravdu dochází k antagonizaci „nežádoucích“ efektů ve smyslu potlačení anxiety indukované kofeinem a somnolence způsobené etanolem (Asatryan et al., 2011; Ferré et al., 2011). Na preklinickém modelu byl též prokázán pozitivní vliv kofeinu na motorický deficit vyvolaný etanolem: malé dávky kofeinu mohou redukovat poruchy koordinace vyvolané etanolem, ale vysoké dávky jej mohou naopak potencionovat. Za tento efekt jsou nejspíše zodpovědné receptory A1. Schopnost kofeinu zmírnit vznik rychlé tolerance na etanolem navozenou poruchu koordinace je též spojována více s A1 než A2A receptory (López-Cruz et al., 2013). Kombinace těchto látek u myši vedla k signifikantnímu zvýšení lokomoční aktivity, která nenastala při podání drog samostatně (Hilbert et al., 2013). Tento efekt je pravděpodobně na dávce závislý. Střední dávka kofeinu (25 mg/kg) působí na lokomoci stimulačně a toto stimulační působení je etanolem v malé dávce (1 g/kg) ještě potencionováno. Stimulační efekt etanolu pak při vyšší dávce (3 g/kg) mizí. Pokud je dávkování obráceno, tj. nízká dávka etanolu (1 g/kg) a vysoká dávka kofeinu (100 mg/kg), stimulační efekt kofeinu zcela vymizí. A při vysokých dávkách etanolu (4 g/kg) jakákoliv dávka kofeinu působila supresivně (Waldeck, 1974).

Po chronické expozici etanolu a snížení aktivity adenosinového systému dochází k dalšímu příjmu látky pravděpodobně proto, že snížená stimulace A2A receptorů ve striatu vede u A2A-D2 heterodimerů ke zvýšenému uvolnění dopaminu a pozitivnímu zpevnění. Kombinace s kofeinem inhibicí těchto receptorů nadále prohlubuje a zvyšuje množství uvolněného dopaminu (Houchi et al., 2008). Na druhou stranu může kofein u alkoholiků prohlubovat abstinční

symptomy, za které je zodpovědná nedostatečná stimulace up-regulovaných A1 receptorů.

Oproti převážně preklinickým studiím dokládajícím antagonismus anxiety a somnolence mezi etanolem a kofeinem nejsou výsledky klinických pozorování přesvědčivé. Při experimentu na zdravých dobrovolnících bylo zjištěno, že u kombinace s kofeinem došlo ke zlepšení výkonu u Stroopova testu. Mezi ostatními sledovanými parametry (hladiny etanolu, reakční čas, subjektivní pocit opilosti, verbální paměť) nebyly mezi skupinami statisticky významné rozdíly (Alford et al., 2012). Dobrovolníkům byl v tomto případě podán energetický nápoj s 80 mg kofeinu a etanolu (individuálně, pro dosažení koncentrace ve vydechaném vzduchu 0,1 %) nebo placebo. Dále byla provedena práce zabývající se kombinací etanolu (0,6 g/kg) a kofeinu (200 a 400 mg) u řidičů. Bylo zjištěno, že kombinace nemá vliv na reakční čas, subjektivní pocity ani na Stroopův test, ale v testu simulovaného řízení kombinace zkracovala brzdivou latenci, která ovšem i tak zůstala signifikantně delší oproti placebové skupině (Liguori & Robinson, 2001). Naproti tomu studie s energetickými nápoji, které obsahovaly kofein (1,14 mg/kg) a které byly kombinovány s etanolem (0,6 g/kg a 1 g/kg) prokázaly signifikantní snížení subjektivních pocitů cefalgie, slabosti, sucha v ústech nebo poruch motorické koordinace. Při objektivním posouzení poruch motorické koordinace a vizuální reakční doby byl efekt bez statistické významnosti (Ferreira et al., 2006).

Mimo interakce mezi sledovanými látkami na behaviorální úrovni existují i práce zabývající se vlivem této kombinace na kardiovaskulární systém. Wiklund et al. (2009) zkoumali na zdravých dobrovolnících ovlivnění srdečních funkcí po kombinaci etanolu, kofeinu a fyzické námahy, a testovali tak hypotézu, že tato kombinace může způsobit náhlou srdeční smrt. Hypotéza se nepotvrdila, ovšem navrácení srdečního tepu do klidových hodnot bylo signifikantně pomalejší u subjektů s touto kombinací než u subjektů, kterým bylo podáno placebo. Závěr studie je takový, že pouze u predisponovaných pacientů (především s poruchou srdečního rytmu) je po této kombinaci zvýšeno riziko maligní arytmie (Wiklund et al., 2009).

### ● 3 INTERAKCE ETANOLU A NIKOTINU

Další velmi běžnou kombinací etanolu s jinou návykovou látkou je současné užívání s nikotinem. Z výsledků dostupných z preklinických studií i klinických prací se zdá, že nikotin zvyšuje konzumaci etanolu (Acheson et al., 2006). Řada epidemiologických studií opakovaně prokázala vysokou míru korelace mezi konzumací etanolu a kouřením tabáku. Frekvence kouření u alkoholiků se odhaduje nejméně dvakrát vyšší než u běžné populace (Falk et al., 2006) a také spotřeba cigaret je vyšší u alkoholiků než u kuřáků nekonsumujících etanol (Dawson, 2000). Je také potvrzeno, že u dospělého kuřáka je až o 50 % vyšší pravděpodobnost, že

bude alkoholikem, než u dospělého nekuřáka (Kozlowski & Ferrence, 1990). Zdravotní rizika, která s sebou nese současné užití těchto dvou látek, jsou výrazná. Nadměrné užívání nikotinu i etanolu významně ohrožuje lidské zdraví. Kombinace těchto látek může mít tedy za následek synergii nežádoucích účinků a vést k závažným zdravotním následkům, jako je například rozvoj kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění, žaludečních vředů, a v neposlední řadě také obě látky významně přispívají k rozvoji různých typů nádorových onemocnění (Ko & Cho, 2000; Pelucchi et al., 2008).

Několik studií souhlasí s tím, že genetická výbava může predisponovat jedince k užívání nebo zneužívání návykových látek (Goldman et al., 2005), z čehož vyplývá, že mohou existovat i genetické faktory predisponující k užívání více návykových látek současně (Tyndale, 2003). Odhaduje se, že genetické faktory tvoří okolo 50 % zodpovědnosti člověka v rozvíjející se závislosti na nikotinu nebo etanolu (Swan et al., 1997), přičemž tato procenta se mohou lišit v závislosti na pohlaví, rase, kultuře či věku, kdy člověk začal s užíváním etanolu nebo kouřením tabáku (Hurley et al., 2012). Genetické studie zabývající se závislostí se nyní zaměřují na změny (dysfunkce) v neurotransmiterových systémech, které jsou důležité pro dráhu odměny (dopaminergní) či náladu (např. glutamatergní, serotoninergní, cholinergní). Bohužel, genetické základy alkoholové a nikotinové závislosti stále nejsou známy. Kromě výše zmíněných systémů jsou také důležité genetické rozdíly v enzymech podílejících se na metabolismu těchto látek. Jejich znalost je důležitá k pochopení, jak změny v metabolismu těchto látek přispívají k populačním rozdílům v reakci a chování na aplikované látky. Na metabolismu etanolu se podílí především alkohol/aldehyd dehydrogenáza (ADH/ALDH) a CYP2E1 a na biotransformaci nikotinu CYP2A6. Jejich genetické polymorfismy vedou ke změně metabolické aktivity těchto enzymů (Wall et al., 2007).

Zdá se, že interakce mezi etanolem a nikotinem je ovlivněna také dalšími faktory, jako jsou pohlaví nebo věk (Acheson et al., 2006; Grant & Dawson, 1998). Bylo zjištěno, že kouření u dospívajících a vysokoškoláků zvyšuje riziko alkoholové závislostní poruchy (Chen et al., 2002; Grant & Dawson, 1998). Z výsledků studií dále vyplývá, že u mužů nikotin konzumaci etanolu zvyšuje, kdežto u žen snižuje. Sedativní účinky etanolu byly nikotinem zvýšeny u obou pohlaví (Acheson et al., 2006). Podobný efekt s potenciací konzumace etanolu nikotinem byl u mužů pozorován i v jiné studii, kde akutní dávka nikotinu (v podobě cigarety) významně zvýšila konzumaci etanolu v porovnání se subjekty, které kouří cigarety bez obsahu nikotinu (Barrett et al., 2006).

Jak v klinických, tak i v preklinických modelech vede opakované podávání etanolu nebo nikotinu k toleranci různých farmakologických účinků těchto drog. Chronické podávání nikotinu je spojeno se sníženou citlivostí na farma-

kologické účinky etanolu a tento fenomén je označován jako zkřížená tolerance (Doyon et al., 2013). Zkřížená tolerance mezi dvěma látkami může redukovat jejich nepříjemné vedlejší efekty a motivovat lidi ke konzumaci zvýšeného množství za účelem dosažení stejných odměňujících účinků (Funk et al., 2006).

Interakce etanolu a nikotinu ale není omezena pouze na potenciaci příjmu látek. Alespoň u mužů bylo prokázáno, že akutní dávka etanolu (0,4 a 0,7 g/kg) u kuřáků premedikovaných nikotinem (21 mg ve formě transdermálních náplastí) způsobila kromě zrychlení srdeční frekvence také významný nárůst pocitů euforie a opilosti (Kouri et al., 2004). Tato zjištění naznačují, že takové behaviorální účinky mohou alespoň částečně vysvětlit vysokou prevalenci kombinovaného použití těchto dvou látek.

Jakým mechanismem spolu obě látky interagují, zatím není zcela objasněno. Ve farmakodynamice etanolu i nikotinu však existují jisté spojitosti, které by mohly být pro pochopení jejich interakce podstatné. Obě látky aktivují mezolimbický dopaminergní systém a také hypotalamo-hypofyzární osu spojenou se signalizací stresových hormonů (Doyon et al., 2013). Oba tyto systémy jsou centrálně spojené s užíváním drog a rozvojem závislosti (Ungless et al., 2010). Mezolimbický dopaminergní systém reguluje náladu, emocionální odpovědi i chování (odměňující, motivující a stimulační) a dysregulace tohoto systému je charakteristickým znakem drogově závislých. Mezolimbická dopaminergní dráha se skládá ze shluku dopaminových neuronů uložených ve ventrální tegmentální oblasti (VTA), které obsahují nikotinové receptory (NRc) a jejich stimulace způsobí uvolnění dopaminu v několika částech mozku včetně *nucleus accumbens*. Aktivace této části mozku bývá spojena se změnami v emocionálním a kognitivním chování, a to především vzhledem k regulaci dráhy odměny u závislostí. Bylo prokázáno, že nikotin i etanol zvyšují uvolňování dopaminu (Tizabi et al., 2007). Současné podání těchto látek způsobuje tedy aditivní uvolnění dopaminu z *nucleus accumbens*, což se může odrážet ve vyšším naplňujícím pocitu (rewarding). A právě toto může být mechanismem přispívajícím ke společné konzumaci etanolu a nikotinu (Tizabi et al., 2002). Nikotin aktivuje pravděpodobně dráhu odměny prostřednictvím NRc (Gotti et al., 2010). Chronické kouření zvyšuje počty NRc (up-regulace některých podtypů), pravděpodobně kvůli jejich desenzitizaci při opakované expozici nikotinu (namísto zesílení receptorové funkce) (Hurley et al., 2012; Vallejo et al., 2005). Senzitivita nikotinové odpovědi může být také modulována dopaminem pomocí jeho interakce s receptory D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub> (Laviolette et al., 2008) a je známo, že nikotin může také potencovat uvolňování acetylcholinu, dopaminu, GABA, glutamátu, adrenalinu, noradrenalinu a serotoninu z presynaptických zakončení v různých částech mozku (McKee & Weinberger, 2013).

Etanol může dráhu odměny ovlivňovat několika mechanismy, včetně interakce s NRc. V práci provedené na 14 mužích a 13 ženách (všichni nekuřáci), kterým byl podán mecamlamin (antagonista NRc) nebo placebo a poté nápoj s etanolem nebo bez něj bylo zjištěno, že mecamlamin snižuje euforické účinky etanolu i touhu konzumovat jej. Tyto výsledky tedy naznačují, že etanol musí interagovat nějakým způsobem s nikotinovými receptory pro navození svých příjemných účinků. Není zcela jasné, jestli jsou jeho účinky způsobené přímým ovlivněním těchto receptorů, nebo spíše některým z nepřímých mechanismů, jako je interference s různými aferentními dráhami, které pak ovlivňují VTA (jako např. serotonin, opiáty, glutamát a GABA). Bylo prokázáno, že podání etanolu zvyšuje množství acetylcholinu ve VTA (aktivace NRc) a tím i hladinu dopaminu v *nucleus accumbens* (Larsson & Engel, 2004). Ke zvýšení hladiny dopaminu prostřednictvím NRc může také dojít inhibicí GABA, stejně jako aktivací glutamátu (Schlaepfer et al., 2008). V dalších studiích bylo zjištěno, že chronické působení etanolu podporuje nikotinem indukovanou up-regulaci a mění elektrofyziologické vlastnosti některých podtypů NRc (Dohrman & Reiter, 2003; Cardoso et al., 1999).

Další možností je interakce přes neuroendokrinní cestu (Doyon et al., 2013). Etanol a nikotin samostatně aktivují stresovou dráhu tím, že vyvolávají uvolnění glukokortikoidů (Ellis, 1966; Porcu et al., 2003). Jejich akutní podání zvyšuje množství stresových hormonů cirkulujících v krvi, a to v závislosti na dávce (Mendelson et al., 2005). Glukokortikoidy a další stresové hormony mají silný vliv na neuronální funkce a také přímo působí na dopaminergní systém a modulují tak dopaminergní neurotransmisí. Je tedy možné, že etanol a nikotin působí dohromady na stres reagující dráhu v mozku způsobem, který podporuje současné používání a zneužívání obou látek (Funk et al., 2006). V preklinické studii bylo prokázáno, že lokální aktivace glukokortikoidních receptorů ve ventrálním striatu způsobila zvýšený příjem etanolu (Fahlke & Hansen, 1999). Vidíme, že u obou látek se pravděpodobně jedná o komplexní účinky několika navzájem propojených neurotransmiterových systémů.

#### ● 4 ZÁVĚR

Akutní podání kofeinu spolu s etanolem přináší pro uživatele antagonizaci nežádoucích účinků obou látek, tj. anxiety u kofeinu a sedace u etanolu. Kofein je navíc schopný snižovat motorický deficit vyvolaný etanolem, i když tento efekt je na dávce závislý a ve vysokých dávkách jej kofein spíše prohlubuje. Na druhou stranu vede zmíněná kombinace látek k silnějšímu pozitivnímu zpevnění, a tedy vyššímu riziku vzniku závislosti, přičemž kofein také může prohlubovat abstinenci symptomy u závislých na etanolu. Tento efekt však není výsledkem akutní kombinace látek, ale jejich odděleného podání.

Kombinace etanolu a nikotinu se zdá být pro konzumenty spíše nevýhodná. U chronicky aplikovaného etanolu totiž dochází k rozvoji zkřížené tolerance k nikotinu a naopak, což vede ke zvýšenému příjmu látky pro dosažení požadovaného efektu a snazšímu rozvoji závislosti a zvýšenému riziku intoxikace. U kuřáků bez závislosti na etanolu dochází vlivem kombinace k zintenzivnění pocitů euforie a opilosti oproti podání etanolu samotného.

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

**Konflikt zájmů:** Bez konfliktu zájmů.

**The role of the authors:** Kristýna Nosková was involved in the writing of Chapter 1 and 2. Gabriela Dovrtělová wrote Chapter 3. Ondřej Zendulka wrote Chapter 4, the Summary, and the References section. All the authors approved the final version of the manuscript.

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

## LITERATURA / REFERENCES

- Acheson, A., Mahler, S. V., Chi, H., & de Wit, H. (2006). Differential effects of nicotine on alcohol consumption in men and women. *Psychopharmacology (Berl.)*, 186(1), 54–63.
- Alford, C., Hamilton-Morris, J., & Verster, J. C. (2012). The effects of energy drink in combination with alcohol on performance and subjective awareness. *Psychopharmacology (Berl.)*, 222(3), 519–532.
- Asatryan, L., Nam, H. W., Lee, M. R., Thakkar, M. M., Saeed Dar, M., Davies, D. L. et al. (2011). Implication of the purinergic system in alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(4), 584–594.
- Barrett, S. P., Tichauer, M., Leyton, M. & Pihl, R. O. (2006). Nicotine increases alcohol self-administration in non-dependent male smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 81(2), 197–204.
- Cardoso, R. A., Brozowski, S. J., Chavez-Noriega, L. E., Harpold, M., Valenzuela, C. F. & Harris, R. A. (1999). Effects of ethanol on recombinant human neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289(2), 774–780.
- Carmichael, F. J., Israel, Y., Crawford, M., Minhas, K., Saldivia, V., Sandrin, S. et al. (1991). Central nervous system effects of acetate: contribution to the central effects of ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 259(1), 403–408.
- Chen, X., Unger, J. B., Palmer, P., Weiner, M. D., Johnson, C. A., Wong, M. M. et al. (2002). Prior cigarette smoking initiation predicting current alcohol use: evidence for a gateway drug effect among California adolescents from eleven ethnic groups. *Addictive Behaviors*, 27(5), 799–817.
- Daly, J. W., Shi, D., Wong, V. & Nikodijevic, O. (1994). Chronic effects of ethanol on central adenosine function of mice. *Brain Research*, 650(1), 153–156.
- Dawson, D. A. (2000). Drinking as a risk factor for sustained smoking. *Drug and Alcohol Dependence*, 59(3), 235–249.
- Dohrman, D. P., Reiter, C. K. (2003). Ethanol modulates nicotine-induced upregulation of nAChRs. *Brain Research*, 975(1–2), 90–98.
- Doyon, W. M., Dong, Y., Ostroumov, A., Thomas, A. M., Zhang, T. A. & Dani, J. A. (2013). Nicotine decreases ethanol-induced dopamine signaling and increases self-administration via stress hormones. *Neuron*, 79(3), 530–540.
- Doyon, W. M., Thomas, A. M., Ostroumov, A., Dong, Y. & Dani, J. A. (2013). Potential substrates for nicotine and alcohol interactions: a focus on the mesocorticolimbic dopamine system. *Biochemical Pharmacology*, 86(8), 1181–1193.
- Ellis, F. W. (1966). Effect of ethanol on plasma corticosterone levels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 153(1), 121–127.
- Fahlke, C., Hansen, S. (1999). Effect of local intracerebral corticosterone implants on alcohol intake in the rat. *Alcohol and Alcoholism*, 34(6), 851–861.
- Falk, D. E., Yi, H. Y. & Hiller-Sturmhöfel, S. (2006). An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and tobacco use and disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Research & Health*, 29(3), 162–171.
- Ferreira, S. E., de Mello, M. T., Pompéia, S. & de Souza-Formigoni, M. L. (2006). Effects of energy drink ingestion on alcohol intoxication. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(4), 598–605.
- Ferré, S., O'Brien, M. C. (2011). Alcohol and caffeine: The perfect storm. *Journal of Caffeine Research*, 1(3), 153–162.
- Fredholm, B. B., Bättig, K., Holmén, J., Nehlig, A. & Zvartau, E. E. (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews*, 51(1), 83–133.
- Funk, D., Marinelli, P. W. & Lê, A. D. (2006). Biological processes underlying co-use of alcohol and nicotine: neuronal mechanisms, cross-tolerance, and genetic factors. *Alcohol Research & Health*, 29(3), 186–192.
- Goldman, D., Oroszi, G., O'Malley, S. & Anton, R. (2005). COMBINE genetics study: the pharmacogenetics of alcoholism treatment response: genes and mechanisms. *Journal of Studies on Alcohol, Supplement*, (15), 56–64.
- Gotti, C., Guiducci, S., Tedesco, V., Corbioli, S., Zanetti, L., Moretti, M. et al. (2010). Nicotinic acetylcholine receptors in the mesolimbic pathway: primary role of ventral tegmental area  $\alpha 6\beta 2^*$  receptors in mediating systemic nicotine effects on dopamine release, locomotion, and reinforcement. *The Journal of Neuroscience*, 30(15), 5311–5325.
- Grant, B. F., Dawson, D. A. (1998). Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of substance abuse*, 10(2), 163–173.
- Hibell, B., Guttormsson, U., Ahlström, S., Balakivera, O., Bjamason, T., Kokkevi, A. et al. (2012). *The 2011 ESPAD Report*. Substance use among students in 36 European countries.
- Hilbert, M. L., May, C. E. & Griffin, W. C. (2013). Conditioned reinforcement and locomotor activating effects of caffeine and ethanol combinations in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 110, 168–173.
- Houchi, H., Warnault, V., Barbier, E., Dubois, C., Pierrefiche, O., Ledent, C. et al. (2008). Involvement of A2A receptors in anxiolytic, locomotor and motivational properties of ethanol in mice. *Genes, Brain and Behavior*, 7(8), 887–898.
- Hurley, L. L., Taylor, R. E. & Tizabi, Y. (2012). Positive and negative effects of alcohol and nicotine and their interactions: a mechanistic review. *Neurotoxicity research*, 21(1), 57–69.
- Johansson, B., Halldner, L., Dunwiddie, T. V., Masino, S. A., Poelchen, W., Giménez-Llort, L. et al. (2001). Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic

- neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(16), 9407–9412.
- Ko, J. K., Cho, C. H. (2000). Alcohol drinking and cigarette smoking: a „partner“ for gastric ulceration. *Zhonghua yi xue za zhi= Chinese medical journal*, 63(12), 845–854.
  - Kouri, E. M., McCarthy, E. M., Faust, A. H. & Lukas, S. E. (2004). Pretreatment with transdermal nicotine enhances some of ethanol's acute effects in men. *Drug and Alcohol Dependence*, 75(1), 55–65.
  - Kozłowski, L. T., Ferrence, R. G. (1990). Statistical control in research on alcohol and tobacco: an example from research on alcohol and mortality. *British Journal of Addiction*, 85(2), 271–278.
  - Larsson, A., Engel, J. A. (2004). Neurochemical and behavioral studies on ethanol and nicotine interactions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(8), 713–720.
  - Laviolette, S. R., Lauzon, N. M., Bishop, S. F., Sun, N. & Tan, H. (2008). Dopamine signaling through D1-like versus D2-like receptors in the nucleus accumbens core versus shell differentially modulates nicotine reward sensitivity. *The Journal of Neuroscience*, 28(32), 8025–8033.
  - Liguori, A., Robinson, J. H. (2001). Caffeine antagonism of alcohol-induced driving impairment. *Drug and Alcohol Dependence*, 63(2), 123–129.
  - López-Cruz, L., Salamone, J. D. & Correa, M. (2013). The impact of caffeine on the behavioral effects of Ethanol related to abuse and addiction: A review of animal studies. *Journal of Caffeine Research*, 3(1), 9–21.
  - McKee, S. A., Weinberger, A. H. (2013). How can we use our knowledge of alcohol-tobacco interactions to reduce alcohol use? *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 649–674.
  - Mendelson, J. H., Sholar, M. B., Goletiani, N., Siegel, A. J. & Mello, N. K. (2005). Effects of low- and high-nicotine cigarette smoking on mood states and the HPA axis in men. *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1751–1763.
  - Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Nečas, V., Grolmusová, L., Kiššová, L., et al. (2014). *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2013*. Praha: Úřad vlády České republiky.
  - Nam, H. W., Lee, M. R., Zhu, Y., Wu, J., Hinton, D. J., Choi, S. et al. (2011). Type 1 equilibrative nucleoside transporter regulates ethanol drinking through accumbal N-methyl-D-aspartate receptor signaling. *Biological Psychiatry*, 69(11), 1043–1051.
  - Parkinson, F. E., Xiong, W., Zamzow, C. R., Chestley, T., Mizuno, T. & Duckworth, M. L. (2009). Transgenic expression of human equilibrative nucleoside transporter 1 in mouse neurons. *Journal of Neurochemistry*, 109(2), 562–572.
  - Pelucchi, C., Gallus, S., Garavello, W., Bosetti, C. & La Vecchia, C. (2008). Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *European Journal of Cancer Prevention*, 17(4), 340–344.
  - Porcu, P., Sogliano, C., Cinus, M., Purdy, R. H., Biggio, G. & Concas, A. (2003). Nicotine-induced changes in cerebrocortical neuroactive steroids and plasma corticosterone concentrations in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 74(3), 683–690.
  - Schlaepfer, I. R., Hoft, N. R., Collins, A. C., Corley, R. P., Hewitt, J. K., Hoffer, C. J. et al. (2008). The CHRNA5/A3/B4 gene cluster variability as an important determinant of early alcohol and tobacco initiation in young adults. *Biological Psychiatry*, 63(11), 1039–1046.
  - Swan, G. E., Carmelli, D. & Cardon, L. R. (1997). Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 58(2), 182–190.
  - Swanson, J. A., Lee, J. W. & Hopp, J. W. (1994). Caffeine and nicotine: a review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. *Addictive behaviors*, 19(3), 229–256.
  - Tizabi, Y., Bai, L., Copeland, R. L. & Taylor, R. E. (2007). Combined effects of systemic alcohol and nicotine on dopamine release in the nucleus accumbens shell. *Alcohol and Alcoholism*, 42(5), 413–416.
  - Tizabi, Y., Copeland, R. L., Louis, V. A. & Taylor, R. E. (2002). Effects of combined systemic alcohol and central nicotine administration into ventral tegmental area on dopamine release in the nucleus accumbens. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(3), 394–399.
  - Tyndale, R. F. (2003). Genetics of alcohol and tobacco use in humans. *Annals of Medicine*, 35(2), 94–121.
  - Ungless, M. A., Argilli, E. & Bonci, A. (2010). Effects of stress and aversion on dopamine neurons: implications for addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(2), 151–156.
  - Vallejo, Y. F., Buisson, B., Bertrand, D. & Green, W. N. (2005). Chronic nicotine exposure upregulates nicotinic receptors by a novel mechanism. *The Journal of Neuroscience*, 25(23), 5563–5572.
  - Waldeck, B. (1974). Ethanol and caffeine: a complex interaction with respect to locomotor activity and central catecholamines. *Psychopharmacologia*, 36(3), 209–220.
  - Wall, T. L., Schoedel, K., Ring, H. Z., Luczak, S. E., Katsuyoshi, D. M. & Tyndale, R. F. (2007). Differences in pharmacogenetics of nicotine and alcohol metabolism: review and recommendations for future research. *Nicotine & Tobacco Research*, 9 Suppl 3, S459–474.
  - Wiklund, U., Karlsson, M., Oström, M. & Messner, T. (2009). Influence of energy drinks and alcohol on post-exercise heart rate recovery and heart rate variability. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 29(1), 74–80.