

HEPATOTOXICITATEA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE (SINTEZA LITERATURII DE SPECIALITATE)

Nicolae BACINSCHI¹, Sofia ALEXANDRU², Anna DONICA²,
Liubovi NEPOLIUC², Serghei CEBAN², Ludmila CRIVENCO²,

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemitanu,

²IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie Chiril Draganiuc

Rezumat

Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase constituie un obstacol major în realizarea unui tratament eficient și inofensiv al tuberculozei, determinat de riscul afectării separate a ficatului, care crește mult la asocierea acestora. Studiul aspectelor patogenetice ale hepatotoxicității preparatelor antituberculoase a demonstrat că aceasta este cauzată de: formarea metaboliților intermediari toxici; stimularea activității enzimelor hepatice responsabile de generarea produselor toxice; declanșarea stresului oxidativ, cu diminuarea activității sistemului antioxidant; inducerea proceselor inflamatoare și imune; stimularea apoptozei și a necrozei hepatocitelor; prezența devierilor genetice, responsabile de metabolismul preparatelor antituberculoase; dereglarea funcțiilor organelor intracelulare etc. Elucidarea verigilor patogenetice ale hepatotoxicității preparatelor antituberculoase va permite de a selecta rațional și a administra adecvat medicamentele hepatoprotectoare pentru prevenirea și/sau tratamentul afecțiunilor hepatice.

Cuvinte-cheie: preparate antituberculoase, hepatotoxicitate, izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, metaboliți toxici, citocromul P-450

Summary

Hepatotoxicity of antituberculosis drugs (literature synthesis)

Hepatotoxicity of antituberculosis drugs is an important obstacle to effective and harmless treatment of tuberculosis, determined by the risk of separate liver damage, which greatly increases when they are associated. The study of the pathogenic aspects of the hepatotoxicity of antituberculosis drugs has shown that this is caused by: formation of toxic intermediates metabolites; stimulation of the activity of the liver enzymes responsible for generating toxic products; triggering oxidative stress by decreasing activity of the antioxidant system; induction of inflammatory and immune processes; stimulation of hepatocyte apoptosis and necrosis; the presence of genetic deviations, responsible for the metabolism of antituberculosis preparations; disruption of the functions of intracellular organisms, etc. The elucidation of the pathogenetic links of the hepatotoxicity of the antituberculosis preparations will allow to rationally select and target the hepatoprotective drugs for its prevention and / or treatment.

Keywords: antituberculosis drugs, hepatotoxicity, izoniazide, rifampicine, pyrazinamide, toxic metabolites, cytochrome P-450

Резюме

Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов (обзор литературы)

Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов является важным препятствием для эффек-

тивного и безопасного лечения туберкулеза, обусловленного риском как самостоятельным поражением печени каждым лекарством, так и при их сочетании. Изучение патогенетических аспектов гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов показало, что это обусловлено: образованием промежуточных токсических метаболитов; стимуляцией активности ферментов печени, ответственных за образование токсичных продуктов; развитием окислительного стресса и снижением активности антиоксидантной системы; индукцией воспалительных и иммунных процессов; стимуляцией апоптоза и некроза гепатоцитов; наличием генетических нарушений, ответственных за метаболизм противотуберкулезных препаратов; нарушением функций внутриклеточных органов и др. Выяснение патогенетических звеньев гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов позволит рационально выбрать и целенаправленно назначить гепатопротекторы для профилактики и/или лечения поражений печени.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, гепатотоксичность, izoniazid, рифампицин, пиразинамид, токсические метаболиты, цитохром P-450

Introducere

Hepatotoxicitatea este cea mai frecventă și importantă reacție adversă a preparatelor antituberculoase, îndeosebi în cazul polichimioterapiei. Incidența afecțiunilor medicamentoase ale ficatului (AMF) provocate de acestea variază în limite largi – de la 1% la 79,9%, iar în Europa, Asia și SUA – de la 2% la 28%. Frecvența AMF crește în cazul maladiilor concomitente: ciroză hepatică – 8-35%, HIV – 38,8%, hepatite virale – 80,8%. Aceasta este determinată de faptul că cel mai frecvent se aplică terapia combinată, iar date despre hepatotoxicitatea fiecărui preparat antituberculos sunt limitate, fiind studiate preponderent în cercetări experimentale. O incidență mai mare se constată în țările în curs de dezvoltare din Africa, Asia, America de Sud și în alte regiuni, din cauza epidemiilor de tuberculoză. În același timp, în țările dezvoltate, creșterea numărului cazurilor de tuberculoză și a incidenței afecțiunilor hepatice induse de preparatele antituberculoase are loc din cauza terapiei imunosupresive.

Afecțiunile medicamentoase ale ficatului, provocate de preparatele antituberculoase, constituie o cauză substanțială a micșorării dozelor și a diminuării eficacității tratamentului, precum și o

pondere importantă în morbiditatea și mortalitatea populației. Creșterea asimptomatică a activității transaminazelor este o manifestare comună a tratamentului antituberculos, iar hepatotoxicitatea ce nu a fost recunoscută la timp și/sau nu s-a suspendat terapia la timp poate fi fatală. Reacțiile adverse ale preparatelor antituberculoase, de rând cu diminuarea eficacității tratamentului, reduc complianța pacienților, iar aceasta va fi crucială pentru bolnavii cu forme active de tuberculoză pentru un tratament de durată. În aceste cazuri poate fi necesară trecerea la preparatele de linia a doua, care uneori pot da un răspuns suboptimal [2, 4, 8, 9, 11, 12, 15, 18, 26, 31, 32, 34, 35, 36, 38, 39, 40].

Scopul studiului realizat a fost cercetarea literaturii de specialitate și elucidarea verigilor patogenetice ale hepatotoxicității preparatelor antituberculoase, ceea ce va permite selectarea rațională și administrarea adecvată a medicamentelor hepatoprotectoare pentru prevenirea și/sau tratamentul afecțiunilor hepatice.

Materiale și metode

Au fost cercetate datele bibliografice (2005-2019) și bazele de date naționale și internaționale privind factorii de risc, manifestările, mecanismele și aspectele patogenetice ale hepatotoxicității provocate de preparatele antituberculoase.

Rezultate și discuții

Factorii de risc

Particularitățile tratamentului antituberculos predispun la dezvoltarea afecțiunilor hepatice din cauza utilizării de durată a preparatelor antituberculoase (peste 6-9 luni), precum și a folosirii concomitente a medicamentelor ce potențiază hepatotoxicitatea și fac dificilă identificarea preparatului responsabil de leziunea hepatică. Printre factorii de risc ai hepatotoxicității preparatelor antituberculoase se pot menționa:

a) particularitățile organismului: vârsta >60 de ani, alimentația, sexul feminin, fumatul, abuzul de alcool, statusul social și cel cultural etc.;

b) afecțiunile hepatice preexistente: hepatite virale, boală alcoolică a ficatului, steatoza nealcoolică, ciroză hepatică, hepatite toxice etc.;

c) factorii genetici: polimorfismul genetic al N-acetiltransferazei 2 (NAT-2), glutation S-transferazei (GST), citocromului P-450 (CYP 2E1, 3A, 2C9 etc.), transportorilor medicamentelor (P-glicoproteina, transportorilor anionilor și cationilor organici), factorului de necroză tumorală (TNF-alfa) și receptorilor nucleari (receptorilor X pregnane – (PXR);

d) maladiile concomitente: diabetul zaharat, infecția HIV/SIDA etc. [2, 11, 15, 32, 36].

La bărbați, printre factorii predispozanți sunt fumatul, abuzul de alcool, diabetul zaharat, statusul cultural/social (îndeosebi în țările în curs de dezvoltare). S-a arătat că nivelul crescut al enzimelor hepatice, bilirubinei totale și hipoalbuminemia cresc probabilitatea de AMF. Bărbații care fumează și consumă alcool, factori de risc ce cresc susceptibilitatea la tuberculoză, au dezvoltat reacții adverse la medicamentele antituberculoase mai frecvent decât femeile. Fumătorii au avut reacții adverse la medicamente cu 40% mai frecvent, iar pacienții ce au folosit sistematic alcool au prezentat un risc de două ori mai mare de a dezvolta reacții adverse [1].

Incidența AMF în timpul tratamentului tuberculozei se datorează interacțiunii asociate terapiei medicamentoase (potențialul hepatotoxic al preparatelor antituberculoase, utilizarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice, durata terapiei) și caracteristicilor pacientului (defecte genetice și fenotipice în metabolismul și excreția medicamentelor; imunoreactivitate modificată; dezvoltarea și severitatea sindromului de răspuns inflamator sistemic; prezența patologiei concomitente) [37].

Potențialul hepatotoxic este determinat de metabolismul hepatic al preparatelor. În acest aspect, preparatele antituberculoase, în funcție de gradul de hepatotoxicitate, se subdivizează în două categorii: 1) *cu potențial înalt* și 2) *cu potențial redus*. Piramininida, izoniazida, rifampicina, etionamida, protionamida, acidul paraaminosalicilic, într-o măsură mai mică ofloxacina și ciprofloxacina, sunt clasificate drept medicamente cu potențial înalt de hepatotoxicitate. La utilizarea lor combinată, acestea sunt capabile să potențeze reciproc efectul hepatotoxic atât la nivelul interacțiunilor farmacocinetice (creșterea concentrațiilor plasmatice, inducerea formării metabolizilor toxici etc.), cât și al celor farmacodinamice (sumarea hepatotoxicității prin diferite mecanisme, asocierea diferitor tipuri de leziuni hepatice). Medicamentele cu potențial redus de hepatotoxicitate sunt aminoglicozidele, capreomicina, etambutolul, cicloserina, terizidona și, posibil, levofloxacina și moxifloxacina. Frecvența leziunilor hepatice atunci când se utilizează aceste preparate (sub formă de monoterapie sau în combinație) nu depășește 1%. Siguranța includerii acestor medicamente în regimurile de tratament antituberculos la pacienții cu hepatită medicamentoasă a fost dovedită [37].

Pacienții, în funcție de răspunsul la chimioterapia antituberculoasă, pot fi subdivizați în trei grupe: *toleranți* (nesensibili), *adaptivi* și *susceptibili* (cei care dezvoltă leziuni hepatice). Între grupele a doua și a treia există posibilitatea unei tranziții pe ambele direcții. Pacienții din a doua grupă pot trece în a

treia: includerea unui nou medicament în regimul de chimioterapie antituberculoasă poate duce la o întrerupere a adaptării la terapie și la dezvoltarea leziunii hepatice. Este posibilă și o tranziție inversă: un pacient potențial susceptibil se poate adapta la efectul dăunător al medicamentelor antituberculoase ca urmare a măsurilor preventive a acestora și în timp util [37].

Manifestările hepatotoxicității

Acestea pot fi: *asimptomatice* (creșterea tranzitorie a ALAT); *hepatită medicamentoasă* (similară hepatitei virale – febră, greață, vomă, letargie, coagulopatie); *steatoză hepatică nealcoolică* (greață, vomă, dureri abdominale); *hepatită granulomatoasă* (reacții de hipersensibilitate, febră, mialgii, prurit, limfadenopatie, hepar- sau splenomegalie); *colestată* (majorarea asimptomatică reversibilă a nivelului bilirubinei indirecte, libere) și *afecțiune hepatică acută*. În scopul aprecierii gradului de hepatotoxicitate a medicamentelor, în studiile și trialurile clinice se folosesc criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), care se bazează pe activitatea alaninaminotransferazei (ALAT): *gradul I* (minim) – ALAT <2,5 norme (51-125 U/L); *gradul II* (mic) – ALAT între 2,5 și 5 norme (126-250 U/L); *gradul III* (moderat) – ALAT între 5 și 10 norme (251-500 U/L); *gradul IV* (sever) – ALAT peste 10 norme (>500 U/L) [8, 9, 18, 26, 34, 38].

Patogeneza hepatotoxicității

Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase se presupune că ar fi dependentă de doză, îndeosebi izoniazida (INH), rifampicina (RIF) și pirazinamida (PZA), deși nu a fost dovedită cu certitudine corelația dintre nivelul plasmatic și incidența leziunilor hepatice. Hipersensibilitatea ar putea fi implicată în unele cazuri de hepatite, în special la pacienții care prezintă concomitent prurit, febră, artralgie și eozinofilie. S-a raportat că alterarea statusului antioxidant, cu intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor, pot fi rezultatul dezvoltării stresului oxidativ la utilizarea INH și RIF. Un mecanism aditiv sau sinergic al hepatotoxicității acestora poate fi inducerea enzimelor hepatice, cu creșterea acumulării metaboliților toxici. Hepatitele provocate de preparatele antituberculoase pot fi determinate de asemenea de fenotipul acetilator, precum și de polimorfismul genetic, inclusiv al citocromului P-450 (CYP 2E1 etc.), glutation-S-transferazei (GST) și al complexului de histocompatibilitate clasa II (HLA-DQ-alele) [31].

Mecanismele hepatotoxicității preparatelor antituberculoase nu sunt încă elucidate pe deplin. Majoritatea acestor preparate sunt liposolubile, iar eliminarea lor trebuie să fie urmată de o biotransformare în metaboliți hidrosolubili. În faza I are loc oxidarea sau demetilarea prin intermediul citocromului

P-450, cu formarea unor metaboliți intermediari toxici. În faza a II-a, aceștia urmează să se supună glucurono- sau sulfoconjugării, cu transformarea în metaboliți netoxici. O parte din metaboliții intermediari pot fi inactivați prin glutation (GSH) cu participarea GST. În eliminarea preparatelor și/sau a metaboliților lor pot juca un rol important transportorii (de ex., glicoproteina P etc.) și receptorii nucleari (de ex., receptorii X pregnane etc.), care asigură faza a III-a de metabolizare [2, 4, 26, 31, 39, 40].

În studii experimentale s-a constatat că hepatotoxicitatea este cauzată de stresul inflamator, date care s-au confirmat prin administrarea lipopolizaharidei (LPS) bacteriene, componenta membranei peretelui celular extern al bacteriilor gramnegative, care stimulează dezvoltarea inflamației. S-a menționat că LPS este un inflamator puternic și contribuie semnificativ la patogeniza infecțiilor bacteriene gramnegative prin activarea receptorilor similari pe celulele inflamatorii, care la rândul lor precipită expresia a numeroși mediatorii ai inflamației. Cantitățile mari de LPS în cazuri grave, precum sepsisul, cauzează febră, șoc circulator, coagulare intravasculară diseminată și disfuncții poliorganice, inclusiv ale ficatului. În același timp, dozele mici de LPS pot determina generarea, activarea și cumulearea celulelor inflamatoare în țesuturi și eliberarea mediatorilor inflamației, citochinelor și chemochinelor proinflamatorii. S-a estimat că și la oameni s-au relevat episoade de inflamație modestă, benigne și cu capacitatea de a mări toxicitatea mai multor xenobiotice. Aceste episoade inflamatoare, ce apar incidental și adesea trec neobservate, pot avea loc concomitent în timpul terapiei medicamentoase și ar putea scădea pragul toxicității la medicamente, cu majorarea susceptibilității la un medicament, inclusiv la toxicitatea hepatică. Această ipoteză ar explica apariția reacțiilor de tip idiosincronic la preparatele antituberculoase [6].

S-a evidențiat capacitatea LPS de a potența toxicitatea hepatică indusă de INH prin creșterea stresului inflamator și a stresului oxidativ, alterarea homeostazei acizilor biliari, expresia citocromului P-450 izoenzima CYP2E1, cu dezvoltarea macro- și microsteatozei. Pretratamentul cu dexametazonă a contribuit la depășirea stresului inflamator și oxidativ cauzat de LPS, dar nu a influențat persistarea unor simptome minore de toxicitate, determinate de activitatea exprimată a CYP2E1. Aceste date au permis de a presupune rolul CYP2E1 în patogeniza afectării hepatice induse de INH/LPS. Izoenzima CYP2E1 este foarte sensibilă la inductorii și mediatorii inflamației. Studiile anterioare au demonstrat

aceasta joacă un rol esențial în hepatotoxicitatea provocată de INH, iar preparatul însuși crește nivelul CYP2E1. Astfel, CYP2E1 mărește sensibilitatea la LPS și toxicitatea mediatorilor inflamației, potențează stresul oxidativ.

Pentru anihilarea efectelor CYP2E1 s-a utilizat sulfura de dialil (DAS) – o componentă organosulfurică a usturoiului cu proprietăți antioxidante și activitate antiinflamatoare. Cu acest scop, de rând cu parametri clasici de hepatotoxicitate (AIAT și AsAT), care permit de a detecta pozitiv hepatotoxicitatea INH după un timp mai lung de contact cu medicamentul, s-au analizat și indicii biochimici ai metabolismului bilirubinei (acizii biliari totali, bilirubina totală și gamma-glutamyl transferaza- γ GGT). Pretratarea cu DAS și dexametazonă a menținut nivelurile transaminazelor aproape de limitele normale și a prevenit modificările histopatologice. Concomitent, DAS a redus ușor nivelul acizilor biliari, bilirubinei totale și γ GGT, ceea ce ar putea fi atribuit blocării CYP2E1. Combinația DAS + dexametazonă a diminuat cumulearea de acizi biliari toxici hepatocelulari prin represiunea enzimelor de sinteză directă a acizilor biliari (CYP7A1 și CYP27A1). Stresul oxidativ, indus de CYP2E1 și de producția de

SRO, și starea sistemului antioxidant (antioxidanții endogeni glutationul (GSH) și enzimele SOD și catalaza) au fost asociate direct cu leziunile hepatice. DAS, un captator eficient de radicali liberi, a suprimat afectarea țesutului hepatic provocată de stresul oxidativ prin creșterea activității SOD și concentrației GSH, cu micșorarea nivelului de dialdehidă malonică (DAM), dar nu a restabilit pe deplin mecanismele de apărare al antioxidantilor hepatici, probabil din cauza că acestea au fost deteriorate atât de CYP2E1, cât și de LPS. Suplimentarea dexametazonei la DAS a crescut semnificativ GSH și SOD, a redus nivelul DAM, date ce demonstrează că blocarea inflamației induse de CYP2E1 și LPS a diminuat generarea de SRO la utilizarea INH. Efectele benefice ale DAS sunt reflectate în figura 1 [6].

După gradul hepatotoxicității, preparatele antituberculoase se divizează în: remedii cu potențial *mare* (izoniazida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etionamida, protionamida, acidul paraaminosalicilic) și remedii cu potențial *mic* sau *foarte mic* (streptomcina, canamicina, amikacina, capreomicina, etambutolul, ofloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina, cicloserina).

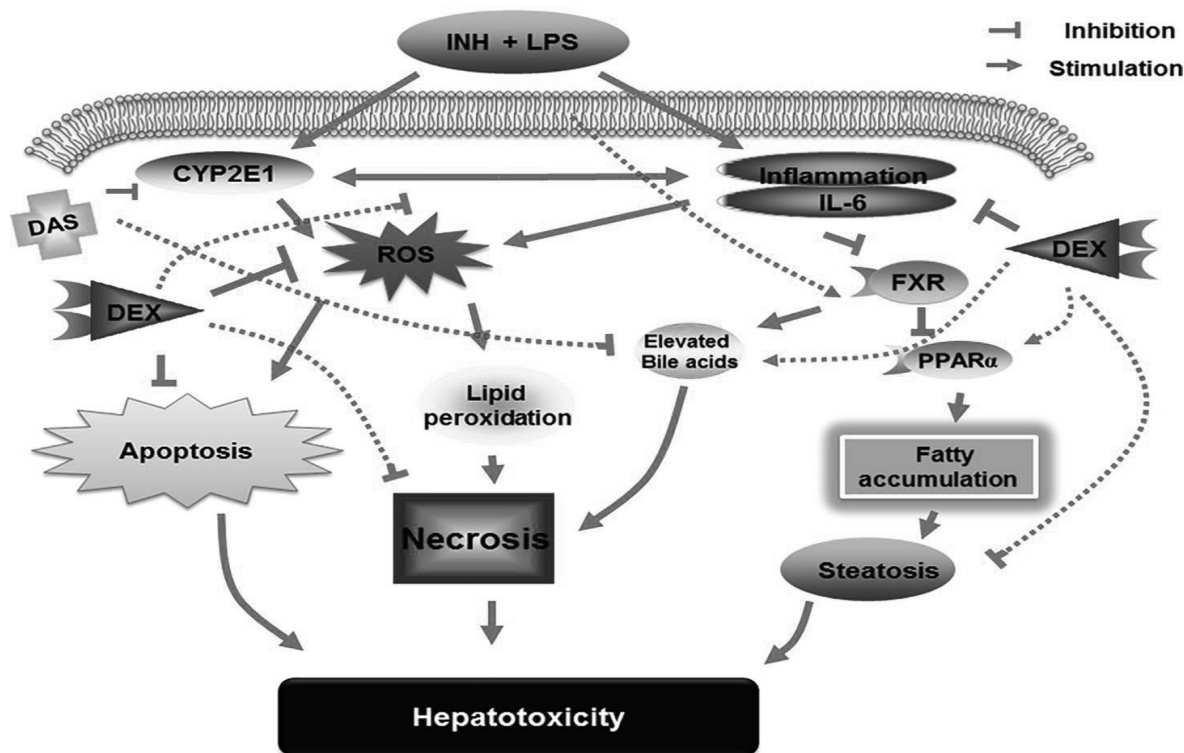


Figura 1. Rolul potențial al CYP2E1 în patogeneza leziunilor hepatice provocate de INH/LPS. INH și LPS au activitate sinergică în inducerea CYP2E1. DAS manifestă o inhibare incompletă a CYP2E1 și o protecție minoră împotriva leziunilor hepatice induse de INH/LPS. Asocierea dexametazonei și DAS a determinat o protecție puternică împotriva leziunilor hepatice provocate de INH și LPS, poate fi un potențial terapeutic în managementul tuberculozei pentru reducerea riscului incidentelor de hepatotoxicitate [6].

Izoniazida. Se consideră că hepatotoxicitatea este de tip idiosincronic și nu depinde de proprietățile farmacologice ale preparatului. La pacienții susceptibili, ea poate fi determinată și de doză. În același timp, nu s-a constatat ca hepatotoxicitatea INH să fie rezultatul unei hipersensibilități sau o reacție alergică; cel mai probabil, ea este cauzată de metabolizării săi [3, 26].

Metabolizarea INH are loc cu participarea N-acetiltransferazei de tip 2 (NAT2), amidazei și citocromului P-450 – CYP 2E1. Călea predominantă de metabolizare este acetilarea prin intermediul NAT2, cu formarea acetilizoniazidei. Izoniazida și acetilizoniazida pot fi hidrolizate sub acțiunea amidazei în hidrazină și acetilhidrazină și, respectiv, acid izonicotinic. La rândul său, acetilhidrazina poate fi hidrolizată în hidrazină, iar ultima poate fi acetilată (cu participarea NAT2) în acetilhidrazină. Ultima de asemenea, sub influența NAT2, se transformă în diacetilhidrazină. Hidrazina se consideră principalul metabolit toxic al INH, deși inițial se presupunea că e acetilizoniazida, iar formarea ei depinde de coraportul activității NAT2 și amidazei. Studiile recente au demonstrat că hidrazina, prin oxidare, poate forma un șir de metaboliți reactivi (hidrozone, radicali nitrogeni, diazene etc.), care de asemenea pot fi responsabili de hepatotoxicitate [4, 26, 39].

Metabolismul INH este determinat, în mare parte, de polimorfismul genetic al NAT2. S-a constatat că acetilatorii lenți sunt mai susceptibili de a dezvolta AMF, iar acestea sunt mai frecvente și mai grave decât la acetilatorii rapizi (51,2% versus 25%). În cazul acetilatorilor lenți, o parte mai considerabilă a izoniazidei se metabolizează prin intermediul amidazei, iar acetilhidrazina acumulată de asemenea este hidrolizată în hidrazină [26, 39].

De asemenea, s-a constatat o corelație între polimorfismul genetic al NAT2, parametrii farmacocinetici și cei de laborator (AIAT, AsAT, FA, GGTP) în cazul tratamentului zilnic sau intermitent. Astfel, la acetilatorii lenți, deja peste o lună de tratament se depista o majorare a activității transaminazelor, îndeosebi a AIAT, care continua să crească la două luni. Concomitent s-a remarcat că la utilizarea zilnică a preparatelor antituberculoase, activitatea enzimelor creștea mai semnificativ decât în cazul regimului intermitent. Și în aceste condiții hiperfermentemia era mai marcată la acetilatorii lenți. Aceste date prezintă un interes deosebit prin prisma medicinei personalizate, cu argumentarea dozelor și a regimului de dozare [39].

Studiile clinice de asemenea au demonstrat că riscul hepatotoxicității preparatelor antituberculoase crește în cazul depistării în ser a anticorpilor către antigenii hepatitelor virale B și C, prezenței maladiilor tubului digestiv, HIV/SIDA, a infecțiilor virale respiratorii. Astfel, eterogenitatea genetică

după viteza N-acetilării determină sensibilitatea la preparat, iar variantele ei – micșorarea eficacității (acetilatorii rapizi), idiosincrazia și reacțiile adverse (acetilatorii lenți). În aceste condiții, având datele fenotipului acetilării și genotipul NAT2, se poate de prognozat cu o mare probabilitate frecvența, viteza de dezvoltare și gravitatea AMF [39, 40, 41].

Studiile de genetică umană au demonstrat că CYP 2E1 este implicat în hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase, în primul rând a izoniazidei. Astfel, creșterea activității CYP 2E1 este responsabilă de o producere mai marcată a metaboliților hepatotoxici. Cercetările experimentale au determinat că izoniazida și hidrazina induc CYP 2E1. În același timp, izoniazida a diminuat activitatea CYP 1A2, 2A6, 2C19 și 3A4, iar CYP 1A2 determină inactivarea hidrazinei. Datele expuse sugerează ipoteza că izoniazida, prin inducția (CYP 2E1) sau supresia (CYP 1A2, 2A6, 2C19, 3A4) enzimelor citocromului P-450, își poate mări propria hepatotoxicitate. Un rol important în hepatotoxicitatea izoniazidei îl poate avea și stresul oxidativ [5, 12, 26].

Administrarea INH sau a hidrazinei la șobolani s-a soldat cu diminuarea nivelului GSH, activității GST, SOD, catalazei. Utilizarea în aceste condiții a N-acetilcisteinei – donator de grupe SH ce intensifică trecerea glutatationului oxidat (GSSG) în cel redus (GSH) – a demonstrat un efect hepatoprotector la animalele tratate cu izoniazidă și rifampicină. S-a depistat că pacienții tratați cu preparate antituberculoase prezintă un nivel redus de GSH și unul crescut de dialdehidă malonică (DAM), parametru ce demonstrează dezvoltarea stresului oxidativ. Deși studiile in vitro au relevat că hepatotoxicitatea provocată de izoniazidă nu se corelează direct cu depleția GSH, se consideră că aceasta reflectă perturbările metabolismului produselor intermediare ce cauzează toxicitatea [3, 20, 24, 26].

Hidrazina, ca metabolit toxic al INH, induce hepatotoxicitatea din cauza stresului oxidativ prin creșterea nivelului SRO și formarea proteinelor carbonilice. De asemenea, metabolitul intensifică formarea endogenă de peroxid de hidrogen care rezultă în lezarea membranei lizozomale, prăbușirea potențialului membranar al mitocondriilor și dezvoltarea unui proces inflamator [20].

În studiile in vitro s-a constatat că hepatocitele umane sunt mai sensibile la acțiunea toxică a INH decât cele de șobolan la concentrațiile ce se constată la administrarea preparatului în cadrul tratamentului tuberculozei. Hepatotoxicitatea medicamentului se manifestă prin micșorarea viabilității hepatocitelor, a nivelului GSH și a secreției albuminei. În aceste condiții, rifampicina a potențat hepatotoxicitatea izoniazidei doar în cultura de hepatocite umane, fără a o influența în cea de șobolani. Acest efect al RIF se datorează activării CYP 2E1 [21].

Asocierea stresului oxidativ cu hepatotoxicitatea indusă de INH poate fi explicată prin procesele de metabolizare – acetilare și hidroliză (figura 2). Isoniazida este metabolizată de NAT-2 la acetilizoniazidă, acetilhidrazină și diacetilhidrazină. Diacetilhidrazina este netoxică și e eliminată ușor din organism. Acetilhidrazina poate fi hidrolizată la izoniazid hidrazină – un metabolit hepatotoxic. Ultima se poate forma și prin hidroliza inițială a INH. Aceste căi de hidroliză sunt mai active la subiecții cu fenotipul lent de acetilare (polimorfismul genei NAT2) și un risc crescut de leziuni hepatice induse de medicamente

antituberculoase. Isoniazid hidrazina poate fi metabolizată prin izoenzimele citocromului P450 (CYP) 2E1 la metaboliți reactivi cu o toxicitate mai mare. S-a dovedit că subiecții cu alele CYP2E1 c1/c1 și activitate enzimatică superioară sunt mai predispuși la hepatotoxicitatea asociată INH. Sistemul antioxidant, în primul rând GSH, protejează de stresul oxidativ prin furnizarea unui grupe tiolice (-SH) pentru conjugarea metaboliților reactivi. Deficiența activității GST (mutații homozigote GSTM1 și GSTT1) poate crește de 2-2,6 ori susceptibilitatea la hepatotoxicitatea izoniazidei [3, 13, 14, 18, 30].

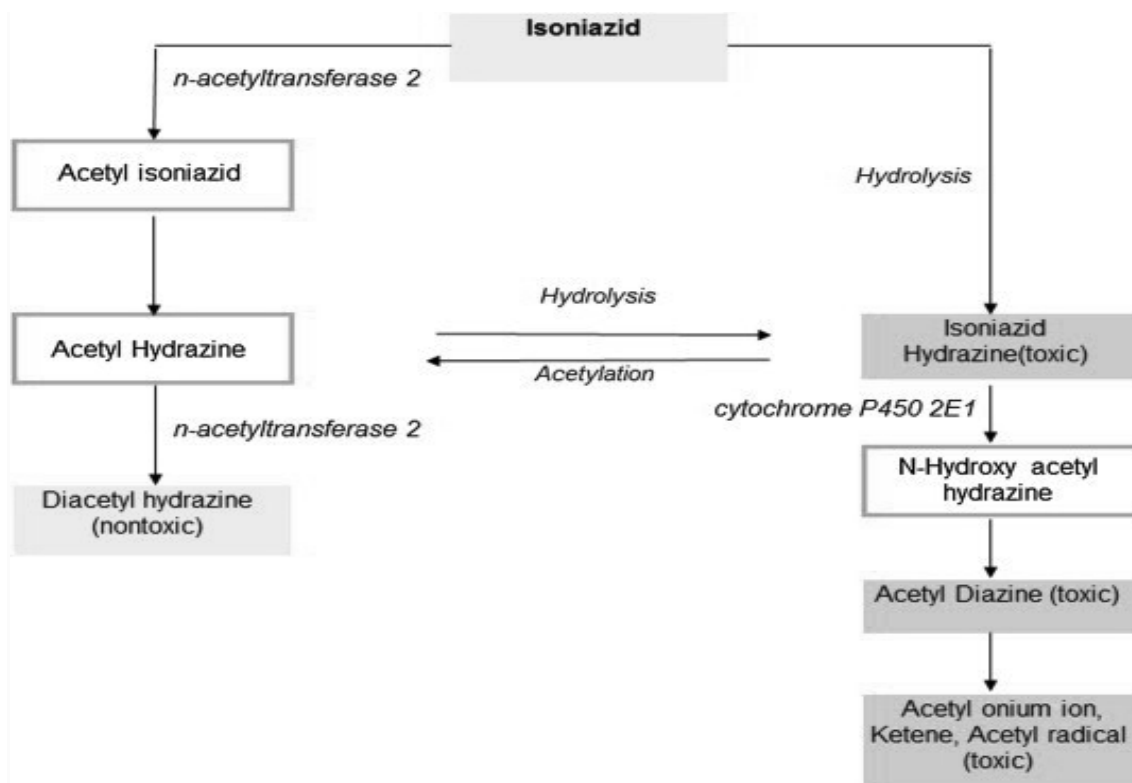


Figura 2. Metabolismul izoniazidei în ficat. Isoniazida se metabolizează prin acetilare la acetilhidrazină și diacetilhidrazină. Acetilhidrazina poate fi hidrolizată în izoniazid hidrazină. Ultima se poate forma și prin hidroliza directă a INH. Isoniazid hidrazina este toxică pentru hepatocite, dar poate forma metaboliți mai toxici sub acțiunea citocromului P- P450, izoenzimei CYP2E1 [18, 30].

Toxicitatea INH ar putea fi mediată printr-o interacțiune cu lanțul de transport al electronilor, peroxidarea lipidelor, modificarea potențialului membranei mitocondriale și eliberarea citocromului C. S-au raportat date referitoare la o corelație a severității hepatotoxicității induse de INH cu specii reactive ale azotului (SRN) prin generarea peroxinitritului (ONOO) și disfuncția mitocondrială [30].

S-a dovedit că un metabolit reactiv rezultat din bioactivarea INH poate forma aditivi covalenți cu macromoleculele hepatice prin reacționarea cu mai multe reziduuri de lizină ale proteinelor hepatice. Legarea covalentă a acestui metabolit este responsabilă de un răspuns imun mai accentuat decât

metabolitul reactiv al AchZ, care are numai proteine acetilate [14, 28].

Majoritatea cazurilor de leziune hepatică provocată de INH nu prezintă caracteristicile clasice ale febrei, erupțiilor cutanate, eozinofiliei și debutului rapid, ca dovadă împotriva unui mecanism mediat imun. Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de leziune hepatică mai severă indusă de INH sunt asociate cu un debut rapid, iar eșecul de a găsi anticorpi anti-INH a argumentat și o reacție imună. Studiile care nu au reușit să găsească anticorpii anti-INH au cercetat doar pacienții cu leziuni hepatice ușoare. Un studiu recent a identificat anticorpi anti-INH și autoanticorpi anti-P450 la pacienții diagnosticați cu

insuficiență hepatică indusă de INH. Acest lucru este datorat cuplării covalente a INH cu macromoleculele hepatice, ceea ce, probabil, duce la un răspuns imun [13, 14].

Se consideră că există două fenotipuri de leziuni hepatice induse de INH: cazuri ușoare de leziuni hepatice, care se rezolvă în ciuda tratamentului continuu cu medicamentul, cazuri mai severe, ce progresează spre insuficiență hepatică fulminantă. S-a estimat că regresivitatea majorității cazurilor de afecțiuni hepatice ușoare, induse de INH, reprezintă o toleranță imună care previne lezarea ulterioară a hepatocitelor. S-a raportat că pacienții care au o creștere ușoară a ALT au și o creștere a celulelor T producătoare de IL-10 și IL-17. S-a dovedit că celulele Th-17 produc citokine precum IL-17, IL-6, TNF- α și IL-22, care sunt implicate în eliminarea patogenului, în boala autoimună și în alte tipuri de boli hepatice. Interleukina 10 (IL-10) poate inhiba răspunsurile imune înnăscute și adaptive, precum și răspunsurile imune Th1 și Th2, ce este în concordanță cu lipsa creșterii IL-4 și IFN- γ la pacienții cu leziuni hepatice ușoare. În cazurile mai severe, leziunile hepatice sunt asociate cu anticorpi anti-INH, care sunt implicați în activarea complementului și pot provoca leziuni ale hepatocitelor. Acest lucru se explică, în parte, de faptul că pacienții cu insuficiență hepatică indusă de INH, pe lângă anticorpi anti-INH, au avut și anticorpi împotriva citocromilor P450, în special CYP2E1, CYP3A4 și CYP2C9. Acest răspuns imunologic poate progresa chiar și după întreruperea folosirii medicamentului. În mod similar, INH poate induce un sindrom lupoid, dacă este administrat timp de câteva luni [13, 14].

S-a estimat că aproximativ 10-20% din pacienții care utilizează INH au o creștere tranzitorie a nivelului AIAT. Majoritatea pacienților se pot adapta la aceasta, iar valorile serice ale transaminazei revin la normal fără întreruperea tratamentului, pe când circa 1-3% dezvoltă leziuni hepatice severe și chiar insuficiență hepatică. Se estimează că incidența reală a leziunilor hepatice provocate de INH este subestimată și acesta este al doilea medicament ce determină leziuni hepatice, în ciuda faptului că nu au fost raportate. Din punct de vedere clinic, tratamentele asociate cu INH determină, de obicei, o leziune hepatică de tip hepatocelular, caracterizată printr-o creștere marcată a nivelurilor AIAT (>10 ori), dar creșteri minime ale FA (2 ori). Acest tip de afecțiune hepatică este cauzat, cel mai probabil, de metabolizii INH – acetilhidrazina (AcHz) și acetilizoniazidă (AcINH). S-a constatat că INH produce necroză hepatică, degenerare macroveziculară și steatoză microveziculară la diferite modele animale, dar aceste fenotipuri nu sunt, de obicei, observate la pacienții cu leziuni hepatice. Isoniazida și metabolizii ei se pot lega de proteinele hepatice și determină hepatotoxicitate mediată imun [28].

Isoniazida este metabolizată în acetilhidrazină, izoniazid hidrazină și N-hidroxil acetil hidrazină, inclusiv cu participarea CYP2E1. Tratamentul doar cu INH provoacă leziuni hepatice, care apar mult mai târziu decât la monotrăamentul cu RIF. Leziunea hepatică mediată de INH se manifestă de la două săptămâni până la șase luni după tratamentul inițial, comparativ cu 1-6 săptămâni în cazul RIF. Tratamentul cu INH, în comparație cu RIF, este asociat și cu leziuni hepatice de tip idiosincrazic (reacție alergică hipersensibilă sau moartea celulelor), care pot fi susținute de formarea metabolizilor reactivi ai unui neoantigen, care determină o reacție imunoalergică hipersensibilă, caracterizată prin simptome clinice precum erupții cutanate, greață, anorexie, disconfort abdominal și oboseală [17].

Rifampicina este activată și detoxificată în ficat. Calea principală de metabolizare este dezacetilarea, cu transformarea în dezacetilrifampicină și hidroliza separată la 3-formil rifampicină. Mecanismul hepatotoxicității nu este cunoscut. Rifampicina poate provoca disfuncție hepatocelulară în primele perioade de tratament, care se rezolvă la suspendarea medicamentului. Preparatul induce un șir de enzime, precum CYP1A2, 2C9, 2C19 și 3A4, care metabolizează medicamentele, inclusiv antituberculoasele, și poate crește incidența și gravitatea leziunilor hepatice. Biotransformarea RIF determină formarea unui metabolit intermediar reactiv toxic – deacetilrifampicina, care se poate lega la macromoleculele celulare și poate provoca leziuni hepatice. Hepatotoxicitatea RIF este caracterizată inițial printr-o creștere a activității AsAT și AIAT, precum și a nivelurilor de bilirubină în termen de la una până la șase săptămâni de la inițierea terapiei. Ulterior, nivelurile transaminazelor revin la valorile de referință, fapt ce permite a considera activitatea acestora ca un marker bun pentru depistarea timpurie a hepatotoxicității RIF. În același timp, concentrațiile bilirubinei rămân crescute și pot servi drept indice pentru leziunile hepatice pe termen lung, mediate de RIF [17, 26].

Rifampicina singură are un potențial de hepatotoxicitate redus, dar prezintă hepatotoxicitate aditivă sau chiar sinergică atunci când este utilizată cu INH în tratamentul tuberculozei. Preparatul, prin activarea receptorului X pregnane (PXR), un membru al superfamiliei receptorului nuclear al factorilor de transcripție dependenți de ligand, va duce la reglarea activității enzimelor ce participă în metabolizarea medicamentelor în fazele I și II, inclusiv CYP și GST și a transportorilor de substraturi. Rifampicina, prin inducerea hidrolazelor și a altor enzime, poate crește generarea de metabolizii reactivi ai INH, ceea ce explică toxicitatea interactivă a acestora. Un alt

mecanism sugerat ce contribuie la o astfel de toxicitate interactivă îl constituie efectele mediate de PXR asupra biosintezei hemului, care duce la acumularea protoporfirinei IX hepatotoxice [18, 30].

Rifampicina este un ligand bine cunoscut pentru receptorii nucleari, precum receptorul PXR, iar doza mare de RIF stimulează translocarea nucleară a acestora în ficat prin activare indirectă, ceea ce duce la transactivarea CYP3A11 și a altor gene-țintă PXR [17].

Pirazinamida (PZA) reprezintă un promedicaament al acidului pirazinoic (PA), care este un inhibitor activ al *Mycobacterium tuberculosis*. Ea este frecvent utilizată în asociere cu INH și RIF în chimioterapia antituberculoasă standardizată, care în faza inițială permite de a reduce durata regimurilor ce conțin RIF de la nouă la șase luni. La începutul tratamentului antituberculos sau în timpul fazei de întreținere ulterioară, PZA trebuie administrată timp de șase luni sau mai mult. Însă utilizarea PZA are un șir de dezavantaje din cauza reacțiilor adverse, inclusiv hepatotoxici-

tatea și hiperuricemia. Severitatea hepatotoxicității este similară cu cea a INH sau RIF, iar incidența crește la administrarea dozelor mari de 40-70 mg/kg. În ficat PZA, prin intermediul amidazei microzomale hepatice, este transformată în metabolit activ PA, care ulterior este hidroxilat cu ajutorul xantinoxidazei la acidul 5-hidroxipirazinoic (5-OH-PA). Concomitent, PZA poate fi transformată de xantinoxidază în 5-hidroxi-pirazinamidă (5-OH-PZA), care apoi, sub acțiunea amidazei, este metabolizată în 5-OH-PA (figura 3). Acești metaboliți ai PZA sunt secretați în urină. S-a constatat că după o doză unică de 150 mg/kg PZA, la om timp de șase ore în urină s-au determinat: PA – 25,4±1,7%, 5-OH-PA – 17,7±1,2%, 5-OH-PZA – 11,6±0,8%, PZA – 2,7±0,2% din doza administrată. Activitatea amidazei microzomale hepatice este factorul limitativ al vitezei metabolismului, pe când oxidarea xantinoxidazei are loc rapid. O pondere mai mică în metabolizarea PZA o constituie conjugarea PA cu glicina [8, 22].

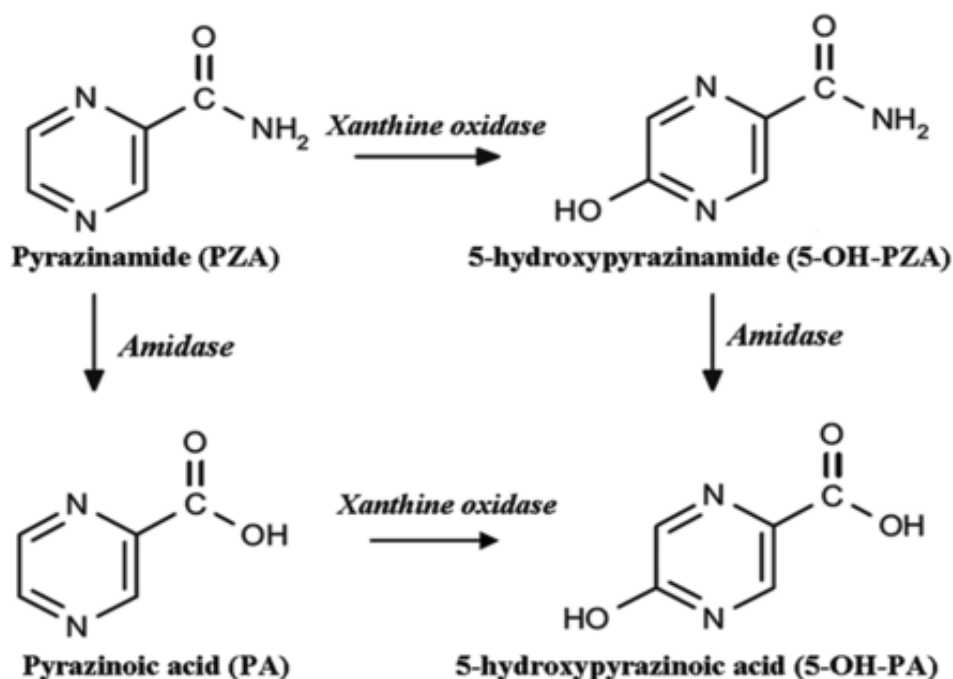


Figura 3. Căile metabolice ale pirazinamidei [22]

În studii experimentale pe celule de hepatocite și modele pe șobolani s-a demonstrat că de hepatotoxicitatea PZA sunt responsabili metaboliții săi PA, 5-OH-PZA și 5-OH-PA. Analiza urinei pacienților cu tuberculoză supuși tratamentului cu PZA a arătat că raporturile metabolice 5-OH-PA/PZA și PA/PZA au crescut odată cu severitatea hepatotoxicității, iar nivelul PZA a scăzut la pacienții cu hepatotoxicitate severă, probabil datorită conversiei crescute la 5-OH-PA și PA. Aceste date susțin prima ipoteză

că 5-OH-PA și PA sunt principalii metaboliți toxici responsabili pentru hepatotoxicitatea indusă de PZA. Pentru confirmarea acestei ipoteze s-a studiat utilizarea inhibitorilor de amidază concomitent cu PZA. Indicatorii diagnosticului de afectare hepatică (AST, ALT și GSP) și histopatologia au demonstrat că administrarea orală a inhibitorilor de amidază a scăzut semnificativ hepatotoxicitatea provocată de PZA, dar nu de PA. Aceste date demonstrează că 5-OH-PA este principalul metabolit toxic responsabil

pentru hepatotoxicitatea indusă de PZA. Concomitent, inhibitorul de amidază nu interfera cu efectele antituberculoase ale PZA. Cu acest scop s-au utilizat inhibitorii de amidază, selectați din 55 de componente naturale din alimente și medicamentele pe bază de plante, pentru a determina dacă pot preveni hepatotoxicitatea indusă de PZA la șobolani. Rezultatele au demonstrat că un compus natural – quercetinul – este un inhibitor potent de amidază (până la 75%). Quercetinul, un bioflavonoid găsit în legume și fructe, inclusiv în mere, citrice, broccoli, grepfrut, ceapă, ceai și extract de Ginkgo biloba, s-a dovedit a fi inofensiv și poate fi utilizat la pacienții supuși tratamentului cu PZA [22].

Pirazinamida este recunoscută din ce în ce mai mult ca un medicament antituberculos cu o hepatotoxicitate semnificativă. În studii experimentale s-a constatat că modificările activității enzimelor antioxidante și ale antioxidanților neenzimatici, (SOD, capacitatea antioxidantă, GSH și DAM) sunt asociate semnificativ cu leziunea indusă de PZA, demonstrând rolul stresului oxidativ în patogeneza hepatotoxicității provocate de medicament [18, 30].

Hepatotoxicitatea la asocierea preparatelor antituberculoase (rifampicinei, izoniazidei și pirazinamidei)

În cazul terapiei combinate, RIF, inductor puternic al CYP2E1, poate crește metabolismul INH, cu producerea de metaboliți toxici de acetilhidrazină și hidrazină, ce va afecta homeostazia celulară prin scăderea GSH în ficat și reducerea producției de ATP mitocondrial. Astfel, din cauza acțiunii sinergice a RIF și INH, e posibilă deteriorarea semnificativă a ficatului, care poate fi prevenită prin detectarea la timp a indicilor hepatici și prin tratamentul cu N-acetilcisteină (NAC) [14, 17, 29].

Rifampicina este un potențial inductor al citocromului P-450 în ficat și intestin, cu intensificarea metabolismului mai multor compuși. Utilizarea concomitentă a RIF și INH este asociată cu creșterea hepatotoxicității derivatului hidrazinic prin hidroliza acestuia și producerea hidrazinei, îndeosebi la acetilatorii lenți [26, 31].

Un mecanism al hepatotoxicității INH poate fi disfuncția mitocondriilor, cauzată de inducerea stresului oxidativ, cu pierderea capacității hepatocitelor de a detoxifica eficient acetilhidrazina și hidrazina. Acestea se leagă covalent cu proteinele mitocondriale hepatice și inhibă funcția lor, scăzând în același timp producția de ATP și nicotinamidă adenină dinucleotidă (NAD). Producerea de SRO și disfuncția mitocondrială se corelează cu activarea metabolică a INH prin CYP2E1, date confirmate și în cazul cotratamentului RIF+INH. S-a arătat că hidrazina inhibă direct activitatea complexului I solubilizat

în hepatocite de șoarece, provocând în același timp stres oxidativ mitocondrial [17].

Metabolizarea RIF și INH de către diferite enzime face ca la combinația lor să se formeze două serii diferite de metaboliți reactivi toxici, care suprasolicitează hepatocitele și pot grăbi debutul hepatotoxicității și al insuficienței hepatice acute ireversibile. Cu toate acestea, mecanismul exact al hepatotoxicității RIF/INH nu a fost încă elucidat complet. Factorii genetici și alți factori de risc afectează metabolismul medicamentelor în fazele I și II sau enzimele de eliminare și determină creșterea concentrației intracelulare a metaboliților toxici, care pot lega proteinele celulare și mitocondriale, pot provoca disfuncții mitocondriale și induc stresul celular prin producția de SRO. Acest stres celular provoacă leziuni hepatice prin declanșarea fie a unui răspuns imun, fie a apoptozei/necrozei hepatice. În cele mai multe cazuri, suspendarea RIF/INH reduce hepatotoxicitatea, dar au fost raportate cazuri de deces al pacienților sau de necesitate a unui transplant de ficat. Pe baza investigațiilor hepatotoxicității mediate de RMP/INH, stresul oxidativ mitocondrial pare să joace un rol de amenințare a vieții. S-a constatat că RIF acumulează în ficat, unde provoacă moartea celulară și fibroza. Asocierea RIF/INH poate să afecteze componentele lanțului de transport al electronilor în mitocondrii, peroxidarea lipidelor și potențialul membranei mitocondriale [17].

Se consideră că mecanismele patologice ale leziunilor hepatice induse de medicamentele antituberculoase se reduc la generarea metaboliților reactivi, stresul oxidativ și POL, disfuncția mitocondrială și răspunsul imunologic [25, 29].

S-a raportat că factorii de mediu și factorii genetici, precum și interacțiunea genă – genă și genă – mediu, pot prezenta o anumită susceptibilitate la afecțiunile hepatice. Variantele genetice ale enzimelor de metabolizare a medicamentelor, precum NAT2, citocromul CYP2E1 și GST (GSTM1, GSTT1), au fost cele mai studiate în ceea ce privește susceptibilitatea la afecțiunile hepatice. S-a constatat că variantele de citocrom P450 2B6 la bărbați se pot asocia cu riscul de hepatotoxicitate. Variantele genetice care influențează expresia și/sau activitățile proteinelor țintă pot determina un grad diferit de acumulare de hepatotoxine în metabolismul medicamentelor antituberculoase.

Pe lângă enzimele de metabolizare a fazei I, II sau III, în hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase pot fi implicați și un șir de receptori. Astfel, gena receptorului PXR, exprimată în principal în ficat, intestin și rinichi, poate fi activată de un agonist precum rifampicina, cu reglarea unui număr mare de gene de enzime care metabolizează medicamentele, incluzând familia citocromului P450, carboxileste-

razele, GST, UDP-glucuronosiltransferaza, ceea ce duce la un metabolism crescut al medicamentelor. Astfel, în timpul tratamentului combinat cu multe medicamente antituberculoase, PXR poate contribui la interacțiunile medicament – medicament și poate duce la variabilitatea metabolismului și a disponibilității de medicament. S-a constatat că administrarea concomitentă a RIF și INH determină nivele mai mari de AIAT, fosfatază alcalină (FA) și calculi biliari printr-o cale metabolică minoră, mediată de PXR. Activarea PXR, mediată de RIF, poate funcționa ca un regulator negativ al inflamației și imunității, legând metabolismul xenobiotic și medicamentele cu răspunsurile imune, prin inhibarea căii de semnalizare a factorului nuclear NF- κ B. Concomitent, la activarea PXR s-a observat o sensibilitate accentuată la substanțele toxice oxidante. Subfamilia receptorului constitutiv al androstanului (CAR) este foarte exprimată în ficat și a arătat un ansamblu suprapus de gene-țintă cu PXR ca răspuns la substanțele chimice potențial dăunătoare. S-a demonstrat că polimorfismul genei CAR poate juca un rol în variabilitatea interindividuală în expresia multor enzime metabolizante de medicamente și în susceptibilitatea la hepatotoxicitatea indusă de medicamente [14, 19, 29].

Tot mai multe studii sugerează existența unei asocieri între riscul de afecțiuni medicamentoase și polimorfismele genetice ale enzimelor implicate în metabolismul medicamentelor și ale transportatorilor de medicamente. Polimorfismul genetic al citocromului P450 izoenzima CYP2E1, NAT-2 și GST poate fi responsabil de leziunile hepatice provocate de preparatele antituberculoase prin acumularea metaboliților intermediari toxici în ficat. Concomitent s-a estimat că și transportatorii de medicamente pot influența hepatotoxicitatea prin modificarea farmacocineticii și farmacodinamicii preparatelor antituberculoase. Transportatorul anionului organic al polipeptidei 1B1 (OATP1B1), codificat de SLCO1B1, este principalul transportator de influx responsabil pentru captarea hepatică a RIF [33].

O metaanaliză a sugerat prezența unui risc semnificativ crescut de AMF la pacienții cu genotipul CYP2E1 RsaI/PstI c1/c1, genotipul lent acetilator NAT-2 și genotipul nul GSTM1. Printre aceste genotipuri, cel mai mare risc s-a evidențiat la pacienții cu genotipul acetilator lent NAT-2. Alte polimorfisme genetice ale CYP2E1 DraI, GSTT1, GSTM1/GSTT1, SLCO1B1 388A> G și SLCO1B1 521T> C nu s-au asociat cu riscuri majorate de leziuni hepatice, însă acestea nu pot fi neglijate, deoarece în anumite situații și la anumite etnii pot determina afectarea ficatului [32, 33].

Polimorfismul genetic al CYP2E1 RsaI/PstI are un risc de AMF de 1,4 ori mai mare în comparație cu alte genotipuri și poate potența hepatotoxicitatea

INH prin formarea metaboliților intermediari toxici din acetilhidrazină sub acțiunea NAT-2. Terapia anti-tuberculoasă combinată, îndeosebi cea cu INH și RIF, a demonstrat că crește semnificativ riscul de leziuni hepatice la pacienții cu genotipul CYP2E1 RsaI/PstI c1/c1. Studiul actual a sugerat un risc semnificativ crescut de AMF la pacienții cu genotipul acetilatorului lent NAT-2, comparativ cu cei cu genotipuri de acetilator intermediar sau rapid, indiferent de etnie și regimul de preparate antituberculoase. S-a estimat că clearance-ul INH este redus la acetilatorii lenți ce contribuie la cumularea și majorarea nivelului INH, cu dezvoltarea leziunilor hepatice mediate imun prin legarea INH la proteinele hepatice. Polimorfismul genetic al GST, în special GSTM1, este asociat cu un risc majorat de hepatotoxicitate a medicamentelor antituberculoase. Glutathion-S-transferazele sunt enzime importante pentru detoxificarea diverselor xenobiotice și joacă un rol esențial în metabolismul INH, prin eliminarea ionului acetildiazene keten acetilioniu – un radical activ, responsabil, posibil, de hepatotoxicitatea preparatului. Unele studii au arătat o modificare semnificativă a expunerii sistemice la RIF la purtătorii polimorfismului SLCO1B1, dar nu au relevat o corelație bine determinată între acesta și dezvoltarea AMF. Screeningul acestor polimorfisme genetice, în special pentru genotipul acetilatorului lent NAT-2, poate fi de mare beneficiu clinic pentru identificarea pacienților cu risc ridicat de leziuni hepatice și pentru minimizarea acestora [33].

Unele studii au demonstrat că polimorfismul genetic al NAT-2 poate influența hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase în cazul terapiei combinate. Astfel, RIF poate reduce activitatea NAT-2 și o crește pe cea a CYP2E1, iar INH și metabolitul toxic hidrazina potențează toxicitatea PZA. Polimorfismele NAT-2, CYP2E1 și GST1 ar putea spori susceptibilitatea pacienților la hepatotoxicitatea indusă de INH. Acetilatorii rapizi ai NAT-2 și metabolizatorii rapizi prin CYP2E1 au arătat concentrații crescute de metaboliți hepatotoxici INH [10, 16, 32].

În tratamentul tuberculozei sensibile cel mai frecvent se utilizează regimul PIER, combinație ce include: PZA, INH, etambutol (EMB) și RIF, dintre care PZA și INH sunt cel mai des implicate în afecțiunile hepatice. În studii experimentale s-a raportat că hepatotoxicitatea PZA este determinată de deteriorarea membranelor celulare și mitocondriale, ceea ce duce la creșterea activității apoptotice in vitro. Hepatotoxicitatea indusă de INH apare la circa 25% din pacienți, iar hepatotoxicitatea severă – la 1 din 1000 de pacienți. În același timp, administrarea concomitentă de PZA, INH și RIF a contribuit la creșterea peroxidării lipidelor membranale, a activității enzimelor hepatice și la reducerea nivelului de proteine antioxidante. Mecanismele principale prin care PZA

și INH afectează hepatocitele sunt asociate cu stresul oxidativ. În primul rând, PZA și INH pot fi transformate în metaboliți reactivi, care cresc nivelul intracelular al SRO responsabile de fragmentarea ADN-ului, peroxidarea lipidelor și carbonilarea proteinelor. În al doilea rând, PZA și INH cresc sensibilitatea celulară la stresul oxidativ prin scăderea expresiei proteinelor antioxidante. Concomitent s-a dovedit că RIF, INH și PZA își potențiază reciproc efectele hepatotoxice [27].

Isoniazida și pirazinamida provoacă leziuni hepatice prin inducerea formării radicalilor liberi, metaboliților activi cu toxicitate directă asupra membranelor hepatocitelor. Rifampicina provoacă colestază prin concurența cu enzimele implicate în captarea și excreția bilirubinei. Toate aceste trei medicamente sunt capabile să inducă leziuni hepatice de tip idiosincrazic prin hipersensibilitate la medicamente [11].

Persoanele cu ciroză hepatică pot avea un risc mai mare de a dezvolta AMF cu o incidență de 8–35% în funcție de clasa cirozei (B sau C). S-a raportat că la sexul feminin, un număr crescut de antituberculoase hepatotoxice și majorarea FA au favorizat dezvoltarea leziunilor hepatice la pacienții cu hepatită cronică și/sau ciroză în stadiu incipient. S-a constatat că regimurile antituberculoase ce conțin PZA cresc riscul de AMF la pacienții cu ciroză, îndeosebi la asocierea infecției HIV și creșterea numărului leucocitelor. La bolnavii cu ciroză, ca criterii de diagnostic pentru AMF s-au propus următoarele: dacă nivelul enzimelor hepatice a crescut ≥ 3 ori față de valorile normale inițial, sau dacă nivelul enzimelor hepatice a crescut $\geq 1,5$ ori față de valorile ridicate inițial.

Pacienții cu ciroză au riscul de a suferi leziuni hepatice din cauza funcției hepatice inițiale afectate. De asemenea, timpul de înjumătățire a preparatelor antituberculoase este prelungit la acești pacienți din cauza scăderii capacității de a metaboliza aceste medicamente. S-a constatat că bolnavii cu ciroză clasa B dezvoltă mai frecvent AMF decât cei cu clasa C, din cauza unui regim ce conținea medicamente antituberculoase cu potențial hepatotoxic – INH, RIF și PZA. Constatarea infecției cu HIV ca factor potențial de risc pentru AMF la pacienții cu ciroză se datorează unei modificări a căii oxidative a preparatelor antituberculoase, precum și hepatotoxicității medicamentelor antiretrovirale și/sau antifungice, utilizate în tratamentul infecției oportuniste micotice. Manifestările leziunilor hepatice la pacienții cu ciroză au survenit cel mai devreme peste șase zile, din aceste considerente e necesar de monitorizat nivelul enzimelor hepatice în termen de o săptămână de la inițierea tratamentului antituberculos și de repetat periodic timp de cel puțin trei luni. Studiile farmacocinetice ale preparatelor antituberculoase nu au

demonstrat că o micșorare a dozei de RIF și PZA ar reduce riscul de AMF. Dozele de RIF și PZA de până la 35 și, respectiv, 60 mg/kg, în comparație cu cele standard de 10 mg/kg și 25 mg/kg, nu au crescut riscul de hepatotoxicitate, în timp ce eficiența tratamentului de tuberculoză ar putea crește [11].

Pentru majoritatea medicamentelor tuberculoase, relația dintre doză și toxicitate nu este cunoscută, cu excepția hepatotoxicității asociate cu doze mari de PZA (>40 mg/kg/zi). Cu toate acestea, studii farmacocinetice și farmacodinamice recente au sugerat că dozele de PZA mai mari decât cele recomandate în prezent pot fi mai eficiente. Există, de asemenea, rapoarte ce sugerează că o doză mai mare de RIF este eficientă, fără efecte adverse grave. O serie de studii anterioare au arătat că nivelurile serice scăzute de INH și/sau RIF ar putea fi problematice, deoarece sunt asociate cu eficacitate terapeutică scăzută și eșec terapeutic relativ ridicat. Deși sunt disponibile unele date despre doză și toxicitate, medicii pot fi îngrijorați că încercările de majorare a dozei de medicamente antituberculoase pot duce la o creștere a frecvenței AMF. Cu toate acestea, unele studii au demonstrat că nivelul acestor medicamente în sânge nu are legătură certă cu dezvoltarea leziunilor hepatice. Concentrația preparatelor antituberculoase de primă linie a fost normală la majoritatea pacienților, indiferent de prezența hepatotoxicității. În același timp, pentru INH sunt mai importante nivelele metaboliților toxici, care sugerează că statutul de acetilator lent al INH prin NAT-2 poate fi un factor de risc pentru AMF induse de preparatele antituberculoase, cu dezvoltarea unei hepatotoxicități mai severe decât cu acetilatorii rapizi. Studiul în cauză sugerează că doza sau concentrația plasmatică de INH, cu metaboliții ulteriori, poate juca un rol important în AMF induse de INH sau de un alt medicament antituberculos [8].

Tratamentul profilactic al tuberculozei latente timp de două luni cu RIF și PZA a prezentat o hepatotoxicitate mai frecventă și mai gravă (8-13% în comparație cu 1-4%) față de utilizarea timp de șase luni a INH, precum și în cazul tratamentului standardizat (INH, RIF, PZA) al tuberculozei active. Un șir de autori presupun că motivul primar ar fi PZA. Se consideră că în cazul tratamentului tuberculozei latente, pacienții ingerează o cantitate mai mare de alcool decât în tratamentul standardizat, ceea ce crește riscul hepatotoxicității. Se relatează că INH ar micșora hepatotoxicitatea RIF și PZA, dar încă nu e clar mecanismul [7, 12, 31].

Diagnosticul afecțiunilor medicamentoase provocate de preparatele antituberculoase se bazează pe datele obiective (acuze și simptome clinice) și pe cele de laborator. Printre parametrii de laborator se evidențiază:

1) sindromul citolizei – creșterea nivelului de transaminaze (AlAT, AsAT), de bilirubină totală și directă, ce reflectă gradul de deteriorare (necroză, distrofie) a hepatocitelor;

2) sindromul colestazei: niveluri crescute de gamma-glutamyltransferază (GGT), fosfatază alcalină (FA), colesterol, bilirubină directă, ce reflectă o afectare a funcției excretorii a ficatului;

3) sindromul insuficienței hepatice: scăderea indicelui protrombinei, prelungirea timpului protrombinei și a raportului normalizat internațional (INR), scăderea albuminei, colinesterazei, ce reflectă diminuarea funcției sintetice a ficatului;

4) sindromul imunoinflamator: niveluri crescute de γ -globuline, proteina C reactivă, imunoglobuline, complexe imune circulante, apariția autoanticorpilor în sânge, iar eozinofilia poate fi unul dintre semnele-cheie de laborator ale componentei imunoalergice a leziunilor hepatice provocate de medicamente [8, 9, 37].

Simptomele clinice ale leziunilor medicamentoase necomplicate nu sunt specifice. Acestea includ: 1) slăbiciune nemotivată; 2) greață, vomă, scăderea poftei de mâncare; 3) durere, disconfort în regiunea epigastrică și hipocondrul drept; 4) icter, urină întunecată, scaun decolorat; 5) semne ale unui sindrom imunoalergic (erupții cutanate diverse, febră, limfadenopatie, semne ale sindromului citopenic, leziuni simultane ale rinichilor și/sau pancreasului). Semnele suplimentare ale unei componente imunoalergice pot fi: o perioadă scurtă de la începutul tratamentului până la dezvoltarea simptomelor (≤ 1 lună) și revenirea rapidă a simptomelor atunci când medicamentul este prescris din nou. În timpul unei examinări fizice, pe lângă icter, hemoragii și erupții cutanate, este posibilă detectarea hepatomegaliei – un simptom al „tensiunii musculare” în hipocondrul drept. La aproximativ o treime din pacienții (25–36%) cu leziuni hepatice induse de medicamentele antituberculoase, pot lipsi simptomele subiective și cele obiective ale patologiei hepatice [8, 9, 37].

Concluzii

În baza analizei efectuate se poate concluziona:

1. Preparatele antituberculoase de I linie (izoniazida, rifampicina, pirazinamida) sunt medicamente cu un risc major de hepatotoxicitate, incidența căreia crește la asocierea lor.

2. Afectiunile hepatice produse de preparatele antituberculoase pot fi de tip toxic și de tip idiosincrazic, manifestate prin markerii sindroamelor citolitice, colestatic, imunoinflamator și de insuficiență hepatică.

3. Metaboliții intermediari ai izoniazidei, rifampicinei și pirazinamidei în mare parte sunt responsabili de leziunile hepatice.

4. Polimorfismul genetic ale enzimelor implicate în metabolismul izoniazidei, rifampicinei și pirazinamidei (NAT-2, CYP2E1 etc.) va influența semnificativ hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase de I linie.

5. Utilizarea preparatelor antituberculoase necesită o monitorizare activă sistematică și riguroasă, îndeosebi în primele două luni de tratament, a funcțiilor ficatului pentru prevenirea sau corecția hepatotoxicității.

Bibliografie

- Amagon K.I., Awodele O., Akindele A.J. Methionine and vitamin B-complex ameliorate antitubercular drugs-induced toxicity in exposed patients. In: *Pharma. Res. Per.* 2017, vol. 5(5): e00360.
- Ambreen K. et al. Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. In: *International Journal of Advanced Biotechnology and Research.* 2014, vol. 5(3), pp. 423-437.
- Bhise S.B. Isoniazid Toxicity. In: *J. Drug Des. Res.* 2017, vol. 4(7), p. 1060.
- Donald P.R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. In: *Pediatr. Rep.* 2011, vol. 3(2).
- Eminzade S., Uras F., Izzettin F. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. In: *Nutr. Metab.* 2008, nr. 5, pp.18-24.
- Hassan H.M. et al. Investigating the CYP2E1 Potential Role in the Mechanisms Behind INH/LPS-Induced Hepatotoxicity. In: *Front. Pharmacol.* 2018, March 09, art. 198.
- Jasmer R.M., Saukkonen J.J., Blumberg H.M., Daley C.L. Short-Course Rifampicin and Pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. In: *Ann. Intern. Med.* 2002, nr. 137, pp. 640-647.
- Jeong I., Park J.S., Cho Y.J. et al. Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels. In: *J. Korean Med. Sci.* 2015, vol. 30(2), pp. 167-172.
- Khalili H., Dashti-Khaviadaki S., Rasolinejad M. et al. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. In: *Daru.* 2009, vol. 17(3), pp. 163-167.
- Khan S. et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. In: *Biosci. Rep.* 2019, vol. 39(1).
- Laoveeravat P., Wonglarupong N., Phathong C. et al. Characteristics and risk factors for antituberculosis drug-induced liver injury in a cohort of patients with cirrhosis in a tertiary referral university teaching hospital in Thailand. In: *Asian Biomed. (Res. Rev. News).* 2018, vol. 12(2), pp. 65-74.
- Makhlouf H.A., Helmy A., Fawzy E. et al. A prospective study of tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. In: *Hepatol. Int.* 2008, vol. 2(3), pp. 353-360.
- Metushi I.G., Cai P., Zhu X. et al. A Fresh Look at the Mechanism of Isoniazid-Induced Hepatotoxicity. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2011, vol. 89(6), pp. 911-914.

14. Metushi I., Uetrecht J., Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016, vol. 81(6), pp. 1030–1036.
15. Nadarajah K., Khan A.H., Irfhan A.I. et al. Gender Differences and Treatment Outcome among Drug Induced Hepatotoxicity Tuberculosis Patients. In: *Open Medicine Journal.* 2019, vol. 6(27), pp. 26-32.
16. Perwitasari D.A., Atthobari J., Wilffert B. Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity. In: *Drug Metab. Rev.* 2015, vol. 47(2), pp. 222-228.
17. Ramachandran A. et al. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: current understanding and future perspectives. In: *J. Clin. Transl. Res.* 2018, vol. 4(1), pp. 75-100.
18. Ramappa V., Aithal G.P. Hepatotoxicity Related to Antituberculosis Drugs: Mechanisms and Management. In: *Clin. Exp. Hepatol.* 2013, vol. 3(1), pp. 37–49.
19. Richardson M. et al. Influence of genetic variants on toxicity to anti-tubercular agents: a systematic review meta-analysis (protocol). In: *Systematic Review.* 2017, nr. 6, p. 142.
20. Saad E.I., El-Gowilly S.M., Sherhaa M.O., Bistawroos A.E. Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of alpha-lipoic acid and aminoguanidine against isoniazid-rifampicin-induced hepatotoxicity in rats. In: *Food Chem. Toxicol.* 2010, vol. 48(7), pp. 1869-1875.
21. Shen C., Meng Q., Zhang G., Hu W. Rifampicin exacerbates isoniazid-induced toxicity in human but not in rat hepatocytes in tissue-like cultures. In: *Br. J. Pharmacol.* 2008, vol. 153(4), pp. 784-791.
22. Shih T.-Y. et al. A Novel Mechanism Underlies the Hepatotoxicity of Pyrazinamide. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2013, vol. 57(4), pp. 1685-1690.
23. Srivastava R.K., Sharma S., Verma S. et al. Influence of diabetes on liver injury induced by antitubercular drugs and on silymarin hepatoprotection in rats. In: *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2008, vol. 30(10), pp. 731-737.
24. Tafazoli S., Mashregi M., O'Brien P.J. Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model. In: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008, vol. 229(1), pp. 94-101.
25. Tao L., Qu X., Zhang Y. et al. Prophylactic Therapy of Silymarin (Milk Thistle) on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019, Jan. 10; 3192351.
26. Tostmann A., Boeree M.J., Aarnoutse R.E. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up to-date review. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008, nr. 23, pp. 192-202.
27. Zhang-He Goh, Jie Kai Tee, Han Kiat Ho. An Evaluation of the In Vitro Roles and Mechanisms of Silibinin in Reducing Pyrazinamide- and Isoniazid-Induced Hepatocellular Damage. In: *BioRxiv.* 2019, Oct. 22.
28. Wang P. et al. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. In: *Acta Pharm. Sin. B.* 2016, vol. 6(5), pp. 384–392.
29. Wang Y. et al. Association of PXR and CAR Polymorphisms and Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. In: *Sci. Rep.* 2019, vol. 9(1), p. 2217.
30. Wing Wai Yew, Kwok Chiu Chang, Denise P. Chan. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018, vol. 62(10): e01633-18.
31. Wing Wai Yew, Chi Chiu Leung. Antituberculosis Drugs and Hepatotoxicity. In: *The Hong Kong Medical Diary.* 2007, vol. 12, pp. 7-9.
32. Yadav D. et al. Association of Nat2 Gene Polymorphism with Antitubercular Drug-induced Hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh Population. In: *Cureus.* 2019, vol. 11(4): e4425.
33. Yang S. et al. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. In: *BMJ Open.* 2019, nr. 9: e027940.
34. Бабак О.Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики. В: *InfARMACIA*, 2008, № 4(120), с. 83-88.
35. Вольф С.Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза. В: *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2016, № 3, с. 141-146.
36. Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н. и др. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. В: *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018, № 8(156), с. 116-124.
37. Иванова Д.А. и др. *Лекарственное поражение печени у больных туберкулезом: лечение и профилактика с помощью гепатотропных препаратов.* Москва, 2018. 50 с.
38. Ковтун А.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. В: *Лечащий врач.* 2011, № 2, с. 16-20.
39. Макарова С.И. *Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к атопическим заболеваниям и гепатотоксичности противотуберкулезной терапии:* автореф. дисс. докт. биол. наук. Уфа, 2011. 46 с.
40. Суханов Д.С., Иванов А.К. *Гепатопротекторная терапия лекарственных поражений печени при туберкулезе органов дыхания.* Информационно-методическое письмо. СПб., 2010. 48 с.
41. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксолола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). В: *Антибиотики и химиотерапия.* 2011, № 56, с. 1-2, 12-16.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: 079104662,
 e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md