

Д-р Мария Пишмишева<sup>1</sup>, г-р Николай Андреев<sup>2</sup>,г-р Тодор Тотев<sup>1</sup>, Гергана Даракчиева<sup>3</sup>,гоц. Николай Ватев<sup>4</sup><sup>1</sup>Инфекционно отделение, МБАЛ – Пазарджик<sup>2</sup>Кардиологично отделение, МБАЛ – Пазарджик<sup>3</sup>Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София<sup>4</sup>Катедра по епидемиология и МБС, Медицински университет, Пловдив

# Антибиотик-индуцирана дисулфирам-подобна реакция. Клиничен случай

## Резюме

В статията са представени данни за дисулфирам-алкохол-реакцията (DAR) и за подобни на DAR реакции, които възникват при прием на алкохол и някои медикаменти – антибиотици, антиаритмици и други.

Тези реакции са познати като дисулфирам-подобен синдром (Disulfiram-like-syndrome – DLS). Разгледани са и два клинични случая – собствен опит, с DLS, възникнали след едновременна употреба на антибиотици и алкохол.

**Ключови думи:** дисулфирам, алкохол, антибиотик

## Antibiotic-Induced Disulfiram – Like Reaction, Case report

Maria Pishmisheva<sup>1</sup>, Nikolay Andreev<sup>2</sup>, Todor Totev<sup>1</sup>, Gergana Darakchieva<sup>3</sup>, Nikolay Vatev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Infection Diseases, General Hospital, Pazardzhik

<sup>2</sup>Department of Cardiology, General Hospital, Pazardzhik

<sup>3</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

<sup>4</sup>Department of Epidemiology, Medical University of Plovdiv  
Abstract

Disulfiram like reaction is a condition which arises when alcohol is administered concomitant with the other drugs like antibiotics. The aim of this study is to describe a disulfiram-like reaction by cefoperazon administration and alcohol consumption.

**Key words:** disulfiram, alcohol, antibiotic

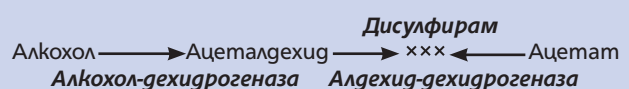
## Въведение

Disulfiram (Tetraethylthiuram sulfate) е открит през 1948 г. и се използва за лечение на алкохолизъм от 1951 г.<sup>1,5,7</sup> Той не влияе пряко върху алкохолната зависимост, а индиректно – чрез предизвикване на неприятни симптоми при едновременното му приемане с алкохол. Тази реакция е известна като дисулфирам-алкохол-реакция (DAR)<sup>1-3, 5, 7</sup>. Симптомите са толкова неприятни, че желанието да се избягват води до отвлечение и отказ от алкохола у зависимия.

Дисулфирамът е необратим инхибитор на алдехид-дехидрогеназата – ензим, отговорен за метаболизирането на ацеталдехида до ацетат<sup>5, 7</sup>. По такъв начин ензимната инсуфициенция води до натрупване на неразградения ацеталдехид в голямо количество в кръвта,

клиничната проява на което е известна като дисулфирам-алкохол-реакция (фиг. 1).

Дисулфирамът инхибира действието на много междъдържащи ензими. Освен алдехид-дехидрогеназата и β-допамин-хидроксилазата дисулфирамът блокира действието и на холинестеразата, карбоксилестеразата<sup>5, 7</sup>, а също така и допамин-β-хидроксилазата – ензим, участващ в синтеза на норадреналин, в резултат на което се понижава нивото на норадреналина в кръвта.



Фиг. 1. Действие на дисулфирам

По такъв начин пряката вазодилатация и изпразването на ендогенните катехоламини водят до възникването на кардио-васкуларен колапс.

Клиничните ефекти на DAR варират в широки граници и се изразяват във внезапно възникнала отпадналост и слабост, зачервяване на лицето и шията, пулсиращо главоболие, ангиоедем, гадене, повръщане, изпотяване, жажда, болка в гърдите, тахикардия.

При тежки реакции освен изброените симптоми се наблюдава още затруднено дишане, хипервентилация, хипотония, световъртеж, синкоп, шок, количествени промени в съзнанието до кома. При такива тежки реакции и неадекватна терапия може да се стигне до потискане на дишането, тежки аритмии, инфаркт на миокарда, остра застойна сърдечна недостатъчност, конвулсии и смърт<sup>1-4</sup>.

Симптомите са най-изразени 1 час след приема на алкохол, а в следващите часове в повечето случаи състоянието постепенно се подобрява.

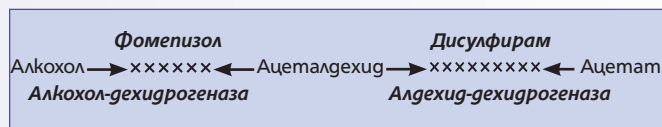
Компетентните органи съобщават за реакции, подобни на DAR, които възникват при прием на алкохол и някои медикаменти – антибиотици, антиаритмици и други. Такива реакции са познати като дисулфирам-подобен синдром (реакция) (Disulfiram-like-syndrome, DLS). От антибиотиците специално внимание се обръща на метронидазол, някои антимиотици (гризеофулвин), както и антибиотици от различни групи – цефалоспорици (цефоперазон, цефотетам, моксалактам), макролиди и други. Подобна реакция се наблюдава и при комбинация между антибиотици (напр. цефутоксим) и бизпролол фумарат, принивил, фосиноприл содиум, аспирин и др.<sup>5</sup> Утежняващи фактори за възникване на такава реакция са високото кръвно налягане и захарен диабет тип 2.

Най-често DLS преминава за няколко часа, подобно на DAR, но при тежки форми може да се развие шоково състояние, което налага грижи в интензивни отделения.

DLS преминава в голям процент от случаите само с патогенетично лечение, което включва инфузии на глюкозни и солеви разтвори, кортикостероиди, антихистаминови препарати и симптоматични средства. При тежките реакции се прилага и лечение с фомепизол (Fomepizol).

Фомепизол е конкурентен инхибитор на ензима алкохол-дехидрогеназа. По този начин медикаментът блокира метаболизирането на алкохола до ацеталдехид и се намалява образуването на последния, а това води до блокиране на възникналата дисулфирам-алкохол-реакция (фиг. 2).

Фомепизол е антидот, който се използва при отравяния с етилен-гликол, метанол. Началната препоръчителна доза е 15 mg/kg, последвана от 4 приема по 10 mg/kg през 12 часа. По наблюдение на френски автори и доза 7 mg/kg е ефективна при лечението на тежки форми на DAR<sup>4</sup>.



Фиг. 2. Действие на фомепизол и дисулфирам

Целта на настоящото съобщение е да представим два случая на дисулфирам-подобен синдром (DLS) – собствен опит, които завършиха благополучно за болните.

### Клиничен случай 1

Касае се за пациент на 39 години, който от няколко дни лекува „вирусна инфекция“ с азитромицин. На третия ден, след започване на антимиотичното лечение, състоянието му било подобро и той консумира 50 mL домашно приготвен алкохол (ракия). Двадесет минути по-късно болният е бил с внезапна слабост до невъзможност да стане от стола, зачервяване на лицето, обилно изпотяване, сърцебиене, чувство за задух, тремор. Повърнал два пъти. Измерената в този момент температура е била 38°C.

При прегледа в Спешно отделение се установи тахикардия 108 уд./мин. и хипотония 90/50 mmHg. Пациентът беше изпотен и зачервен, а лицето беше и подпухнало. При направените изследвания не се установиха отклонения, а след вливане на 1000 mL физиологичен серум състоянието се стабилизира и пациентът беше изписан. На следващия ден, както и в продължение на 10 дни, не се установиха отклонения в соматичния и неврологичния статус, а и той беше без оплаквания. Месец по-късно по време на лечение със същия антибиотик и 50 mL концентрат са се развили същите симптоми, които са били по-краткотрайни и са преминали без медицинска намеса – данни, получени от пациента.

### Клиничен случай 2

Касае се за мъж на 58 г., ИЗ 19374 с температура, кашлица, отпадналост и божежи в ясна гърдна половина. При преглед в амбулаторни условия са установени клинични данни за десностранна пневмония и е започнато лечение с Levofloxacin, към който е прибавен Amikacin. Поради неповлияване на състоянието и рентгенови данни за двустранна бронхоневмония, се започна лечение с Cefoperazone (Medocel) – два пъти по 1.0 g интравенозно – за период от 7 дни, витамини, симптоматични средства. В резултат на провежданата терапия се овладя фебрилитетът, кашлицата намаля, а обективно се установи редуциране на белодробната находка. Пациентът се изписа в добро състояние – стабилен хемодинамично и с подобрен белодробен статус, но няколко часа по-късно (вечерта) е докаран в спешно отделение в увредено състояние – много уплашен, с

чувство за задух, сърцебиене и изразена слабост, с постоянни позиви за повръщане. Обективно се установи, че болният е контактен и адекватен, с тремор, трудно изговаряше гумите, със сух, обложен и оточен език, силно зачервено и оточно лице и горна част на торса, обилно изпотен. Белогробен статус – тахипнея 28/мин., везикуларно дишане – двустранно, с удължен експириум и гребни влажни хрипове двустранно базално. Електрокардиограмата показва синусова тахикардия 128 уд./мин., единични камерни екстрасистоли. Кръвно налягане – хипотония 70/50 mmHg. От събраната анамнеза се установи, че симптомите са се появили внезапно, 20 минути след като болният е консумирал 50 mL концентрат.

Тъй като се установиха високи стойности на тропонина – 10.8 ng/mL, болният беше хоспитализиран в кардиологично отделение за наблюдение и мониториране. Започна се инфузия с глюкозни и солеви разтвори, урбазон по схема с първоначална доза 2 mg/kg тегло, антихистаминови и калциеви препарати. Състоянието след 2 часа беше подобро – пациентът беше спокоен, без изпотяване, с еуритмична сърдечна дейност, нормално кръвно налягане и без белогробна находка. Електрокардиограмата, проследена в динамика, не даде патологични отклонения. Ехокардиографията показва хипертрофия на лявата камера (пациентът е с хипертонична болест на сърцето), а 12 часа след първото изследване на тропонина последният е в нормални стойности и болният беше изписан. При проследяването в следващите дни не се установиха патологични отклонения в соматичния статус и електрокардиограмата.

## Обсъждане

Причината за възникване на дисулфирам-подобна реакция е, че някои антибиотици (цефоперазон) съдържат N-метилтиотетразолова странична верига, която може да инхибира алдехид-дехидрогеназата подобно на дисулфирама. По такъв начин в организма се натрупва ацеталдехид, като нивото му в кръвта се повишава 5–10 пъти в сравнение с нивото му при естествения

метаболизъм на алкохола. Високата ацеталдехидна концентрация действа като мощен вазодилататорен компонент и е отговорна за възникналите неприятни субективни усещания. Ходът на дисулфирам-подобната реакция корелира с концентрацията на ацеталдехид в кръвта. Натрупаното количество ацеталдехид води до тъканна хипоксия с последваща лактатна ацидоза и миокардна дисфункция. Независимо че ацеталдехидът е изключително нестабилно съединение, той е кардио-, хепатотоксичен и има аритмогенен ефект<sup>1-3, 5, 7</sup>.

Често пациенти в шок попадат в интензивни отделения, но не винаги етиологията на шока се изяснява и такива болни се изписват с различни диагнози – септичен, анафилактичен, кардиогенен шок. Дисулфирам-подобната реакция (Disulfiram-like reaction, DLR) може да имитира всеки един от тях.

Представените случаи подчертават нуждата в диференциалната диагноза на шока да се включат и „Лекарствени взаимодействия“, за да се избегнат ненужните инвазивни процедури и терапии, които изискват голям финансов ресурс.

Честотата на развитие на подобна реакция не е известна по различни причини – непознаване на клиничните ѝ прояви и поставяне на погрешни диагнози, по-леките клинични форми не стигат до лекар и не могат да се диагностицират, а не на последно място малко лечебни заведения разполагат с възможности да определят нивото на ацеталдехид в кръвта.

В литературата се съобщават и случаи за развитие на симптоми, наподобяващи DLS у хора, лекуващи алкохолна зависимост, които работят с разтворители или други химични вещества, съдържащи алкохол<sup>1</sup>. В същото време компетентните органи предупреждават да не се използва алкохол в хранителни продукти, дерматологични средства и медикаменти, което би било рисково за развитие на такава реакция.

Затова ефектите, които могат да предизвикат медикаментите – самостоятелно или в комбинация с храна, напитки, трябва да се познават с оглед адекватна медицинска намеса.

## Литература

- Ehrlich R.I., D.C. Woolf and D. A. Kibel – Disulfiram reaction in an artist exposed to solvents. *Occupational medicine*. 2012;62:64-66.
- Escrig MA, Pardo M., Aragon CM, Correa M. Anoxigenic and stress-inducing effects of peripherally administered acetaldehyde in mice: similarities with the disulfiram-ethanol reaction. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;100:404-12.
- Hongmei Dong, Ji Zhang et al., Unexpected death due to cefuroxime-induced disulfiram-like reaction. *Indian J Pharmacol*. 2013, Jul-Aug;45(4): 399-400.
- Margaret Sande et al. – Fomepizole for severe disulfiram-ethanol reaction. *American Journal of Emergency Medicine*. 2012;30:262e.3-262.e5.
- Soghoian S, Wiener SW, Diaz-Alcala JE. Disulfiram Toxicity. *Medscape Reference: Drug, Diseases and Procedures*. Updated 29 April 2011 – <http://emedicine.medscape.com/article/814525-overview> / 16 August 2011, date last accessed/.
- Schroeder Jason P, Debra A Cooper, Jesse R Schank et al. Disulfiram attenuates drug-primed reinstatement of cocaine seeking via inhibition of dopamine-β hydroxylase. *Neuropsychopharmacology*. 2010;2440-2449.
- Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of century later. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(3):290-302.