

# 6

## Reakcja disulfiramowa i disulfiramopodobna – niewyjaśnione do końca interakcje leków z etanolem

Krzysztof Badura<sup>1</sup>, Wojciech Owczarek<sup>1</sup>, Anna Wiktorowska-Owczarek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Farmakologii i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

### Adres do korespondencji

Anna Wiktorowska-Owczarek,  
Zakład Farmakologii i Toksykologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi,  
ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, Polska;  
e-mail: anna.wiktorowska-owczarek@umed.lodz.pl

### Źródła finansowania

Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
(503/1-108-01/503-11-001)

### Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.08.14

Zaakceptowano: 2023.09.12

Opublikowano on-line: 2023.09.12


### DOI

10.32383/farmpol/172209

### ORCID

Krzysztof Badura –  0009-0007-6233-8882


Wojciech Owczarek –  0000-0003-3703-0927

Anna Wiktorowska-Owczarek  0000-0003-3452-5748

### Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

### Disulfiram-ethanol reaction and disulfiram-like reaction – not fully explained ethanol-drug interactions

Disulfiram-ethanol reaction (DER) and disulfiram-like reaction (DLR) are defined as acute intoxication with acetaldehyde after exposure to ethanol with disulfiram or a specific drug. The reaction is still considered as a problem of modern pharmacotherapy. The name of the reaction comes from a drug called disulfiram. In the 1940s, in United States disulfiram was registered for the treatment of alcoholism. DER is the effect of disulfiram's mechanism of action consisting in inhibition of acetaldehyde dehydrogenase (ALDH), which causes accumulation of acetaldehyde, with accompanying alcohol intolerance and aversion to alcohol consumption. Many commonly used drugs have an ability to interact with ethanol and produce the DLR. The reaction can vary in severity of clinical course and can rarely be fatal. Specific for DER mechanism and symptoms have been observed for drugs such as abacavir, several cephalosporins and procarbazine. Based on clinical symptoms, many active agents such as chloramphenicol, griseofulvin, metronidazole and propranolol were considered as active agents increasing the risk of DLR occurrence. However no increase of acetaldehyde level in blood serum was observed, and the mechanism of interaction was different, often including changes in the level of neurotransmitters within the central nervous system. According to other drugs discussed in the article the mechanism of interaction remains unknown. For these reasons reported interactions of drugs (other than disulfiram) have been referred as DLR. For many drugs the available data is limited to only few clinical cases of acute alcohol intolerance. Furthermore, in these cases the mechanism of interaction has not been studied which limits the conclusions and indicates the need for further research in this area. The description of selected drugs also includes information on the potential risk of disulfiram-like reaction obtained from the Summary of Product Characteristics (SmPC) of drugs registered in Poland.

**Keywords:** disulfiram-like reaction, ethanol, drug interaction, acetaldehyde dehydrogenase, intoxication.

© Farm Pol, 2023, 79(4): 227–235

## Wstęp

Reakcje disulfiramowa (ang. *Disulfiram-ethanol reaction*, DER) i disulfiramopodobna (ang. *disulfiram-like reaction*, DLR), zachodzące między etanolem a wybranymi lekami, zostały dobrze opisane w literaturze XX w. W 1948 r. amerykańska *Food and Drug Agency* (FDA) zarejestrowała disulfiram jako pierwszy lek do leczenia uzależnienia od alkoholu etylowego [1]. Przez wiele lat wykorzystanie disulfiramu w leczeniu alkoholizmu było przedmiotem kontrowersji, co wiązało się ze sprzecznymi wynikami badań w zakresie bezpieczeństwa oraz skuteczności [1]. Mechanizm działania disulfiramu opiera się na interakcji z alkoholem etylowym, nazywanej w literaturze reakcją disulfiramową [1]. DER można zdefiniować zatem jako ostre zatrucie aldehydem octowym na skutek zahamowania przez disulfiram jednego z głównych szlaków metabolizmu alkoholu etylowego poprzez hamowanie dehydrogenazy aldehydu octowego (ALDH), aktywnej głównie w hepatocytach [2, 3]. Podobna interakcja może występować również podczas terapii innymi niż disulfiram lekami i jednoczesnym spożyciu alkoholu etylowego, i ta określa się mianem reakcji disulfiramopodobnej (DLR) [19]. Mimo to w dostępnej w języku polskim literaturze oraz artykułach popularnonaukowych pojęcie „reakcja disulfiramowa” nierzadko wykorzystywane jest w celu określenia DLR. Przykładem takiego zastosowania są Charakterystyki Produktów Leczniczych ChPL (np. cefoperazonu) zarejestrowanych na rynku polskim preparatów o udowodnionym ryzyku występowania DLR po ekspozycji na etanol [11]. W niniejszym artykule dla określenia interakcji pomiędzy innymi niż disulfiram lekami a etanolem, autorzy zastosowali nomenklaturę DLR, zaś w przypadku interakcji będącej efektem działania disulfiramu – DER, co wyjaśniono na wstępie. Mimo upływu wielu lat od pierwszych doniesień na temat DLR, pozostaje ona wciąż aktualnym problemem farmakoterapii pacjentów ekspozowanych na alkohol etylowy i może prowadzić do groźnych dla zdrowia i życia zmian w organizmie [2].

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie leków, które wchodzi w interakcję z alkoholem etylowym powodując DLR, naśladującą w obrazie klinicznym interakcję disulfiramu z etanolem. Należy podkreślić, że wśród leków podejrzewanych o zwiększone ryzyka wystąpienia DLR znajdują się preparaty o dobrze udowodnionym wpływie na szlaki metaboliczne etanolu, jak również takie, których mechanizm jest inny lub pozostaje nieznan.

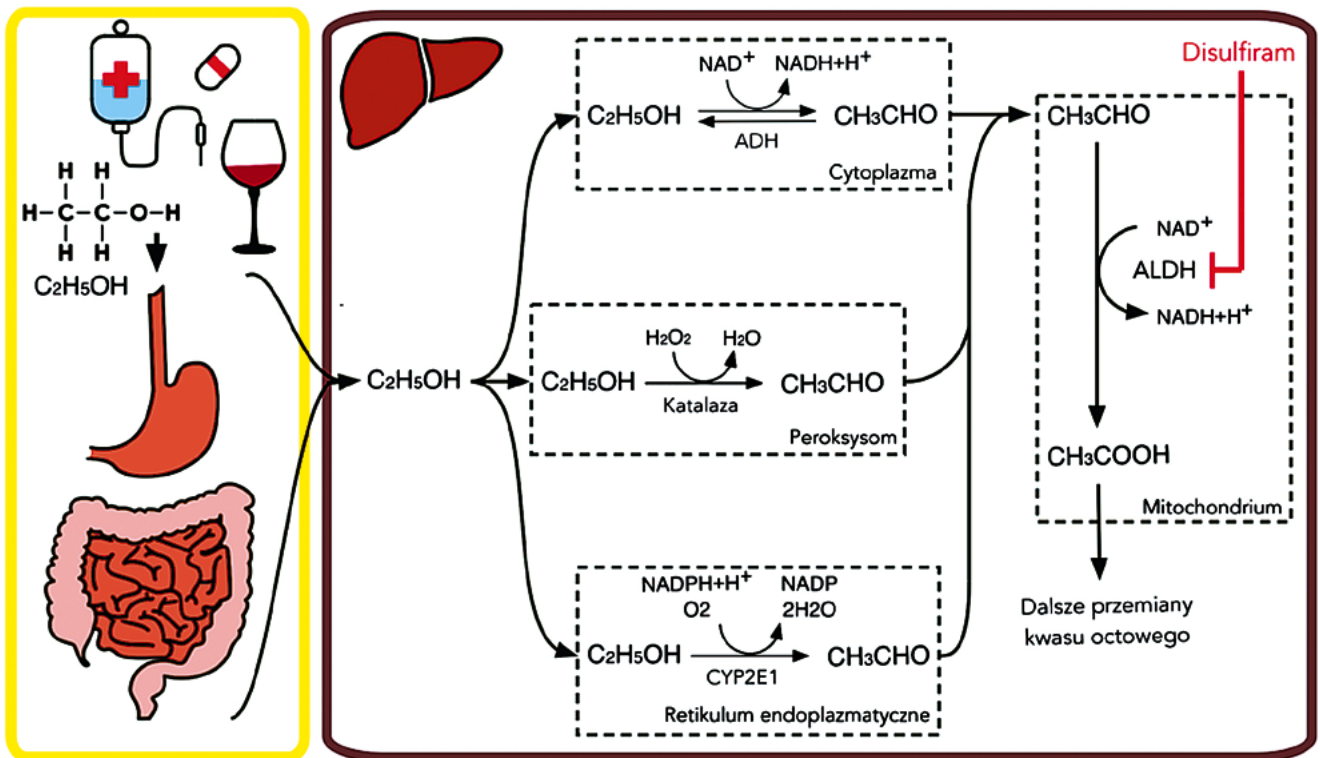
## Patogeneza i obraz kliniczny reakcji DER

W organizmie człowieka etanol po przyjęciu doustnym wchłaniany jest głównie z jelita cienkiego [4]. Za pomocą krążenia wrotnego jest transportowany do wątroby, gdzie podlega metabolizmowi w kilku (różniących się lokalizacją wewnątrz hepatocytu) szlakach metabolicznych [4]. Na **rycynie 1** przedstawiono trzy główne szlaki przemian oksydacyjnych etanolu do aldehydu octowego. Jednym z trzech szlaków jest przekształcenie etanolu przy udziale dehydrogenazy alkoholowej (ang. *alcohol dehydrogenase*, ADH) do aldehydu octowego. W kolejnym etapie aldehyd octowy jest metabolizowany do kwasu octowego za pośrednictwem ALDH, który ulega dalszym pozawątrobowym przemianom [4].

W literaturze opisano łącznie 19 różnych izoform ALDH znajdujących się w hepatocytach, bazując na lokalizacji ich występowania w komórce oraz powinowactwie do aldehydu octowego [5]. Wśród nich najlepiej opisaną a zarazem najbardziej wydajną izoformą pozostaje ALDH2 (najniższa stała Michaelisa;  $K_m$ ), która wydaje się kluczowa z punktu widzenia DER [6]. Co ciekawe, u 15–40% populacji Azji Wschodniej, ALDH2 pozostaje nieaktywna ze względu na zamianę glutaminy na lizynę w pozycji 487 [4, 5]. Polimorfizm ten determinuje wzrost poziomu aldehydu octowego we krwi po spożyciu alkoholu etylowego i nasila objawy zatrucia. W tej sytuacji można mówić o tzw. „*Asian Flushing Syndrome*” [4, 5]

Disulfiram i jego metabolity nieodwracalnie blokują miejsce katalityczne ALDH2 przez karbamyłację enzymu (postranslacyjna modyfikacja enzymu), co powoduje wzrost poziomu aldehydu octowego w organizmie [6]. Z tego powodu jest on powszechnie stosowany do leczenia alkoholizmu, ponieważ nasila w ten sposób objawy zatrucia etanolem i przyczynia się do wzrostu awersji do jego spożywania [6].

Niestety wiele leków stosowanych w leczeniu innego rodzaju chorób może również powodować objawy naśladujące DER, przez co spożywanie alkoholu etylowego podczas ich stosowania może prowadzić do wielu działań niepożądanych. Wówczas pacjenci skarżą się na objawy podobne do tych występujących w czasie zatrucia etanolem. Wśród nich występują: zamglone widzenie, nudności, potliwość, zawroty głowy, niepokój, a także objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, tj.: niedociśnienie, kołatanie serca, tachykardia oraz zaczerwienienie twarzy i szyi [7]. Dostępne dane wskazują, że disulfiram i inne inhibitory ALDH2 mogą powodować objawy



**Rycina 1.** Trzy główne szlaki przemian oksydacyjnych etanolu do aldehydu octowego  $C_2H_5OH$  – etanol;  $CH_3CHO$  – aldehyd octowy;  $CH_3COOH$  – kwas octowy;  $NAD^+(NADH+H^+)$  – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (postać zredukowana);  $NADP(NADPH+H^+)$  – fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (postać zredukowana);  $H_2O_2$  – nadtlenek wodoru;  $H_2O$  – woda; ADH – dehydrogenaza alkoholowa; ALDH – dehydrogenaza aldehydu octowego; CYP2E1 – cytochrom P450 2E1.

**Figure 1.** Three main oxidative pathways of ethanol to acetaldehyde metabolism.  $C_2H_5OH$  – ethanol;  $CH_3CHO$  – acetaldehyde;  $CH_3COOH$  – acetic acid;  $NAD^+(NADH+H^+)$  – nicotinamide adenine dinucleotide (reduced);  $NADP(NADPH+H^+)$  – nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (reduced);  $H_2O_2$  – hydrogen peroxide;  $H_2O$  – water; ADH – alcohol dehydrogenase; ALDH – acetaldehyde dehydrogenase; CYP2E1 – cytochrome P450 2E1

neuropatii obwodowej podobne do neuropatii cukrzycowej [6]. Ponadto, aldehyd octowy ma zdolność przyłączania się do różnego rodzaju molekuł, m.in. takich jak dopamina [8]. Przyłączenie się aldehydu octowego do dopaminy powoduje jej przekształcenie do salsolinolu, co przyczynia się do rozwoju uzależnienia od etanolu [8]. Warto podkreślić zdolność aldehydu octowego do wchodzenia w reakcję z kwasem deoksyrybonukleinowym (DNA), której wynikiem jest powstanie potencjalnie kancerogennych adduktów DNA [8, 9].

### Ksenobiotyki wywołujące DLR w połączeniu z etanolem

Wiele powszechnie stosowanych leków (w tym niektóre antybiotyki) może wchodzić w interakcje z alkoholem etylowym. Potencjalne interakcje można podzielić na kilka kategorii, tj. farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne, charakteryzujące się różnymi konsekwencjami dla pacjenta. Interakcje ksenobiotyku z alkoholem etylowym

mogą prowadzić do objawów niepożądanych, z toksycznymi włącznie. Alkohol etylowy może wpływać na biodostępność leków, nasilać też ich działanie, np. benzodiazepin. Z drugiej strony, leki mogą hamować metabolizm alkoholu etylowego, chociażby na etapie metabolizmu aldehydu octowego, co może prowadzić do DLR.

### Abakawir

Istnieją ograniczone dane w zakresie ryzyka występowania DLR u pacjentów przyjmujących abakawir i jednocześnie eksponowanych na etanol. Abakawir, będący nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy wirusa HIV, jest metabolizowany między innymi przez ADH i może prowadzić do inhibicji tego enzymu [10]. Dodatkowo może hamować ALDH i w ten sposób zwiększać ryzyko wystąpienia DLR [10]. Podczas terapii abakawirem i ekspozycji na etanol obserwowano pojedyncze przypadki ostrej nietolerancji alkoholu etylowego, w tym wystąpienie DLR [10]. Należy podkreślić, że dane są ograniczone, a producenci zarejestrowanych w Polsce produktów leczniczych

zawierających abakawir nie wskazują na ryzyko wystąpienia DLR [11].

### Cefalosporyny

Już w latach 80. ubiegłego wieku coraz szerzej pojawiające się doniesienia naukowe wskazywały na występowanie interakcji pod postacią DLR pomiędzy etanolem a wybranymi cefalosporynami – antybiotykami z grupy  $\beta$ -laktamów. Początkowo wskazywano trzy cefalosporyny odpowiedzialne za występowanie DLR – moksalaktam, cefoperazon i cefamandol [12]. Stwierdzono wówczas, że cefalosporyny mogą powodować DLR posiadając wspólną cechę strukturalną, jaką jest występowanie grupy metylotetrazoliolowej (metylotetrazolowej, MTT) w pozycji 3 [12]. MTT swoją strukturą przypomina fragment cząsteczki disulfiramu, co prawdopodobnie jest kluczowe w powstawaniu DLR [13]. Warto zauważyć, że obecnie znanych jest więcej substancji zawierających w swojej budowie MTT. Należą do nich między innymi cefalosporyny drugiej generacji (cefamandol, cefbuperazon, cefmetazol, cefminoks, cefotetan) oraz trzeciej generacji (cefmenoksym, cefoperazon, moksalaktam) [14, 15].

Z kolei cząsteczka ceftriaksonu nie zawiera MTT, natomiast w jego strukturze występuje grupa metylotiodioksytriazynowa (MTDT), która ze względu na swoją budowę chemiczną również może powodować inhibicję ALDH i w konsekwencji prowadzić do zatrucia aldehydem octowym, co potwierdzają opisane przypadki DLR u pacjentów leczonych ceftriaksonem [16, 17]. Ceftriakson, będący cefalosporyną trzeciej generacji, jest popularnie wykorzystywany w terapii infekcji układu oddechowego, dróg moczowych czy neuroinfekcji, również u dzieci [16]. Warto zaznaczyć, że DLR na skutek narażenia na etanol podczas terapii ceftriaksonem występuje bardzo rzadko, a dotychczas opisano tylko kilkanaście przypadków, także w populacji pediatrycznej [16, 18]. Warto podkreślić, że zatrucie aldehydem octowym, które obserwowano u dzieci po podaniu ceftriaksonu nie było wynikiem spożycia alkoholu etylowego przez dziecko, ale interakcji pomiędzy antybiotykiem oraz rozpuszczalnikiem wykorzystanym do przygotowania roztworu innego stosowanego jednocześnie leku [16]. W jednym z opisywanych przypadków reakcja wystąpiła po infuzji antybiotyku, która była poprzedzona podaniem prednizolonu w 5% roztworze etanolu [16].

Opisano również pojedyncze przypadki wystąpienia ciężkiej DLR podczas terapii cefuroksymem. U 64-letniego pacjenta, podczas dożylniej antybiotykoterapii cefuroksymem wystąpiły objawy DLR z hipotensją i dusznością włącznie,

w konsekwencji doprowadzając do utraty przytomności i zatrzymania krążenia [2]. Autorzy zacytowanej pracy wysnuli wniosek, że był to efekt interakcji cefuroksymu z alkoholem etylowym, gdyż u pacjenta w pierwszych dniach przyjmowania leku nie obserwowano niepokojących działań niepożądanych, a wystąpiły one w dniu, w którym oprócz leku pacjent spożył etanol [2].

Jedynie niektóre antybiotyki z grupy cefalosporyn dostępne na polskim rynku wchodziły w interakcje z alkoholem etylowym. Wśród cefalosporyn, tylko w ChPL cefoperazonu występuje informacja na temat możliwości wystąpienia DLR na skutek spożycia alkoholu etylowego podczas terapii tym lekiem [11]. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania innych cefalosporyn i unikać ekspozycji na etanol w trakcie oraz na krótko po zakończeniu terapii [2]. Należy podkreślić, że mimo szerokiego zastosowania cefalosporyn, dane na temat interakcji z alkoholem etylowym są ograniczone.

### Chloramfenikol

Chloramfenikol to antybiotyk o działaniu bakteriostatycznym, który hamuje syntezę bakteriennego białka poprzez wiązanie się z podjednostką 50S rybosomu. Producenci dostępnych na rynku polskim preparatów zawierających chloramfenikol nie wskazują na ich interakcję z etanolem, a co za tym idzie ryzyko wystąpienia DLR. Pomimo tego, wyniki badania przeprowadzonego na szczurach wykazały, że występuje ryzyko takiej interakcji [19]. W badaniach wykazano inhibicję ALDH2 przez chloramfenikol, co przyczyniło się do znaczącego wzrostu poziomu aldehydu octowego we krwi szczurów [19]. W tym samym badaniu wykazano również zmiany poziomu dopaminy oraz norepinefryny w obrębie mózgowia [19]. Badacze zaobserwowali spadek poziomu dopaminy oraz kwasu dihydroksyfenylooctowego (DOPAC), będącego metabolitem dopaminy, rozkładanym przez ALDH w obrębie prądkowia oraz kory czołowej [19]. Przeciwnie do dopaminy i norepinefryny, odnotowano wyższy poziom serotoniny (5-HT) i jej metabolitu – kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w obrębie prądkowia [19]. Wzrost poziomu 5-HT występował również w śródmózgowiu z współtowarzyszącym spadkiem 5-HIAA [19]. Ta zależność wskazuje na możliwość pojawienia się objawów zespołu serotoninergicznego, którego objawy mogą przypominać objawy DLR.

Powyższe wyniki wskazują na możliwość wystąpienia interakcji między alkoholem etylowym a chloramfenikolem, której objawy mogą wskazywać na DLR i/lub zespół serotoninowy. Pomimo że producenci preparatów zawierających

chloramfenikol nie zawarli w ChPL informacji o potencjalnej interakcji, to należy brać pod uwagę możliwość jej wystąpienia [11].

### Gryzeofulwina

Podczas doustnego stosowania gryzeofulwiny – antybiotyku przeciwgrzybiczego, zaobserwowano nasilenie efektów działania alkoholu etylowego na organizm człowieka oraz inne objawy, takie jak tachykardia oraz zaczerwienienie skóry [20, 21]. Początkowo nie opisywano jednak poważnych interakcji takich jak DLR. Opisano przypadek pacjenta, u którego po doustnym zastosowaniu gryzeofulwiny i popiciu jej piwem wystąpiły nudności, wymioty, biegunka oraz parestezje w obrębie wszystkich kończyn [21]. Ponadto, doszło do znacznego zaczerwienienia skóry oraz obwodowej wazodylatacji, a następnie hipotensji [21]. Mimo charakterystycznych objawów wynikających z interakcji pomiędzy etanolem a gryzeofulwiną nie można mówić o DLR, gdyż gryzeofulwina nie hamuje enzymów odpowiedzialnych za metabolizm aldehydu octowego [21]. Gryzeofulwina może również powodować wzrost stężenia serotoniny w obrębie mózgu, a co za tym idzie nasilać działanie etanolu na układ serotonergiczny [22]. Mając na uwadze ten mechanizm i jednoczesny brak hamowania ALDH, podejrzewa się, że objawy interakcji pomiędzy gryzeofulwiną a etanolem wynikają z zespołu serotoninowego [22].

Mimo że gryzeofulwina jest uznawana za lek pierwszego wyboru w ogólnoustrojowym leczeniu grzybicy owłosionej skóry głowy (*tinea capitis*), występującej przede wszystkim u dzieci, to nie jest ona dostępna na rynku polskim [23]. Przebieg kliniczny interakcji wciąż może być niebezpieczny dla pacjenta, w związku z czym nie powinno się spożywać etanolu podczas terapii gryzeofulwiną [21].

### Izoniazyd

Izoniazyd jest antybiotykiem wykorzystywanym w profilaktyce i leczeniu gruźlicy. W przeszłości wielokrotnie wykazywano jego zdolność do hamowania ALDH, a co za tym idzie, możliwość powodowania DLR [24, 25]. W nowszych badaniach wykazano, że podanie izoniazydu wraz z etanolem, mimo hamowania co najmniej dwóch izoform ALDH, nie prowadzi do wzrostu aldehydu octowego [26]. Wyjaśnieniem tego zjawiska jest prawdopodobna aktywacja (przez izoniazyd) enzymu CYP2E1, uczestniczącego w eliminacji aldehydu octowego [26]. W interakcji pomiędzy etanolem i izoniazydem wydają się być istotniejsze zmiany stężeń neurotransmiterów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego

(kumulacja dopaminy oraz zmniejszenie stężenia norepinefryny) [26]. Mając na uwadze powyższe dane, wydaje się, że w interakcji pomiędzy izoniazydem a etanolem kluczowe są zmiany stężeń neuroprzekaźników w obrębie mózgu, a nie jak wcześniej twierdzono – kumulacja aldehydu octowego.

Wobec aktualnej wiedzy, interakcja pomiędzy izoniazydem a etanolem nie wynika z DLR, ale może naśladować jej przebieg w zakresie objawów klinicznych, co prawdopodobnie jest spowodowane zmianami stężeń dopaminy i norepinefryny w obrębie neuronów OUN [26]. Producent izoniazydu dostępnego na rynku polskim zawarł w ChPL ostrzeżenie przed spożywaniem etanolu podczas terapii izoniazydem [11].

### Izotretynoina

Izotretynoina, będąca pochodną witaminy A, jest powszechnie stosowanym lekiem w terapii rozległego trądziku. Ze względu na metabolizm wątrobowy izotretynoiny, jak i etanolu powszechnie odradza się jednoczesnego stosowania tych dwóch substancji [27]. Dotychczas odnotowano jeden przypadek, w którym u 23-letniego pacjenta, stosującego izotretynoinę przez 3 miesiące, po spożyciu etanolu w trakcie terapii wystąpiły objawy ostrej nietolerancji etanolu o charakterze DLR [27]. U pacjenta nie wykonano badań potwierdzających wzrostu aldehydu octowego we krwi, a ograniczona swoistość objawów nie pozwala na potwierdzenie, że u pacjenta doszło do wystąpienia DLR, jednak jest ona prawdopodobna [27]. Warto zaznaczyć, że w ChPL produktów zawierających izotretynoinę nie ma informacji o potencjalnych interakcjach z etanolem [11].

### Ketokonazol

Ketokonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym należącym do grupy imidazoli [28]. Popularnie jest wykorzystywany w terapii infekcji grzybiczych zarówno w postaci doustnej, jak i w postaci do stosowania miejscowego, np. szamponu do włosów. Obecnie jest głównie wykorzystywany do stosowania miejscowego. Opisano pojedyncze przypadki wystąpienia DLR podczas leczenia doustnego ketokonazolem po spożyciu alkoholu etylowego [13, 28, 29]. Producenci, dostępnych na polskim rynku preparatów, w charakterystyce produktu leczniczego wydali ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia DLR podczas doustnego przyjmowania ketokonazolu z jednoczesną ekspozycją na etanol [11]. W zakresie dostępnych danych ketokonazol jest jedynym obecnie stosowanym antybiotykiem z grupy azoli, który wykazuje zdolność do wchodzenia w interakcję z etanolem pod

postacią DLR [13, 28, 29]. Ze względu na przewagę miejscowego stosowania ketokonazolu istnieje niewiele badań opisujących DLR, która wystąpiła w trakcie terapii ogólnoustrojowej. Mimo to, nie zaleca się spożywania alkoholu etylowego podczas terapii ketokonazolem [28, 29].

### Metronidazol

Do początków XXI w. wskazywano na zachodzenie DLR u ludzi przyjmujących jednocześnie metronidazol i etanol, opierając się jedynie na objawach klinicznych u takich pacjentów [30]. Williams i Woodcock [30] opisali wiele przypadków, w których pacjenci po spożyciu etanolu (nawet w formie syropu), jednocześnie będąc w trakcie antybiotykoterapii metronidazolem, skarżyli się na dolegliwości obejmujące: nudności, wymioty czy bóle głowy [30]. W badaniu z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym przez Visapää i wsp. [31] na 12 mężczyznach, wykazano brak wzrostu poziomu aldehydu octowego we krwi. Co więcej żaden z uczestników nie odczuwał żadnych objawów tej interakcji (nudności, niepokoju, bólu głowy) [31]. Ponadto, w badaniach na szczurach prowadzonych przez Kalant i wsp. [32] i Tillonen i wsp. [33] nie wykazano inhibicji ALDH ani wzrostu poziomu aldehydu octowego we krwi [32, 33]. Mimo to, doniesienia Williams'a i Woodcock'a wskazują, że istnieje pewna grupa populacji generalnej, która jest podatna na interakcje metronidazolu z etanolem, jednak może ona przebiegać zgodnie z innym mechanizmem [30].

Metronidazol stosuje się do leczenia zakażenia *Clostridium difficile*, co przyczynia się do wzrostu bakterii tlenowych w jelitach. Ta zależność może powodować wzrost poziomu aldehydu octowego wewnątrz jelit po spożyciu etanolu. Jak donosi cytowany już Tillonen i wsp. [33], szczury otrzymujące zarówno metronidazol, jak i etanol miały 5-krotnie wyższy poziom aldehydu octowego wewnątrz jelit niż te otrzymujące tylko etanol. Stąd autorzy przedstawili przypuszczenie, że przyczyną objawów wskazujących na DLR może nie być hamowanie ALDH w wątrobie, ale synteza aldehydu octowego w jelitach za sprawą bakterii tlenowych [33].

W badaniu przeprowadzonym przez P. N. Karmanakos i wsp. [19] zaobserwowano u szczurów inhibicję ADH przez podany w iniekcji metronidazol, co przyczyniło się do zmniejszonego metabolizmu etanolu. Prowadzi to do utrzymywania się wyższego stężenia alkoholu etylowego we krwi, wywołując objawy upojenia alkoholowego, tj.: nudności, zawroty głowy i zamglone widzenie, co może niesłusznie sugerować wystąpienie DLR [19]. Badacze wykazali również istotny wpływ

metronidazolu na poziom serotoniny w mózgowiu [19]. Wykazano, że antybiotyk podnosi poziom 5-HT w synapsach neuronów serotonergicznym mózgowia, co wiąże się z możliwością wystąpienia objawów zespołu serotonergicznego, które pokrywają się z objawami DLR [19].

Warto także zauważyć, że metronidazol nie jest jedyną pochodną imidazolu, która może wchodzić w interakcje z etanolem [34]. Zgodnie z opisanym przypadkiem przez Guler i wsp., [34] objawy DLR wystąpiły również u pacjenta stosującego ornidazol po wypiciu 3 kieliszków wina [34]. Przeprowadzone u pacjenta badania nie wskazały na inne źródło objawów lub na niepożądane działania ornidazolu. Autorzy wspomnianej publikacji wiążą objawy pacjenta z DLR, a jednocześnie wskazują na brak możliwości zmierzenia poziomu aldehydu octowego oraz brak odnotowania ponownej interakcji u tego pacjenta [34].

Z kolei w przypadku terapii tynidazolem, z powodu chemicznego podobieństwa do metronidazolu, nie zaleca się spożywania alkoholu etylowego przez 3 dni od zakończenia leczenia, pomimo braku danych potwierdzających występowanie DLR [13].

### Trimetoprim-sulfametoksazol

Trimetoprim-sulfametoksazol (preparat złożony określany jest nazwą międzynarodową jako kotrimoksazol) jest popularnie wykorzystywanym antybiotykiem w terapii zakażeń układu moczowego, oddechowego oraz przewodu pokarmowego. Istnieją pojedyncze doniesienia wskazujące na ryzyko wystąpienia DLR podczas stosowania trimetoprimu w skojarzeniu z sulfametoksazolem (kotrimoksazol) i jednoczesnej ekspozycji na alkohol etylowy [35, 36]. W 1998 r. opisano dwóch pacjentów, u których wystąpiły objawy naśladujące przebieg DER po spożyciu piwa. Obaj pacjenci przez 3 dni przed spożyciem etanolu przyjmowali kotrimoksazol, a działania niepożądane przed spożyciem alkoholu etylowego nie występowały [35].

Struktura chemiczna sulfametoksazolu jest podobna do leków przeciwcukrzycowych będących pochodnymi sulfonilomocznika pierwszej generacji (chlorpropramidu oraz tolbutamidu), które stosowane łącznie z alkoholem etylowym, mimo braku zdolności do hamowania ALDH, mogą prowadzić do kumulacji aldehydu octowego [35]. Brakuje jednak danych wskazujących, że kotrimoksazol może powodować DLR, a opisane przypadki kliniczne należy interpretować ostrożnie. Warto podkreślić, że u jednego z opisywanych pacjentów, pierwszego dnia po spożyciu etanolu objawy DLR nie występowały [35].

Mimo pojedynczych doniesień o ryzyku wystąpienia DLR podczas terapii kotrimoksazolem, producenci dostępnych na rynku polskim preparatów zawierających trimetoprim-sulfametoksazol w ChPL nie umieścili ostrzeżenia o możliwej interakcji z alkoholem etylowym [11].

### Inne substancje

Przez wiele lat opisywano przypadki interakcji pomiędzy lekami a alkoholem etylowym, których przebieg kliniczny przypominał DER. Wśród takich leków znalazł się popularnie stosowany antagonistą receptorów beta-adrenergicznych – propranolol [37, 38]. Mimo udowodnionej inhibicji ALDH2 przez ten lek, podany z alkoholem etylowym nie powodował wzrostu poziomu aldehydu octowego we krwi [22, 38]. W odniesieniu do powyższych informacji zastosowanie propranololu przy jednoczesnej ekspozycji na etanol może powodować objawy wskazujące na wystąpienie DLR, ale mechanizm prowadzący do obserwowanych objawów jest oparty na zmianie stężeń neurotransmiterów w OUN [22].

Kolejnym lekiem, którego aktywność wiązana z występowaniem DLR jest prokarbazyna [22]. W przeciwieństwie do propranololu, gryzeofulwiny czy kotrimoksazolu, połączenie etanolu z prokarbazyną powoduje znaczny wzrost stężenia aldehydu octowego we krwi [22]. Oprócz

wzrostu stężenia aldehydu, w tym samym badaniu obserwowano wzrost stężenia norepinefryny i dopaminy w śródmózgowiu [22]. Zarówno wzrost aldehydu octowego, jak i stężenia neurotransmiterów w śródmózgowiu może powodować ostrą nietolerancję etanolu, w związku z czym nie można wykluczyć występowania DLR w trakcie stosowania prokarbazyny.

### Wykorzystanie DER w medycynie

Zarejestrowany w 1948 r. przez FDA disulfiram był pierwszym lekiem w historii zaaprobowanym do leczenia alkoholizmu na terenie Stanów Zjednoczonych [1]. Mimo upływu wielu lat od rejestracji leku, Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (*American Psychiatry Association*, APA) sugeruje rozważenie terapii alkoholizmu za pomocą disulfiramu u pacjentów: a) których celem jest osiągnięcie abstynencji, b) którzy preferują disulfiram lub nie odpowiedzieli na terapię naltreksonem lub akamprozatem, c) są świadomi ryzyka związanego ze spożyciem etanolu podczas terapii disulfiramedem, d) nie mają przeciwwskazań do jego stosowania [39]. Metaanaliza z 2014 r. zawierająca 22 badania (łącznie 2412 badanych) wykazała, że w terapii disulfiramedem kluczowe jest wytworzenie psychologicznej obawy przed objawami zatrucia związanego z przyjęciem etanolu

**Tabela 1.** Informacje na temat leków o potencjalnym ryzyku wywołania objawów reakcji disulfiramowej po ich zastosowaniu łącznie z alkoholem etylowym.

**Table 1.** Potential risk of producing disulfiram-like reaction for several drugs administered together with ethanol.

Nazwa leku	Wskazania dla leku	Informacja w ChPL o możliwej interakcji leku z etanolem
Abakawir	Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe w zakażeniach HIV.	Brak znaczenia klinicznego interakcji.
Ceftriakson	Pozaszpitalne i szpitalne zapalenie płuc, zakażenia w obrębie jamy brzusznej; zakażenia tkanek miękkich kości i stawów; bakteryjne ZOMR; IZW; OZUŚ; profilaktyka okołoooperacyjna; rzeżączka; kiła; borelioza rozsiana wczesna i późna.	Nie obserwowano.
Cefuroksym	Zapalenia dróg moczowych; odmiedniczkowe zapalenie nerek; profilaktyka okołoooperacyjna.	Brak informacji.
Cefoperazon	Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych; zakażenia dróg moczowych; zapalenie otrzewnej; zakażenia tkanek miękkich; profilaktyka okołoooperacyjna.	Możliwa interakcja, zakaz spożywania alkoholu podczas terapii.
Chloramfenikol	Ropne choroby skóry odporne na leczenie innymi antybiotykami.	Brak informacji
Gryzeofulwina	Terapia przeciwgrzybicza.	Niezarejestrowany w Polsce.
Izoniazyd	Leczenie oraz profilaktyka gruźlicy.	Wzrost ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby.
Izotretynoina	Ciężkie postaci trądziku.	Brak informacji.
Ketokonazol	Terapia przeciwgrzybicza.	Możliwe wystąpienie reakcji disulfiramowej.
Metronidazol	Eradykacja <i>H. pylori</i> ; Choroby wywołane przez pierwotniaki.	Możliwe wystąpienie reakcji disulfiramowej.
Kotrimoksazol	Niepowikłane zakażenia dróg moczowych.	Brak informacji.
Propranolol	Drżenie samoistne; zaburzenia rytmu serca; leczenie skojarzone guza chromochłonnego nadnerczy; migrena; profilaktyka krwawienia z GOPP u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i żyłkami przełyku.	Hamowanie wchłaniania leku oraz nasilenie działania hipotensyjnego.
Prokarbazyna	Terapia przeciwnowotworowa.	Niezarejestrowany w Polsce.
Tynidazol	Zakażenia bakteriami beztlenowymi; Eradykacja <i>H. pylori</i>	Możliwe nasilenie toksyczności etanolu.

POChP – przewlekła obtrudacyjna choroba płuc; ZOMR – zapalenie opon mózgowo rdzeniowych; IZW – infekcyjne zapalenie wsierdza; OZUŚ – ostre zapalenie ucha środkowego; GOPP – górny odcinek przewodu pokarmowego

[40]. Wskazuje na to potwierdzona przez badaczy hipoteza, która zakładała brak istotnej statystycznej różnicy w skuteczności pomiędzy placebo a disulfiramem w badaniach randomizowanych z podwójnie ślełą próbą [40]. Ponadto, w badaniach bez zaślepienia odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy przyjmującą disulfiram grupą badawczą a kontrolną [40].

Disulfiram uznaje się za lek bezpieczny w terapii uzależnienia od etanolu u wyselekcjonowanych zgodnie z obowiązującymi zaleceniami grup pacjentów [40]. Warto podkreślić, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badawczą i kontrolną w badaniach oceniających częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wymagających hospitalizacji [40].

### Podsumowanie

Podsumowując dostępną literaturę w zakresie DLR, występującej na skutek przyjęcia leków i spożycia alkoholu etylowego, wydaje się, że wśród innych interakcji leków z etanolem, DLR występuje względnie rzadko [13]. Mimo to, reakcja ta jest jedną z interakcji, którą należy brać pod uwagę zarówno podczas wdrażania farmakoterapii, jak również u pacjentów z objawami ostrej nietolerancji alkoholu etylowego. W przypadku leków takich jak abakawir, niektórych cefalosporyn i prokarbazyyny obserwowano zarówno objawy, jak i mechanizm charakterystyczny dla DER. Wiele substancji czynnych, niegdyś uważanych za wywołujące DLR na podstawie objawów klinicznych występujących u pacjentów w przebiegu zatrucia, charakteryzuje kilka mechanizmów interakcji, natomiast trudno określić, który z nich odpowiada za występujące u pacjenta objawy [19, 22, 26]. Na szczególną uwagę zasługują leki: chloramfenikol, gryzeofulwina, metronidazol i propranolol, które po zastosowaniu przez pacjenta łącznie z alkoholem etylowym powodują zmiany stężenia neurotransmiterów w OUN, naśladując objawy DER, np. w przebiegu zespołu serotoninowego [19, 22, 26]. Pozostałe leki, omawiane w tym artykule, po połączeniu z etanolem dają symptomy podobne jak w przypadku DER, ale mechanizm tych interakcji nie jest poznany. Ponadto, w przypadku substancji podejrzanych o ryzyko wywołania DLR, dane ograniczone są często jedynie do pojedynczych przypadków klinicznych, gdzie wnioskowanie zostało ograniczone do objawów ostrej nietolerancji etanolu, które nie są zawsze specyficzne dla DLR [22]. Na podstawie przeglądu literatury i mechanizmów interakcji z etanolem przedstawionych leków, należałoby przeanalizować, kiedy należy stosować określenie DLR, czy powinny decydować objawy czy też mechanizm, a może jedno i drugie.

Jednakże biorąc pod uwagę przedstawione informacje należy zwracać uwagę na możliwe interakcje leków z alkoholem etylowym, gdzie objawy przypominają efekt działania disulfiramu. Omówione w powyższym artykule leki zostały zaprezentowane w tabeli 1, z uwzględnieniem danych o interakcji z alkoholem etylowym w ChPL.

Pomimo ograniczeń w badaniach, informacje zaprezentowane w artykule mogą być przydatne w praktyce klinicznej. Należy jednak pamiętać, że ostateczne decyzje co do stosowania opisanych substancji czynnych należą do lekarza, a z drugiej strony zawsze należy unikać łączenia leków z alkoholem etylowym z powodu różnych i różnego typu interakcji. Warto pamiętać, że spożywanie alkoholu etylowego podczas farmakoterapii wieloma preparatami może wywierać trudne do przewidzenia efekty.

### Piśmiennictwo

1. Zindel LR, Kranzler HR. Pharmacotherapy of alcohol use disorders: seventy-five years of progress. *J Stud Alcohol Drugs Suppl* 2014; 75 Suppl 17: 79–88. Dostępny w internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4453501/>. Dostęp 16.08.2023.
2. Escrig MA, Pardo M, Aragon CM, Correa M. Anxiogenic and stress-inducing effects of peripherally administered acetaldehyde in mice: Similarities with the disulfiram-ethanol reaction. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012; 100: 404–412. doi: 10.1016/j.pbb.2011.10.002.
3. Zhu S, Dong H, Zhang J, Ren L, et al. Unexpected death due to cefuroxime-induced disulfiram-like reaction. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45: 399. doi: 10.4103/0253-7613.114991.
4. Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012; 16: 667–685. doi: 10.1016/j.cld.2012.08.002.
5. Van Wassenhove LD, Mochly-Rosen D, Weinberg KI. Aldehyde dehydrogenase 2 in aplastic anemia, Fanconi anemia and hematopoietic stem cells. *Mol Genet Metab.* 2016; 119: 28–36. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.07.004.
6. Chen C-H, Ferreira JCB, Gross ER, Mochly-Rosen D. Targeting Aldehyde Dehydrogenase 2: New Therapeutic Opportunities. *Physiol Rev.* 2014; 94: 1–34. doi: 10.1152/physrev.00017.2013.
7. Kitson TM. The disulfiram-ethanol reaction: a review. *J Stud Alcohol.* 1977; 38: 96–113. doi: 10.15288/jsa.1977.38.96.
8. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health.* 2006; 29: 245–254. Dostępny w internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6527027/>. Dostęp 16.08.2023.
9. Rungay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients* 2021; 13(9): 3173. Published 2021 Sep 11. doi: 10.3390/nu13093173.
10. Barber TJ, Marett B, Waldron S et al. Are disulfiram-like reactions associated with abacavir-containing antiretroviral regimens in clinical practice? *AIDS.* 2007; 21: 1823–1824. doi: 10.1097/QAD.0b013e328270b88d.
11. Rejestry medyczne – Rejestr Produktów Leczniczych RPL (online). Dostępny w Internecie: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>. Dostęp 22.06.2023.
12. Uri J V, Parks DB. Disulfiram-like Reaction to Certain Cephalosporins. *Ther Drug Monit.* 1983; 5: 219–224. <https://doi.org/10.1097/00007691-198306000-00013>.
13. Mergenhagen KA, Wattengel BA, Skelly MK et al. Fact versus Fiction: a Review of the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(3): e02167–19. Published 2020 Feb 21. doi: 10.1128/aac.02167-19.
14. Park GH, Kim S, Kim MS, et al. The Association Between Cephalosporin and Hypoprothrombinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019, 16(20): 3937. Published 2019 Oct 16. doi: 10.3390/ijerph16203937.
15. Kline SS, Mauro VF, Forney RB et al. Cefotetan-induced disulfiram-type reactions and hypoprothrombinemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31: 1328–1331. doi: 10.1128/AAC.31.9.1328.



16. Small SM, Bacher RS, Jost SA. Disulfiram-like Reaction Involving Ceftriaxone in a Pediatric Patient. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018; 23: 168–171. doi: 10.5863/1551-6776-23.2.168.
17. Kitson TM. The Effect of 5,5-Dithiobis(1-methyltetrazole) on Cytoplasmic Aldehyde Dehydrogenase and Its Implications for Cephalosporin-Alcohol Reactions. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986; 10: 27–32. doi: 10.1111/j.1530-0277.1986.tb05608.x.
18. Ren S, Cao Y, Zhang X et al. Cephalosporin Induced Disulfiram-Like Reaction: A Retrospective Review of 78 Cases. *Int Surg.* 2014; 99: 142–146. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00086.1.
19. Karamanakos PN, Pappas P, Boumba VA et al. Pharmaceutical Agents Known to Produce Disulfiram-Like Reaction: Effects on Hepatic Ethanol Metabolism and Brain Monoamines. *Int J Toxicol.* 2007; 26: 423–432. doi: 10.1080/10915810701583010.
20. Olson JM, Troxell T. Griseofulvin. 2023. Dostępny w internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537323/>. Dostęp 16.08.2023.
21. Fett DL, Vukov LF. An Unusual Case of Severe Griseofulvin-Alcohol Interaction. *Ann Emerg Med.* 1994; 24: 95–97. doi: 10.1016/S0196-0644(94)70167-9.
22. Karamanakos PN, Pappas P, Boumba V, Marselos M. Increased Brain Serotonin Rather Than Increased Blood Acetaldehyde as a Common Denominator Behind Alleged Disulfiram-Like Reactions. *Int J Toxicol.* 2020; 39: 248–255. doi: 10.1177/1091581820918169.
23. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, et al. Tinea capitis in children: a systematic review of management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(12): 2264–2274. doi: 10.1111/jdv.15088.
24. Vasilioi V, Malamas M, Marselos M. The Mechanism of Alcohol Intolerance Produced by Various Therapeutic Agents. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 2009; 58: 305–310. doi: 10.1111/j.1600-0773.1986.tb00114.x.
25. Baciewicz AM, Self TH. Isoniazid Interactions. *South Med J.* 1985; 78: 714–718. doi: 10.1097/00007611-198506000-00025.
26. Karamanakos PN, Pappas P, Boumba V et al. The Alcohol Intolerance Produced by Isoniazid Is Not Due to a Disulfiram-Like Reaction Despite Aldehyde Dehydrogenase Inhibition. *Pharmacology* 2016; 98: 267–271. doi: 10.1159/000448759.
27. Bigby M, Stern RS. Adverse reactions to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 18: 543–552. doi: 10.1016/S0190-9622(88)70078-X.
28. Van Tyle JH. Ketoconazole. Mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use. *Pharmacotherapy.* 1984; 4(6): 343–373. doi: 10.1002/j.1875-9114.1984.tb03398.x.
29. Katz HI, Gupta AK. Oral antifungal drug interactions. *Dermatol Clin.* 1997; 15: 535–544. doi: 10.1016/S0733-8635(05)70460-5.
30. Williams CS, Woodcock KR. Do Ethanol and Metronidazole Interact to Produce a Disulfiram-Like Reaction? *Ann Pharmacother.* 2000; 34: 255–257. doi: 10.1345/aph.19118.
31. Visapää J-P, Tillonen JS, Kaihovaara PS, Salaspuro MP. Lack of Disulfiram-Like Reaction with Metronidazole and Ethanol. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 971–974. doi: 10.1345/aph.1A066.
32. Kalant H, LeBlanc AE, Guttman M, Khanna JM. Metabolic and Pharmacologic Interaction of Ethanol and Metronidazole in the Rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 1972; 50: 476–484. doi: 10.1139/y72-073.
33. Tillonen J, Väkeväinen S, Salaspuro V et al. Metronidazole increases intracolonic but not peripheral blood acetaldehyde in chronic ethanol-treated rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000; 24: 570–575.
34. Sharma V, Sharma A, Kumar V, Aggarwal S. Disulfiram-like reaction with ornidazole. *J Postgrad Med.* 2009; 55: 292. doi: 10.4103/0022-3859.58940.
35. Heelon MW, White M. Disulfiram-cotrimoxazole reaction. *Pharmacotherapy.* 1998; 18: 869–870. Dostępny w internecie: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9692665/>. Dostęp 16.08.2023.
36. Alonzo MM, Lewis TV, Miller JL. Disulfiram-like Reaction With Metronidazole: An Unsuspected Culprit. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019; 24(5): 445–449. doi: 10.5863/1551-6776-24.5.445.
37. Guivernau M, Quintanilla M, Tampier L. Investigations on the ethanol-induced flushing reaction: effects of propranolol and dipyrindamole on acetaldehyde and prostacyclin metabolism. *Toxicology* 1994; 90: 1–9. doi: 10.1016/0300-483X(94)90200-3.
38. Julian R, Duncan S. The inhibition of alcohol and aldehyde dehydrogenases by propranolol. *Mol Pharmacol.* 1973; 9: 191–198. Dostępny w internecie: <https://molpharm.aspetjournals.org/content/9/2/191>. Dostęp 16.08.2023.
39. Reus V, Fochtmann LJ, Bukstein O et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. In: The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. American Psychiatric Association Publishing; 2018. doi: 10.5555/appi.books.9781615371969.alcohol00pre n.d.
40. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin H-J. Disulfiram Efficacy in the Treatment of Alcohol Dependence: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014; 9:e87366. doi: 10.1371/journal.pone.0087366.