

Toksičnost izoniazida

Sve šira primjena izoniazida u kemoprofilaksi što se sve više provodi u suzbijanju tuberkuloze razlog je da se određuje incidencija i tip medikamentoznih reakcija na izoniazid. U vrijeme kad se istom počelo s tom kemoprofilaksom u širim razmjerima smatralo se da je riziko reakcija vrlo nizak, da se kreće između 0,2% i 0,4%, te da su te reakcije redovito reverzibilne. Američko torakalno udruženje (The American Thoracic Society) preporuča kao idealno da se sve osobe koje su na tuberkulin pozitivne, kroz godinu dana podvrgnu kemoprofilaksi izoniazidom. Zbog te preporuke došlo je do veće incidencije i težih reakcija na izoniazid. Narочito zabrinjuje pojava hepatitisa. Zbog svih tih razloga Byrd, Nelson i Elliott su poduzeli prospektivno proučavanje toksičnosti izoniazida kad se upotrebljava kao kemoprofilaktičko sredstvo. Njihovo je proučavanje bilo preodređeno da se identificiraju osobe kod kojih se razvijaju abnormalnosti jetrenih funkcija, kao i osobe sa simptomatskim reakcijama. Proučavanje je provedeno na odraslim ispitanicima obih spolova koji su bili registrirani u trima vojnim centrima za kontrolu tuberkuloze. U proučavanje su bili uključeni ne samo ispitanici aktivni u vojsci, nego i njihovi članovi obitelji. U prvom posjetu centrima kod svih ispitanika je bilo izvršeno snimanje toraksa, zatim kožno testiranje tuberkulinom (PPD), te određivanje serumske glutamičko oksalacetičke transaminaze (SGOT). Kriteriji da se netko podvrgne kemoprofilaksi bili su: a) dokaz infekcije s *M. tuberculosis* izražen reakcijom na PPD u kožnom testu kad je induracija iznosila najmanje 10 mm nakon 48 sati; b) odsutnost kliničkih i rendgenografskih znakova aktivne tuberkuloze; c) odsutnost težih patoloških stanja ili alkoholizma; d) normalne funkcije jetre izražene aktivnošću SGOT koja ne prelazi 40 j. O mogućnosti reakcija na izoniazid raspravljano je s bolesnicima, koji su zamoljeni i poučeni da se odmah vrate čim bi došlo do pojave sumnjivih simptoma. Rutinske kontrole su, međutim, redovito provedene u prvom, trećem, šestom, devetom i dvanaestom mjesecu nakon početka terapije. U tom vremenu je uziman i uzorak mokraće za dokazivanje prisutnosti izoniazida, ali bolesnici nisu znali koja je svrha uzimanja urina, jer se na taj način htjelo dobiti objektivnog uvida u pouzdanost navoda ispitanika da doista uzimlju izoniazid. Kod svakog takvog posjeta određivana je i aktivnost SGOT, a osim toga je kod 20 bolesnika ta aktivnost određivana nekom prilikom prvo natašte, a zatim opet tri sata nakon uzimanja izoniazida e da bi se vidjelo da li izoniazid interferira s kolorimetrijskom reakcijom koja je bila upotrebljena za određivanje aktivnosti SGOT. Rezultati ovog ispitivanja su pokazali da 16 bolesnika (10%) nije bilo u stanju dovršiti terapiju, 12 od njih zbog simptomatskih reakcija. Najčešći kompleks simptoma uključivao je povišenje temperature, mialgije, artralgije, te nauzeju i povraćanje. Povišenje aktivnosti SGOT bilo je često, ali se ni kod jednog ispitanika nije pojavila klinička žutica. Isoniazid je obustavljen kod četiri asimptomatska bolesnika zbog povišenja aktivnosti SGOT na više od 100 j. (gornja granica normale 40). Simptomatske reakcije i abnormalnosti jetrenih funkcija obično su se javljale pri početku terapije. Nastojanja da se otkrije toksičnost morala bi se, zaključuju autori, koncentrirati u prvoj sedmici primjene lijekova.

Kroz 12-mjesečni period su Moss, Lewis i Knauer u Santa Clara Valley Medical Center u San Joseu u Kaliforniji opazili da je kod pet bolesnika liječenih izoniazidom

došlo do kliničkih simptoma i znakova hepatocelularnog oštećenja. Biopsija je to potvrdila iako su histološke promjene bile kod svih različite. Australija-antigen (HAA) nije bio nađen ni kod jednog bolesnika. U prvom slučaju riječ je o 52-godišnjem bolesniku koji je nakon ekspozicije aktivnoj tuberkulozi postao tuberkulin-pozitivan pa je kod njega određeno liječenje izoniazidom; šest dana nakon početka te terapije dobio je povišenu temperaturu, zimicu, gubitak teka, slabost, znojenje, često mokrenje i laganu dizuriju. Jetra mu je bila osjetljiva na palpaciju, a pipala se 4 cm ispod ruba rebara. Alkalna fosfataza iznosila je 14,4 j. po Bodanskome (normalno 1—4,5), SGOT 190 Frankelovih jedinica (normalno 8—40), SGPT 125 (normalno 5—35). Čim je obustavljen izoniazid nestalo je povišenja temperature, protrombin je od 45% od normale porasao na 100%. Biopsija jetre je pokazala infiltraciju histiocitima, limfocitima, eozinofilima i oskudnim neutrofilima; nešto granuloma sastojalo se poglavito od epiteloidnih stanica i limfocita, a ti su granulomi bili opaženi u nekoliko portalnih područja. Šest sedmica kasnije jetrene funkcije su se normalizirale, a ponovljena biopsija pokazala je samo rijetka žarišta mononuklearne infiltracije i potpunu rezoluciju granuloma. Drugi je bolesnik žena od 56 godina koja se dva mjeseca liječila izoniazidom (300 mg na dan) pa dobila abolične stolice, bol u trbuhu, tamni urin, nauzeju i umor, a na dan prijema u bolnicu i ikteričke sklere, povećanu i bolnu jetru; bilirubinemija je iznosila 15 mg na 100 ml, alkalna fosfataza 8,2 j., SGOT 1.180 j., SGPT 1.300, protrombinsko vrijeme 55%. U serumu nije bilo HAA. Kroz tri daljnja mjeseca nakon prekida terapije izoniazidom svi su jetreni testovi bili normalni. Perkutana biopsija jetre u vrijeme žutice pokazala je promjene koje su odgovarale onima kod akutnog hepatitisa, ali su brojni eozinofili u portalnom području ukazivali na medikamentozni hepatitis. Treći bolesnik bila je također žena koja je imala tri sedmice taman urin, svijetle stolice, bol u predjelu jetre, mučnine i povraćanje te sve veći umor. Na dan prijema imala je žuticu. Prethodno se kroz 4,5 mjeseca liječila izoniazidom u dozi od 300 mg na dan. Bilirubin u serumu iznosio je 19 mg na 100 ml, alkalna fosfataza 10,7 j., SGOT 950 j., SGPT 890 j.; bilirubin je u toku boravka u bolnici dosegao maksimalnu vrijednost od 27,2 mg na 100 ml, ali su transaminaze opadale u aktivnosti. U stadiju oporavka biopsija jetre je pokazivala nalaze koji su govorili za medikamentozni hepatitis. Četvrti bolesnik (46 g.) je nakon 6 sedmica liječenja izoniazidom počeo osjećati umor, opazio je taman urin, bijele stolice i bol u predjelu jetre. Tri sedmice nakon tih smetnji nađena mu je povećana jetra (4 cm ispod ruba rebara), bilirubin 7,7 mg na 100 ml, alkalna fosfataza 265 milijedinica (normalno 85 milijedinica), pa mu je izoniazid izostavljen. Međutim, sedam sedmica nakon početka tih smetnji bilirubin mu je još uvijek iznosio 4,4 mg a alkalna fosfataza se čak još i povisila na 280 milijedinica. Sedmicu dana kasnije bio je ponovno hospitaliziran s povećanom jetrom, protrombinskim vremenom od 70% od normale, SGOT 148 Frankelovih jedinica, SGPT 128 Frankelovih jedinica, serumskim bilirubinom od 3,5 mg na 100 ml. Perkutana biopsija jetre pokazala je opsežnu bilijarnu stazu, umjerenu portalnu, periportalnu i blagu parenhimnu limfocitnu, plazmacelularnu i eozinofilnu infiltraciju, a u nekim parenhimnim stanicama je bila zapažena acidofilna degeneracija te Kupferove stanice prepune lipofuscina, što je sve govorilo za hepatitis u stadiju rezolucije; nakon 11 sedmica sve se normaliziralo. Posljednji bolesnik, 60 godišnja žena, je također uzimala 300 mg na dan izoniazida; nakon tri sedmice dobila je generalizirani pruritus bez ikakvih drugih smetnja, ali su pretrage otkrile povišenje aktivnosti serumske alkalne fosfataze na 140 milijedinica (normalno 20—80), SGOT preko 250 milijedinica (normalno 10—50); ona je, međutim, i dalje uzimala izoniazid, jer se u tom času još nije sumnjalo da taj lijek izazivlje u nje te promjene. Četvrtog dana nakon prekida te terapije još su aktivnosti SGOT i alkalne fosfataze bile povišene (SGOT 340 Frankelovih jedinica), alkalna fosfataza 6,1 B. j. (normala 1—4,5 j.). Kod prijema se našla nekterička koža s ekzorijacijama, nešto povećana jetra i nešto smanjeni patološki nalazi jetrenih testova. U serumu nije bilo HAA. Perkutana biopsija jetre pokazala je upalni infiltrat koji se sastojao uglavnom od limfocita, ali i znatnog broja plazmastanica i eozinofila u pretežno portalnoj lokalizaciji. Bilo je i nekoliko žarišnih nakupina kroničnih upalnih stanica u parenhimu s acidofilnim tjelećcima, a i Kupferovih stanica punih lipofuscina, što je sve govorilo za regresiju hepatitisa. Šest sedmica nakon početka pruritusa sve su se pretrage normalizirale. Moss, Lewis i

Knauer u diskusiji citiraju i drugu literaturu o izoniazidom izazvanom hepatitisu, ali ističu da je profilaktičko uzimanje izoniazida, kao u slučajevima koje oni prikazuju, rijetko bilo otkriveno za nastanak medikamentoznog hepatitisa. Oni te publikacije citiraju ističući posebnu onu (U. S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service and Mental Health Administration, Center for Disease Control: Possible INH-associated hepatitis, *Morb. Mort. Week. Rep.*, 19 (1970) 462 u kojoj je bilo nađeno da je od 2321 osoba koje su uzimale profilaktički izoniazid kroz 9 mjeseci 19 dobilo klinički hepatitis, od njih čak 2 i umrlo. U dosadašnjim slučajevima biopsijom jetre se uvijek našlo da je slika odgovarala slici virusnog hepatitisa, a samo je jednom ustanovljeno da i drugi medikamenti mogu uzrokovati jetrene granulome. U sadašnjem je prikazu pak istaknuto da je slika lezije jetre varirala od klasičnog virusnog hepatitisa do portalne upale i portalnih granuloma. Autori u zaključku izrazuju uvjerenje da za razliku od drugih alergijskih ili toksičkih reakcija izoniazid izazivlje idiosinkratičko oboljenje jetre koje ne ovisi o dozi. Stupanj težine bolesti je i kod drugih bolesnika kao i kod upravo prikazanih varirao od samo prolazno povišenih aktivnosti transaminaza do fulminantnog hepatitisa.

Prošle (1972.) godine je objavljen i pregledni članak o akutnoj toksičnosti izoniazida i to na temelju vlastitih zapažanja kod 42 bolesnika što ih je obradila Carolyn Brown u Anchorageu na Aljasci. Ona je u literaturi do 1971. g. našla o općenitoj toksičnosti izoniazida 36 publikacija, te 12 publikacija o izoliranim slučajevima otrovanja u anglo-američkoj literaturi, a čak 14 u francuskoj. Autorica ističe da velike, letalne doze izoniazida izazivlju opću sliku reakcija koja započinje već unutar 30 minuta do 2 sata nakon ingestije. Prve su manifestacije nauzeja, povraćanje, maglovit vid, povećana optička senzibilnost (obojena svjetla, iskre itd.), omaglica i nerazumljiv govor. Ubrzo nakon toga nastaje stupor i koma zatim toničko-klonički grčevi tipa grand mal ili lokalizirani grčevi unutar jednog od tri sata nakon ingestije. Nakon grčeva može doći do rapidne progresije te do intraktabilne kome s izrazitom hiperrefleksijom ili potpunom arefleksijom, pozitivnim Babinskim, jakom hipotenzijom, cijanozom i letalnim egzitusom. Fizički pregled i laboratorijske pretrage otkriju jedan ili više znakova: jaku metaboličku acidozu, hiperpireksiju, albuminuriju, tahikardiju, hiperglikemiju, blagu hiperkalijemiju, hipotenziju, povećano izlučivanje piridoksina te oliguriju koja progredira do anurije. Kod obdukcije nađe se pasivna kongestija mozga, slezenc, jetre i pluća kao i demijelinizacija traktusa optikusa i smekšavanje sive supstancije u meduli spinalis. Jednom je nađena i degeneracija proksimalnih tubula s granularnim smeđim pigmentom u sabirnim kanalicima (Kelso, T., Toll, H. W., Pinkerton, D. C., Kier, L. C.: Death due to intentional overdosage of izoniazid: A case report, *J. Forensic Sci.*, 10:313, 1965.). »Oštećenje mozga« te cerebralni edem i degenerativne promjene u mnogim organima također su bile nađene obdukcijom. Schlaepfer i Hager (Schlaepfer, W. W., Hager, H.: Ultrasonic studies of INH-induced neuropathy in rats: I. Early axonal changes, *Amer. J. Path.*, 45 [1964] 209) su opisali primarnu aksonalnu degeneraciju kod neuropatije izazvane izoniazidom kod štakora iako nisu mogli isključiti ni toksični učinak na metabolizam živčanog vlakna. Carolyn Brown daje pregledne tablice u kojima prikazuje slučajeve iz američke literature i selekcionirane slučajeve iz britanske, zatim posebno selekcionirane iz francuske literature; u tim je tablicama naveden autor, dob i spol otrovanog, aproksimativna doza uzetog izoniazida, način liječenja i ishod. Iz tih se tablica vidi da su Francuzi dosljednije provodili terapiju piridoksinom i da su imali više uspjeha u liječenju, ali je očito i to da su njihovi otrovani uzimali manju količinu izoniazida. U vrlo detaljnoj tablici prikazano je daleko više podataka o vlastitim slučajevima kojih je bilo 42; tu je navedeno i vrijeme između časa ingestije i časa početka terapije, zatim vrijednost CO₂ u plazmi u mEq na litru, koncentracije izoniazida u serumu i količina primijenjenog piridoksina i konačno opširniji podaci o načinu liječenja. U diskusiji se autorica posebno osvrnula na metaboličku acidozu i mogućnost direktnog metaboličkog djelovanja piridoksina u antidotnoj primjeni. Iskustvo ove autorice »potpomognuto kliničkim iskustvom iz francuske literature« dovelo ju je do određivanja terapijskog režima za kojeg kaže da je visoko uspješan. Nakon što je osigurana adekvatna ventilacija i nakon što se uzme krv za određivanje izoniazida u njoj, započne se forsiranom diurezom s pomoću Ringerove otopine laktata uz manitol i furosemid. Piridoksin se daje

intravenski i to na bazi 1 g za svaki gram uzetog izoniazida. Ako doza uzetog izoniazida nije poznata daje se najednom 5 g piridoksina, a zatim nakon 30 minuta ponovno ista doza od 5 g. Natrijev bikarbonat se daje za korekciju metaboličke acidoze. Diazepam se katkada daje za suzbijanje grčeva i konvulzija. Autorica kaže da većina bolesnika vrlo dobro reagira na tu terapiju.

Byrd, R. B., Nelson, R., Elliot, R. C.: Toxicity. A Prospective Study in Secondary Chemoprophylaxis, J. A. M. A., 220 (1972) 14-71. - Moss, J. D., Lewis, J. E., Knauer, C. M.: Isoniazid-Associated Hepatitis, A Study of Five Cases, Amer. Rev. Resp. Dis., 106 (1972) 849. - Brown, C. U.: Acute Isoniazid Poisoning, Amer. Rev. Resp. Dis., 105 (1972) 206.

D. DIMOV