



## **SKÚSENOSTI S METRONIDAZOLOM V LIEČBE ALKOHOLIZMU**

T. MIŠŠÍK, Š. BOHONOVÁ

Chronický alkoholizmus je terapeutický problém na celom svete. Liečebné metodiky, indikácie sa rozchádzajú podľa autorov, alebo sa mechanicky prevádzajú v rámci nihilistických predsudkov stereotypne, neveriac v liečebný efekt. Takýto postoj by nebol užitočný hlavne pre pacienta. Preto veľmi radi prijímame všetky novosti v liečbe, všetky novinky, ktoré sľubujú spestrenie palety liekov, či liečebných metód. Najviac sú zabehané metodiky psychoterapeutické, reedukačné spojené s pracovnou terapiou, pričom sa snažíme averzívnu terapiu väčšinou pomocou Apomorfínu vypestovať zvrát v postoji k alkoholu. Nový postoj sa snažíme fixovať a udržiavať dlhodobým podávaním Disulfiramu. Pri tejto liečbe je treba nastaviť pacienta na budúcu abstinenciu, lebo pri prvom pokuse o mierne pitie sa všetky pred-savzatia zrúti a končí to recidívou. Nastavenie abstinencie nie je cieľ, ale základný požiadavok, prostriedok a podmienka liečenia (Kardos). Tento základný požiadavok je často odrádzajúcim momentom zo strany pacienta a vyžaduje náročný psychoterapeutický postup, veľa času pre pacienta aj lekára, aby mohol liečbu zahájiť.

Preto nás potešilo, keď sa objavili „temperanciá“, ktorých liečebný cieľ je menej náročný a sleduje docielenie relatívnej a čiastočnej intolerancie. Tieto lieky majú nastaviť organizmus na nižšiu toleranciu na alkohol a tak majú

## T. MIŠŠÍK, Š. BOHONOVÁ / SKÚSENOSTI S METRONIDAZOLOM V LIEČBE ALKOHOLIZMU

znemožniť väčšiu konzumáciu alkoholu. Ďalšia výhoda by tu mala byť v tom, že väčšie konzumovanie alkoholu nie je životu nebezpečné, ako u Disulfiram, lebo vyvolá nevoľnosť a zvracanie, čím sa príslušné množstvo alkoholu dostane von z organizmu. Tieto vábivé výhody podnietili zvedavosť odborníkov. Kanadskí alkohológovia používali calcium carbamidcitrát, ďalej Loder referuje o výsledkoch s calcium cyanamidom (carbimid), kde nielen že „temperuje“ preparát pacientov, ale po požití alkoholu za 2 – 5 minút sa dostavia kardiovaskulárne symptómy, prekrvenie tváre, sčervenanie konjunktív a palpitácie. U starších pacientov pozorovali anginózne bolesti a bolesti hlavy.

K tejto skupine liekov môžeme priradiť niektoré antibiotiká a chemoterapeutiká ako je INH, Cykloserín, Metronidazol, ktoré preparáty sú tiež schopné produkovať nepríjemné pocity podobné alkohol-disulfiramovej reakcii. Z uvedenej skupiny liekov sme venovali pozornosť Metronidazolu.

Metronidazol (:1-/2-hydroxietyl-/2-metil-5-nitrimidazol) je chemicky podobný azomycinu a je synteticky vyrábaný. Syntetizovaný bol Jacob, Grisan a Regnierom a popísaný Duralom pri liečbe trichomoniázy. U nás je tiež roky ordinovaný ako terapeutikum proti infekcii trichomonas v gynekológii a urológii.

Náhodne bol objavený pri tejto liečbe vedľajší efekt, že sa pri ňom horšie znáša alkohol. Matky, ktoré užívali metronidazol a pili pivo „aby mali viac mlieka“ popisovali pocity pripomínajúce Disulfiram-alkoholovú reakciu. O vysvetlenie tohto efektu sa pokúsil Mantei, podľa ktorého metronidazol ako dehydrogenáz-inhibitor nevplýva len na metabolizmus enzýmov intracelulárne u trichomonáz, ale hatí aj alkohol-dehydrogenázu a preto sa objavujú nepríjemné pocity hore popísané (Kardos). Linton, Lehmann a ďalší popisovali svoje skúsenosti s metronidazolom, ktorá liečba sa rozšírila na celom svete.

Taylor po trojročnej štúdií vedľajších efektov u pacientov s endokrinnými, metabolickými a autoimunnými chorobami popísal svoje skúsenosti s alkoholikmi, kde pozorovali zmenené fyzikálne a emočné reakcie na alkohol, pozoroval disulfiramovú reakciu so zvracaním po alkohole, pokles krvného tlaku, zníženie tolerancie na alkohol, zmeny CNS v zmysle zmien v postoji k alkoholu, dokonca až averziu na alkohol. Uvádza, že u pacientov, kde bol hypothyreoidizmus s poruchou adrenergických funkcií, alebo kde boli poruchy pečene, pozorovali silné vedľajšie efekty.

Lehman a spolupracovníci referujú o slabých reakciách metronidazolu s alkoholom, tiež popisujú obyčajne stúpnutie krvného tlaku, niekedy po-

## T. MIŠŠÍK, Š. BOHONOVÁ / SKÚSENOSTI S METRONIDAZOLOM V LIEČBE ALKOHOLIZMU

kles, alebo sa TK aj nemení. Pulz niekedy stúpa, zvracanie je zriedkavé, častejšie sú bolesti hlavy, pocit tepla v hlave, začervenanie, horká príchuť v ústach, žalúdočné obtiaže. Zvlášť vyzdvihujú ten efekt, že u pacientov, kde vzniká pocit opilosti po menších dávkach, zdržia sa ďalšieho pitia v pomere 20 : 18. Po dlhšom používaní metronidazolu sa tento averzívny účinok stupňuje. Má sa tu objaviť „loss of desire for alcohol“ – strata túžby po alkohole. Zaujímavé je vysvetlenie Lehmana a jeho spolupracovníkov, ktorí predpokladajú, že metronidazol, nakoľko je chemicky tiež alkohol, môže viazať bunčné receptory u dependentných alkoholikov, teda prevedie vlastne „štrukturálnu blokádu“ v zmysle morphin nalorphin antagonizmu, a tým ruší alkoholovú dependenciu. Podľa tohto názoru by tu dochádzalo priamo k liečebnému efektu u takého typu alkoholikov, kde je fyzická väzba na alkohol, kým u návykových alkoholikov by k uvedenej biologickej reakcii nedošlo. Iste by tieto názory vyžadovali výskum.

Kardos a Szabados referujú o svojich skúsenostiach, kde po detoxikačnej príprave pacientov, náraze vitamínov a Heminevrínu, prípadne strofantinovej kúre a antiasthmatických podávali denne 2 x 1 tbl (500 mg pro die Klionu – t.j. Metronidazolu) po jeden týždeň. Po 7 – 8 dňoch prvá reakcia s alkoholom. Potom podávali 1 x 1 tbl po ďalší týždeň a nasledovala druhá alkoholová reakcia. Podávali 2 dcl vína, alebo 3 dcl piva. Reakcie prevádzali v skupinách, aby využili aj interpersonálne reakcie. Nepozorovali rozdiel v reakciách medzi skupinou, ktorá dostávala 2 x 1 tbl, a 1 x 1 tbl. Došli k záveru, že 1 tbl denne je dostatočná ako udržiavajúca dávka.

Po týchto informáciách sme pokusne zaviedli aj na našom oddelení metronidazolovú liečbu a chceli sme preveriť popísané pozorovania. Vybrali sme pacientov, u ktorých bola averzívna liečba, alebo Disulfiramová liečba kontraindikovaná z nejakých dôvodov. Od septembra 1968 sme doposiaľ preliečili 34 pacientov. Z tejto skupiny 10 pacientov s priemerným vekom 41 rokov (najmladší 34, najstarší 66) po prípravnej detoxikačnej liečbe, ku ktorej patrila saturácia vitamínom B1, B6, B12, glukóza i. v., ľahké sedatíva, nasadili sme 2 tbl Metronidazolu v oplátke a denne sme podávali alkoholické nápoje a to víno 1,5 dcl, a v jednom prípade 40 ccm rumu po dobu 7 – 20 dní. Po reakcii sa sledoval pulz, TK a chovanie. Po tejto dobe sme podávali 1 tbl Metronidazolu denne a pacient bol prepustený do ambulantnej liečby. Dvomi kontrolnými pacientmi sme podávali v tej istej dobe a skupine v oplátke Na-hydrocarbonicum a tiež 1,5 dcl vína.

U skupiny metronidazolej pulz bol ovplyvnený len mierne nezávisle na znížení či zvýšení pulzu v 75 %, zvyšok nereagoval zmeneným pulzom. Kon-

## T. MIŠŠÍK, Š. BOHONOVÁ / SKÚSENOSTI S METRONIDAZOLOM V LIEČBE ALKOHOLIZMU

trolná skupina taktiež nereagovala. Krvný tlak po reakciách mierne stúpol, ako systolický tak aj diastolický a po 5 – 10 minútach sa upravil. Ojedinelé došlo k poklesu TK na krátku dobu. Nebol podstatný rozdiel od kontrolnej skupiny. Pacienti udávali pri reakcii pocit tepla v hlave, slabé brnenie v hlave, zčervenanie v tvári, hučanie v hlave, nauzeu až zvracanie. Niektorí popisovali ospalosť, až pocit opilsti. Tam, kde sa dlhšie podával metronidazol, častejšie sú údaje malátnosti, pocitu opilsti a ojedinelé sa objavila aj nechúť k pitiu, nechutilo víno. Jeden z pacientov mal od začiatku intenzívne nepríjemné pocity po vypití vína, bolesti žalúdka, často zvracal a vyslovene cítil odpor k pitiu. Dodnes abstínuje. Kontrolní pacienti v skupine reagovali celkom obdobne ako pacienti s metronidazolom. Tiež udávali malátnosť, navyše tlak na žalúdok, grganie, bolesti hlavy, ospalosť. Efekt nezostal naddho a museli sme u pacientov prejsť na Disulfiramovú liečbu. Pacienti berú naďalej ambulantne denne 1 tbl metronidazolu a z nich 70 % zatiaľ abstínuje. Naše pozorovania sa nijak zvlášť neodlišujú od pozorovaní Lehmana. Reakcia alkoholu s metronidazolom po krátkodobom používaní je slabá, nemôže sa zrovnávať s reakciou Disulfiramu aj keď sú príznaky podobné. V našej skupine sme nemohli vylúčiť ani placebo efekt, ktorý bol evidentný aj na pacientoch používajúcich Na-hydrocarbonicum. Predsa pri opakovaní reakcií bola mierna nevoľnosť zreteľne v súvislosti s použitím metronidazolu a alkoholu, efekt, ktorý u kontrolnej skupiny neskôr prestal. Časté sú reakcie veľmi slabé alebo žiadne a tak liečba v zmysle alkohol-metronidazolovej reakcie typu averzívneho neprichádza do úvahy, len snád individuálne.

Preto sme vytvorili ďalšiu skupinu, kde sme podávali Metronidazol bez reakcie a po týždni saturovania organizmu liekom sme podali pacientom, u ktorých sme poznali toleranciu na alkohol, tolko piť, kolko si priali. Iste sme neočakávali zníženie tolerancie u všetkých pacientov, ale podľa spomínanej hypotézy o štrukturálnej blokáde bunčných receptorov dependentných alkoholikov metronidazolom ako alkoholom sme boli zvedaví na výsledky. Pokus sme previedli s 10 pacientmi. Výsledok bol globálne nepriaznivý. Už veľká príležitosť k vystatovaniu sa v kolektíve „kolko znesiem“ iste ovplyvnila pokus. Pitie bez hraníc bolo vábivé. Musíme sa priznať, že z celej skupiny len jeden pacient mal nepríjemné pocity po vypití pol litra piva a odmietol pre nevoľnosť ďalej piť. Ostatní sa dožadovali vždy viac pitia a museli sme pokus prerušiť s nezdarom. Aj tak sme mali komplikáciu, že jeden z pacientov opustil nemocnicu a za 4 dni bol dovezený taxíkom členom rodiny, celé 4 dni pil.

V súčasnej dobe skúšame dlhodobé ovplyvňovanie tolerancie u 9 pacien-

## T. MIŠŠÍK, Š. BOHONOVÁ / SKÚSENOSTI S METRONIDAZOLOM V LIEČBE ALKOHOLIZMU

tov, ktorí berú Metronidazol dlhodobe a u 5 pacientov podávame Disulfiram v bežných dávkach a pritom aj metronidazol denne dlhodobe.

Malý počet preliečených nás neopravňuje k záverom. Taktiež liečebný odstup je krátky na vyhodnotenie výsledkov. Predsa si dovoľujeme vyzdvihnúť význam tejto metodiky v liečbe už aj preto, že pri doterajších aktívnych odvykacích kúrach máme zatiaľ veľmi slabé výsledky a tak sme povinní hľadať ďalšie možnosti. Najviac odstrašuje pacientov perspektíva trvalej abstinencie. Preto často odmietajú liečbu a po liečení pri prvej recidíve sa zúfale vrhajú na pitie ešte viac a viac. Potvrdzujú to manželky pacientov, ktoré sa dožadujú liekov, aby ich aj proti vôli pacientov im mohli dávať v polievke alebo v káve, lebo už o abstinencii a liečbe nechcú nič počuť. My samozrejme Disulfiram doporučiť nemôžeme, ale ukazuje sa tu možnosť dlhodobého podávania Metronidazolu ako lieku neškodného, kde pri požití alkoholu nedôjde k uduseniu, ale predsa sa dostavia pocity nedovoľujúce „také množstvo“ piť, ako predtým. Je tu snáď aj nádej na zníženie tolerancie a tak pacient či chce, či nechce musí len mierne piť. Takéto sú praktické pozorovania aj ďalších autorov.

Ak sa potvrdí priamy vplyv metronidazolu u dependentných alkoholikov na bunčné receptory vyvolávajúce túžbu po pití v zmysle nejakej štruktúrnej blokády, dostali by sme sa k preparátu dávno očakávanému, kde by sme vplývali priamo na biologickú základňu patoplastického činiteľa. Je to predstava príliš redukcionistická, ale bez preverovania ju nemôžeme vynechať z eventualít. Preto sa pokúsime v ďalšom vyberať práve tento typ alkoholikov pre indikáciu na liečbu Metronidazolom a vo väčšej skupine a po dlhšiu dobu ju budeme sledovať.

Kritické správy tejto liečby tiež registrujeme a berieme v úvahu. Už teraz potvrdzujeme, že Metronidazol nemožno podávať tak ako Disulfiram v zmysle averzívnej liečby pre jeho slabý efekt. Napokon si dovoľujeme znovu zdôrazniť, že napriek tej tendencii, ktorá sa v referáte ukazuje, že hľadáme enzymotropicky účinkujúce a alkoholovú intoleranciu vyvolávajúce chemoterapeutikum, vyzdvihujeme nutnosť stálej komplexnej liečby alkoholizmu, do ktorej radíme popri medikamentóznej liečbe najmä psychoterapiu, režimovú liečbu a terapiu rodiny a celého okolia pacienta v zmysle „community psychiatry“.

## T. MIŠŠÍK, Š. BOHONOVÁ / SKÚSENOSTI S METRONIDAZOLOM V LIEČBE ALKOHOLIZMU

### *Súhrn*

Nedostatočná paleta liekov pri liečbe alkoholizmu vyžaduje zameranie pozornosti na „temperancii“ aj u nás. Autori previedli sondáž účinnosti Metronidazolu v tejto oblasti. Súhlasne s Lehmanom popisujú na vzorku pacientov slabé zmeny pulzu a tlaku, ďalej nauzeu, bolesti hlavy, začervenanie po použití Metronidazolu a alkoholu. Reakcie sú však nepatrné v porovnaní s efektom pri reakcii Disulfiram-alkoholovej. Averzívna liečba s Metronidazolom je len ojedinelé účinná. Metronidazol ako alkohol po chemickej stránke by mohol viazať bunčné receptory u dependentných alkoholikov v zmysle „štruktúrnej blokády“ a tým rušiť alkoholovú závislosť. Sonda v tomto smere dáva predpoklady pre možnosť zníženia tolerancie, ale pre malý počet sledovaných a krátku dobu vyžaduje dôkladné experimentálne preverenie. Autori si nedovoľujú nárokovať závery pre malý počet sledovaných, ale upozorňujú na možnosť používania temperancii, aby mohli byť rozšírené skúsenosti alkoholológov na Slovensku v tomto smere.

*Citácia pôvodného zdroja:* Miššík, T. – Bohonová, Š.: Skúsenosti s metronidazolom v liečbe alkoholizmu. Protialkohol Obz, 4, 1969, 4, s. 100 – 103

### *Komentár člena redakčnej rady*

Reprint pôvodnej práce z roku 1969 (v pôvodnom znení) dokumentuje (vyše 60-ročnú) adiktologickú históriu tohto liečiva, ktorého mechanizmus pôsobenia i účinnosť boli isté obdobie neisté. Metronidazol patrí podľa ATC klasifikácie medzi chemoterapeutiká, antibiotiká a antiparazitiká. Mechanizmus klinicky relevantného (antiadiktívneho) účinku spočíva v inhibícii aldehyd-dehydrogenázy (ALDH), ktorej klinickým korelátom je možné navodenie „antabusovej reakcie“ (Gupta a kol., 1970).

Schválenou indikáciou metronidazolu v SR je liečba infekcií rôzneho pôvodu; absolútne kontraindikácie metronidazolu nie sú známe. Existujú údaje o účinnosti perorálneho metronidazolu v off-label liečbe alkoholovej závislosti, kde na senzitivizujúcom podmienovacom princípe pri systematickom dávkovaní približne 500 mg denne pomáha zvyšovať počet dní v abstinencii a predchádzať recidívam (Tyndel a kol., 1969; Lysloff, 1972). Metronidazolom navodená antabusová reakcia po požití alkoholu je menej výrazná ako pri disulfirame a obvykle zahŕňa príznaky ako začervenanie tváre, nau-

## T. MIŠŠÍK, Š. BOHONOVÁ / SKÚSENOSTI S METRONIDAZOLOM V LIEČBE ALKOHOLIZMU

zea a tachykardia. Klinická účinnosť metronidazolu v liečbe závislosti je tiež nižšia ako pri disulfirame (Gelder a Edwards, 1968), aj niektorí autori zo súčasnosti ju spochybňujú (Fjeld a Raknes, 2014). V citovanej práci Miššika a Bohonovej (1969) bola jedným z metodologických problémov malá veľkosť súboru pacientov (12, 10 a 9 pacientov), treba však poznamenať, že napriek týmto nepresvedčivým počiatočným výsledkom si metronidazol našiel svoje (hoci nevelké) miesto v liečbe závislosti od alkoholu. Jeho pozícia o niečo zosilnela po deregistácii disulfiram (Smetánka a Ondrejka, 2012), stále je však off-label liečbou. Použitiu metronidazolu má predchádzať informovanie pacienta o nutnosti alkoholovej abstinencie, dávkovaní a nežiaducich účinkoch, vrátane objasnenia antabusovej reakcie. Tak ako aj pri iných látkových závislostiach, senzitivizujúce podmieňovanie metronidazolom pri liečbe závislosti od alkoholu má význam iba v spojitosti s inými terapeutickými modalitami, najmä psychoterapiou.

Biologický polčas metronidazolu je 6 – 8 hodín. Metronidazol sa prednostne metabolizuje v pečeni; spolu s metabolitmi sa vylučuje močom (cca 80 %) a stolicou (cca 20 %) (Pearce a kol., 2013; Rajnarayana a kol., 2004). Synergicky pôsobí s disulfiramom, čo môže viesť k toxicite resp. ťažkej antabusovej reakcii pri súčasnom používaní týchto dvoch liečiv. Metronidazol je inhibítorom CYP2C9 a môže zvyšovať plazmatické hladiny liečiv metabolizovaných týmto enzýmom. Silné inhibítory CYP2A6 môžu viesť k zvýšeniu plazmatických hladín metronidazolu, naopak silné aktívatory CYP2A6 môžu jeho hladiny v plazme znižovať. Metronidazol patrí medzi dobre tolerované lieky, ak sa súčasne neužíva s alkoholom.

### L i t e r a t ú r a

- Fjeld, H. – Raknes, G.*: Is combining metronidazole and alcohol really hazardous? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 134, 2014, 17, s. 1661 – 1663
- Gelder, M. G. – Edwards, G.*: Metronidazole in the treatment of alcohol addiction. A controlled trial. *Br J Psychiatry*, 114, 1968, 114, 509, s. 473 – 475
- Gupta, N. K. – Woodley, C. L. – Fried, R.*: Effect of metronidazole on liver alcohol dehydrogenase. *Biochem Pharmacol.* 19, 1970, 10, s. 2805 – 2808
- Lysloff, G. O.*: Anti-addictive chemotherapy – metronidazole and alcohol aversion. *Br J Addict Alcohol Other Drugs*, 67, 1972, 4, s. 239 – 244
- Miššík, T. – Bohonová, Š.*: Skúsenosti s metronidazolom v liečbe alkoholizmu. *Protialkohol Obz*, 4, 1969, 4, s. 100 – 103
- Pearce, R. E. – Cohen-Wolkowicz, M. – Sampson, M. R. – Kearns, G. L.*: The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2-hydroxymetronidazole:

## **T. MIŠŠÍK, Š. BOHONOVÁ / SKÚSENOSTI S METRONIDAZOLOM V LIEČBE ALKOHOLIZMU**

CYP2A6 is the high affinity (low Km) catalyst. *Drug Metab Dispos*, 41, 2013, 9, s. 1686 – 1694

Rajnarayana, K. – Reddy, M. S. – Vidyasagar, J. – Krishna, D. R.: Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole. *Arzneimittelforschung*, 54, 2004, 2, s. 109 – 113

*Smetánka, A. – Ondrejka, I.:* Metronidazol v prevencii alkoholizmu. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 47, 2012, S1, s. 53

*Tyndel, M. – Fraser, J. G. – Hartleib, J. B.:* Metronidazole as an adjuvant in the treatment of alcoholism. *Br J Addict Alcohol Other Drugs*, 64, 1969, 1, s. 57 – 61

*MUDr. Michal Turček, PhD.*