

*Н. О. Розмаріца^{1,2}, І. М. Алексеева², д.б.н.,
І. С. Чекман¹, член-кор. НАН і АМН України*

ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ ІЗОНІАЗИДУ

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

² Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Всесвітня організація охорони здоров'я ще в 1993 р. проголосила туберкульоз глобальною небезпекою для людства. З поміж інфекційних захворювань туберкульоз є однією з основних причин смерті [1]. Кожен рік у світі реєструється 7-10 млн. нових хворих на туберкульоз. Загальна кількість хворих складає 50-60 млн. чоловік. В Україні на 2001 рік зареєстровано 680 671 хворих на туберкульоз [2]. Щогодини в Україні реєструється 4 нових випадки захворювання і помирає від цієї хвороби 1 хворий. Захворюваність туберкульозом з 1990 р. до 2004 р. збільшилася в 2,5 рази і складала 80,9 осіб на 100 тис. населення. Лікарі виявляють більше 38 тис. хворих за рік, а ще третина від цієї кількості хворих не знаходиться на обліку [3]. Слід підкреслити, що оскільки туберкульоз є інфекційною хворобою, а соціально-економічні фактори лише сприяють його розвитку та погіршують перебіг туберкульозного процесу, основним методом його лікування є хіміотерапія [4].

В Україні та зарубіжних країнах накопичений великий досвід застосування протитуберкульозних препаратів, який дозволив розробити основні принципи комбінованої хіміотерапії хворих на туберкульоз.

Хіміотерапія вимагає тривалого застосування протитуберкульозних препаратів, що може порушувати обмін речовин і функціональний стан деяких органів (печінка, нирки) та призводити до розвитку інших побічних реакцій [5]. Виникаючи в процесі лікування ускладнення протитуберкульозної фармакотерапії суттєво обмежують її можливість та знижують ефективність при цій патології. Тому проблема побічної дії протитуберкульозних препаратів до нашого часу залишається актуальною. Значну групу побічних реакцій складають ускладнення токсичного характеру, обу-

мовлені як самими протитуберкульозними препаратами, так й продуктами їх розпаду [5, 6].

Сучасні схеми лікування туберкульозу включають одночасно 3-4 препарати, оскільки при монотерапії дуже швидко розвивається стійкість мікобактерій до препарату. Застосовують для цієї мети найбільш ефективні препарати — ізоніазид, рифампіцин, метаїд, салюзид [7, 8], а також препарати з резервної на сьогодні групи (етіонамід, етамбутол, стрептоміцин, циклосерин, ПАСК) [8].

Клінічні прояви токсичних реакцій, в першу чергу, залежать від хімічної структури препаратів, що обумовлює їх органоспецифічність. Відомо, що ізоніазид головним чином спричинює токсичні реакції зі сторони печінки, коронарних судин і периферійної нервової системи [5]. І саме таке питання, як гепатотоксичність, спричинена ізоніазидом, доцільно більш детально проаналізувати, виходячи з даних літератури.

В медичній літературі домінує думка, що більшість лікарських засобів (ЛЗ) рідко провокують пошкодження печінки [9]. Проте, не можна не зважати на безперервно зростаючу кількість повідомлень про гепатотоксичну дію ЛЗ [10]. За даними іспанських дослідників [11], у цій країні щорічно реєструється медикаментозне пошкодження печінки у $34,2 \pm 10,7$ людей на 10^6 населення. В 5% випадків це закінчується смертю пацієнтів, у 2% — потребує трансплантації печінки, в 10% — формуються хронічні гепатити. В США 50% випадків гострого пошкодження печінки спричинені саме токсичною дією ЛЗ. Слід нагадати, що саме гепатотоксичність, спричинена прийомом ЛЗ, є основною причиною вилучення їх з продажу [9]. Можна стверджувати, що пошкодження печінки ЛЗ — стає однією з найважливіших проблем гепатології [10].

Розбіжність в даних пов'язана з тим, що нелегко відрізнити симптоми самого захворювання даного органу від побічної дії препаратів. Пошкодження печінки, пов'язані з ЛЗ, зазвичай проявляють себе безсимптомним підвищенням печінкових ферментів, тобто протікають "субклінічно" (безжовтяничний варіант перебігу гострого лікарського гепатиту). Подальший прийом ЛЗ, що спричинили медикаментозний гепатит, призводить до розвитку тяжкого лікарського гепатиту, що супроводжується жовтяницею та печінковою енцефалопатією [10, 12].

За даними [11], основна група ЛЗ, що спричиняє гепатотоксичність — протимікробні препарати — 32% (наприклад, антибіотики). Найбільший ступінь пошкодження печінки фіксувався при застосуванні амоксицилін/клавуланату. Такі протимікробні протитуберкульозні засоби, як ізоніазид, рифампіцин, піразинамід викликали пошкодження печінки у 7% випадків [11].

За даними [13], гепатотоксичність, викликана ізоніазидом, має місце у 10-20% пацієнтів і частіше спостерігається у людей старшої вікової категорії. У 20,7 осіб із 1000 цей туберкулостатик викликає розвиток "блискавичного" гепатиту, який приблизно в 5% випадків мав фатальні наслідки [14]. За даними [7], частота гепатотоксичності, викликаній ізоніазидом, складає 1,6%. Є відомості, що застосування ізоніазиду викликає гострий гепатит, який не залежить від дози препарату. Картина захворювання майже не відрізняється від такої при гострому вірусному гепатиті [15]. Австрійськими вченими [16] було встановлено, що ізоніазид призводить до зростання рівня печінкових ферментів близько на 20% і збільшення випадків гепатотоксичності приблизно на 1-2%. Нерідко гострий гепатит, спричинений ізоніазидом, переходить у хронічний гепатит [7]. В ряді експериментів встановлено, що ізоніазид може викликати хронічний гепатит з або без розвитку цирозу печінки [17]. Є відомості про те, що ризик виникнення гепатиту при прийомі ізоніазиду у віці 20-34 роки складає 0,3%, 35-49 років — 1,2%, старше 50 років — 2,3% [7, 17].

Деякі ЛЗ проявляють дозозалежну гепатотоксичну дію. Частіше

зустрічаються реакції ідіосинкразії [9, 12]. Зокрема пошкодження печінки, викликане ізоніазидом, обумовлене медикаментозною ідіосинкразією [10]. Токсичний ефект даного лікарського засобу багато в чому залежить від генетично обумовленої індивідуальної чутливості пацієнта і не залежить від дози та тривалості прийому ЛЗ [18].

З'ясувати можливість розвитку побічних реакцій під час клінічних досліджень ЛЗ вельми складно. Причиною тому є те, що ЛЗ (в терапевтичних дозах) спричиняють пошкодження печінки, пов'язане з ідіосинкразією, в кількості від 1 на 1000 пацієнтів — до 1 на 100 000 пацієнтів, а середня кількість людей, що приймає участь у 3-й стадії клінічних досліджень ЛЗ, складає близько 3000 осіб [9]. Проводячи клінічні дослідження, не завжди можливо потрапити в число тих випадків, в яких проявляється гепатотоксична дія ЛЗ. Тому важливо враховувати механізми пошкодження печінки, "вразливі місця гепатоцитів". Такі знання нададуть можливість або попередити токсичну дію ЛЗ, або зменшити її.

Проте, й досі молекулярні механізми токсичного впливу протитуберкульозних препаратів, зокрема ізоніазиду, на функцію та обмін речовин у печінці залишається суперечливим і недостатньо дослідженим питанням [15, 17].

Необхідно відзначити, що ізоніазид має піридинове кільце, яке структурно подібне до нікотинової кислоти (вітамін РР) та піридоксину (вітамін В6). Тому ізоніазид проявляє властивість заміщувати нікотинову кислоту в синтезі НАД з утворенням неактивних форм, блокувати піридоксинфосфатазу, яка перетворює піридоксин в його активну форму — піридоксальфосфат, а також зв'язувати останній з утворенням неактивного гідразонового комплексу [13]. Крім того, багато дослідників пов'язує гепатотоксичну дію ізоніазиду з його реактивними метаболітами: ацетилізоніазидом, гідразином, моноацетилгідразином (ацетилгідразином) [7, 13, 16, 19]. Провідну роль в утворенні метаболітів ізоніазиду відіграють печінкова N-ацетилтрансфераза (NAT) та цитохром P450 2E1 (CYP2E1) [20]. Вважають, що основну гепатотоксичну роль відіграє ут-

ворення такого метаболіту, як моноацетилгідразину (ацетилгідразину), підвищення активності останнього шляхом N-гідроксилювання супроводжується утворенням ацетильного радикалу й ацетилкарбонієвого іону. Метаболізм ацетилгідразину за участю мікосомальних монооксигеназ викликає гепатотоксичну дію внаслідок ковалентного зв'язування ацетильних груп з білками печінки [13]. Канадські вчені стверджують [19], що основну роль у розвитку гепатотоксичності відіграє метаболіт гідразин, що утворюється внаслідок гідролізу ізоніазиду. Цю гіпотезу було підтверджено дослідженнями, в яких блокували утворення гідразину, і як наслідок зменшувався ступінь пошкодження печінки у кролів [16].

При пошкодженні печінки ізоніазидом зростає рівень перекисного окислення ліпідів, і це може бути одним з механізмів гепатотоксичності ізоніазиду [7, 17]. В підтвердження цієї думки були проведені дослідження, які засвідчили, що зменшення перекисного окислення ліпідів за рахунок збільшення запасів глутатіону попереджує розвиток пошкодження печінки [21]. Але деякі автори стверджують, що кореляції (відповідності) між утворенням метаболітів ізоніазиду та накопиченням вільних радикалів немає [22].

Гепатотоксичність, спровокована ізоніазидом, може розвиватися двома шляхами: накопиченням вільних радикалів з розвитком перекисного окислення ліпідів та утворенням реактивних метаболітів. Слід враховувати, що реакції гепатотоксичності ізоніазиду є генетично детермінованими, тобто ідіосинкратичними. Людей, які застосовують ізоніазид, розрізняють з фенотипом "повільних ацетиляторів" та фенотипом "швидких ацетиляторів". Після тривалих досліджень виявлено поліморфізм гену N-ацетилтрансферази 2 (NAT2) у людей, яких називають "повільними ацетиляторами" [7]. А саме NAT2 відповідає за ацетилювання ізоніазиду, тобто утворення його реактивних метаболітів [23]. Таким чином, механізм гепатотоксичності, пов'язаний з утворенням метаболітів ізоніазиду, більш важливий саме для так званих "повільних ацетиляторів" [7]. Крім того, ці ж автори стверджують, що існує взаємозв'язок між схильністю до гепатитів, спровокованих проти-

туберкульозними засобами, та генетичним поліморфізмом генів цитохрому P450 2E1 та глутатіон S — трансферази [7, 24].

Як вже зазначалося вище, застосування ізоніазиду в клінічній практиці потребує детального вивчення в плані гепатотоксичності і розробки методів гепатопротекції. Доцільно розпочати вивчення з аналізу експериментальних досліджень, для яких слід обрати оптимальну модель гепатотоксичного впливу як ізоніазиду, так і інших препаратів. При аналізі літературних даних з приводу моделювання гепатотоксичного впливу протитуберкульозних препаратів можна виділити 2 основних напрямки:

1. Моделювання *in vitro* — вивчення гепатотоксичності медикаментів на культурах гепатоцитів [25] або на трансформованих клітинних лініях: the human hepatoma line HepG2, the human lymphoblastoid line АНН-1, murine lymphoma cells YAC-1 [15]. Але такі культури клітин є генетично зміненими, і тому важко перенести отримані у цих дослідах результати на живий організм. Завдяки даній моделі можна вивчати такі параметри, як вид клітинної загибелі (апоптоз чи некроз), активність мітохондрій (МТТ — тест), запас внутрішньоклітинного глутатіону, рівень реактивних кисневих радикалів, активність цитохрому P450 [15, 25];
2. Моделювання *in vivo* — введення дослідним тваринам певної дози лікарського препарату. Далі проводять дослідження морфології печінки, визначаючи рівень запалення тканини, зміни активності ферментних систем (цитохрому P450, амінотрансфераз печінки — АлАТ), інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, запас глутатіону, активність мітохондрій (МТТ- тест) [13, 16, 19, 21, 24].

Враховуючи потенційну важкість перебігу гепатотоксичних реакцій, спричинених застосуванням ЛЗ, важливе значення має діагностика, прогнозування та профілактика гепатотоксичності ізоніазиду та інших протитуберкульозних препаратів. Виходячи з аналізу літератури, можна виділити такі способи профілактики гепатотоксичних реакцій:

1. Ідентифікація гепатотоксичності у дослідженнях, що передують реєстрації ЛЗ, та в клінічній практиці. Проте, як вже було зазначено вище, на даному етапі вчені зустрічаються з великою кількістю проблем [12];
2. Інформування пацієнтів про можливі побічні реакції та симптоми гепатиту з негайним повідомленням лікаря про виникнення перших симптомів [7];
3. Контроль функціонального стану печінки у конкретних хворих. Для цього пропонується проводити щомісячний моніторинг рівня печінкових амінотрансфераз впродовж перших 6 міс лікування. Слід враховувати, що побічні реакції часто виникають раптово [9, 17];
4. Вивчення абберантного генного поліморфізму або РНК-експресії у пацієнтів перед початком застосування ЛЗ [9];
5. Фармакогенетичне тестування унікальних алелей цитохрому Р450, що визначає рівень ЛЗ в крові хворих. Складність полягає у значній вартості таких досліджень [9];
6. Найбільш реальним підходом до попередження гепатотоксичності може бути застосування інших, зокрема, метаболічних, препаратів, що мають властивість регулювати обмінні процеси в печінці та зменшувати токсичну дію протитуберкульозних препаратів на гепатоцити [12].

Таким чином, в лікування туберкульозу є значні труднощі, пов'язані із гепатотоксичністю найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів, зокрема, ізоніазиду. Діагностувати лікарські ураження печінки можна на стадії, що проявляється жовтяницею, гепатомегалією, хоча нелегко відрізнити симптоми самого захворювання органу від побічної дії препаратів.

Зважаючи на важкість перебігу гепатотоксичних реакцій, виникає необхідність детального вивчення молекулярних механізмів впливу протитуберкульозних препаратів на функцію печінки і розробки методів гепатопротекції.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Tuberculosis programme: Framework for effective tuberculosis control. — Geneva:WHO/ТВ, 2002. — P. 23.
2. Москаленко В. Ф., Фещенко Ю. І. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за 10 років // Укр. пульмон. журн. — 2001. — № 1. — С. 5 — 8.
3. Мельник В. М. Туберкульоз, як медико-соціальна і політична проблема. Доповідь на нараді в Київській обласній державній адміністрації 02.03.2005 р. // <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/msprob.htm>
4. Шаповал О. Н. Туберкулез в Украине: проблемы и перспективы лечения // "Провизор". — 2006. — № 2. — С. 20 — 24.
5. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимах химиотерапии. — М., 2004. — 208 с.
6. Tayal V., Karla B. S., Agarwal S. et al. Hepatoprotective effect of tocopherol against isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity in albino rabbits // Indian J Exp. Biol. — 2007. — V. 45, № 12. — P. 1031 — 1036.
7. Yew W. W., Leung C. C. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity // Respirology. — 2006. — № 11. — P. 699 — 707.
8. Чекман И. С., Горчакова Н. А., Галенко — Ярошевский П. А. Фармакология. Рецептатура. Практические занятия: Учеб. для иностранных студентов/ Под ред. И. С. Чекмана — К.: ООО "Рада", 2003. — 832 с.
9. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity // The New England J. of Medicine. — 2003. — V. 349, № 5. — P. 474 — 484.
10. Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени // Лечащий врач. — 2005. — № 3. — С. 69-72.
11. Andrade R. J., Lucena M. I., Fernandez M. C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the spanish registry over a 10 -year period // Gastroenterology. — 2005. — V. 129. — P. 512-521.
12. Моисеев С. В. Лекарственная гепатотоксичность // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — Т. 14, № 1. — С. 10-14.
13. Коваленко В. М., Воронина А. К., Шаяхметова Г. М. та ін. Вплив експериментальної полівітаміної композиції на процеси детоксикації ізоніазиду в печінці шурів за умов його тривалої дії // Експериментальна і клінічна медицина. — 2004. — № 1. — С. 20-23.
14. Tostmann A., Boeree M. J., Aarnoutse R. E. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — V. 23, № 2. — P. 192 — 202.
15. Sarich T. C., Adams S. P., Petricca G., Wright J. M. Inhibition of isoniazid — induced hepatotoxicity in rabbits by pretreatment with an amidase inhibitor // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — V. 298, № 2. — P. 695 — 702.
16. Schwab C. E., Tuschl H. In vitro studies on the toxicity of isoniazid in different cell lines // Human and Experimental Toxicology. — 2003. — V. 22. — P. 607 — 615.
17. Peters T. S. Do Preclinical Testing Strategies Help Predict Human Hepatotoxic Potentials? // Toxicologic Pathology. — 2005. — V. 33, № 1. — P. 146 — 154.
18. Львова Л. В. Обратная сторона медали // Провизор. — 2000. — № 15. — С. 39-43.
19. Sarich T. C., Youssefi M., Zhou T. et al. Role of hydrazine in the mechanism of isoniazid hepatotoxicity in rabbits // Arch. Toxicol. — 1996. — V. 70, № 12. — P. 835-840.
20. Preziosi P. Isoniazid: metabolic aspects and toxicological correlates // Curr. Drug Metab. — 2007. — V. 8, № 8. — P. 839 — 851.
21. Pal R., Vaiphei K., Sikander A., Singh K., Rana S. V. Effect of garlic on isoniazid and rifampicin — induced hepatic injury in rats // World J. Gastroenterol. — 2006. — V. 12, № 4. — P. 636 — 639.
22. Walubo A., Smith P., Folb P. I. The role of oxygen free radicals in isoniazide-induced hepatotoxicity // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 1998. — V. 20, № 8. — P. 649 — 655.
23. Shimizu Y., Dobashi K., Mita Y. et al. DNA microarray genotyping of N-acetyltransferase 2 polymorphism using carbodiimide as the linker for assessment of isoniazid hepatotoxicity // Tuberculosis (Edinb.). — 2006. — V. 85, № 5. — P. 374-381.
24. Yue J., Peng R.X., Yang J. et al. CYP2E1 mediated isoniazid-induced hepatotoxicity in rats // Acta. Pharmacol. Sin. — 2004. — V. 25, № 5. — P. 699-704.
25. Shen C., Zhang H., Meng Q. Isoniazid-induced hepatotoxicity in rat of gel entrapment // Toxicol. Lett. — 2006. — V. 167, № 1. — P. 66-74.

Н. А. Розмарица, И. Н. Алексеева, И. С. Чекман

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ИЗОНИАЗИДА

В статье обобщены данные литературы о распространении туберкулёза в Украине, фармакотерапии заболевания и связанные с ней лекарственные поражения печени, а именно о гепатотоксичности изониазида. Рассмотрены основные механизмы гепатотоксического действия данного противотуберкулёзного препарата. Описаны современные подходы к профилактике и лечению гепатотоксических реакций, возникающих во время приёма изониазида.

N. O. Rozmaritsa, I. M. Alexeeva, I. S. Chekman

ISONIAZID-INDUCED HEPATOTOXICITY

This article introduces the reader to problem of tuberculosis spreading in Ukraine, pharmacotherapy of this disease and drug-induced hepatotoxicity, in particular, isoniazid-induced hepatotoxicity. The main mechanisms of isoniazid-induced hepatotoxicity and problems with identifying of liver injury are briefly reviewed. Modern methods of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity prevention, including pharmacological correction, are described.