

# Značenje reakcija biotransformacija u pojavi idiosinkratskih reakcija lijekova

ANDREA ANTOLIĆ<sup>1</sup>, MIRZA BOJIĆ<sup>2</sup>

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
A. Kovačića 1, 10 000 Zagreb

<sup>1</sup>Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

<sup>2</sup>Zavod za farmaceutsku kemiju

## Uvod

Nuspojava lijeka (engl. *adverse drug reaction*) je svaka štetna neželjena reakcija na lijek koji se koristi u uobičajenoj dozi za profilaktičke, dijagnostičke ili terapijske svrhe ili za modifikaciju fiziološke funkcije, uz uvjet da postoji uzročno-posljedična veza ili ona ne može biti isključena (1). Kliničke manifestacije nuspojave različitog su intenziteta i kreću se od neugodnih stanja poput suhoće u ustima do ozbiljnih reakcija poput srčanog zastoja. Ozbiljne nuspojave predstavljaju značajan problem u zdravstvenom sustavu. Konvencionalno nuspojave na lijekove klasificiramo u šest kategorija: A (engl. *augmented*, o dozi ovisne nuspojave), B (engl. *bizarre*, idiosinkratske reakcije), C (engl. *chronic*, povezane s vremenom primjene lijeka), D (engl. *delayed*, odgođene), E (engl. *end of treatment effects*, nastaju nakon primjene lijeka) te F (engl. *failure of therapy*, terapijski neuspjeh) (2).

Pojam idiosinkratske reakcije odnosi se na nuspojave koje se ne javljaju u većine pacijenata kada se lijekovi primjenjuju u odobrenim dozama, a mehanizam nastanka takvih reakcija ne uključuje poznata farmakološka svojstva lijekova. Nepredvidive su, odgođene u nastanku, niske učestalosti, ali velike smrtnosti. Iako rijetke, s učestalošću od 1/1000 ili 1/100 000, u Hrvatskoj je u 2015. godini registrirano 2 640 slučajeva nuspojave tipa B, što iznosi 28,4 % svih prijavljenih nuspojave (3). Predstavljaju značajan klinički problem s obzirom da su posljedice takvih reakcija često opasne po život, a mehanizam nastanka nije u potpunosti razjašnjen. Ispitivanja toksičnosti tijekom razvoja novih lijekova pokazala su se neučinkovita u predviđanju lijeka kandidata i njegove povezanosti s pojavom idiosinkratskih reakcija, što ponekad dovodi do povlačenja lijekova s tržišta ili stavljanja oznake upozorenja. Dosadašnja istraživanja pokazuju kako je biotransformacija lijekova u reaktivne metabolite često uzrokom nastanka idiosinkratskih reakcija, stoga postoji potreba za boljim razumijevanjem osnovnih mehanizama koji dovode do stvaranja reaktivnih metabolita. Idiosinkratske

reakcije mogu zahvatiti bilo koji organ, no najčešće se manifestiraju na koži, jetri te koštanoj srži, a većina nastaje posredovanjem imunološkog sustava (4,5).

U ovom je radu naveden pregled lijekova i njihova biotransformacija u reaktivne metabolite prema mjestu nastanka idiosinkratske reakcije.

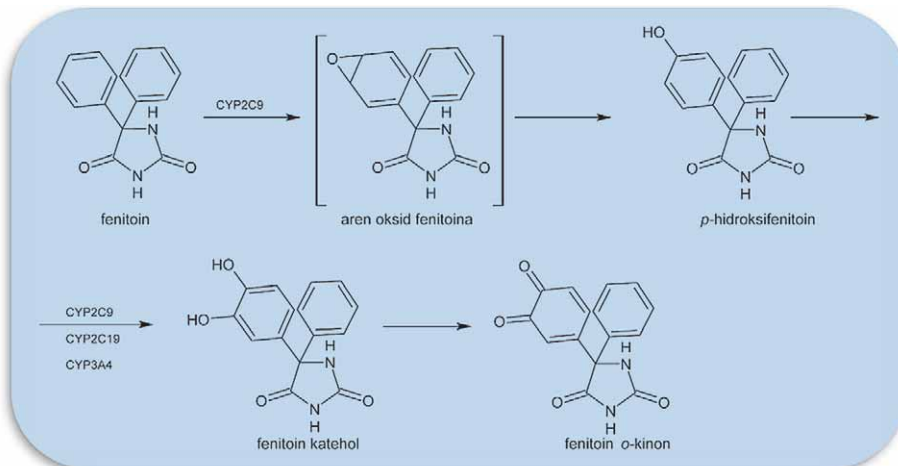
### Idiosinkratske reakcije na koži

Kožne reakcije preosjetljivosti su najčešći tip idiosinkratskih reakcija te variraju od blagih urtikarija, crvenila i osipa do po život opasnih stanja poput Stevens Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize. Razlikuju se po histopatološkim obilježjima, a zajednička značajka im je odgođen nastanak. Uglavnom se javljaju 6 sati do 10 dana nakon prve primjene lijeka, dok se nakon ponovne primjene lijeka javljaju unutar dva sata što potvrđuju hipotezu o posredovanju imunološkog sustava u nastanku idiosinkratskih reakcija na koži.

Idiosinkratske reakcije koje uzrokuju eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS, engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) su potencijalno opasna akutna nuspojava koja je karakterizirana vrućicom, lezijama na koži, eozinofilijom, atipičnom limfocitozom, artralgijom, limfadenopatijom te uključuje brojne organe. Smrtnost doseže i do 10 % pacijenata, uglavnom zbog zatajenja jetre. Prvi put je opisana kod pacijenata koji su primjenjivali antikonvulzive poput fenitoina i karbamazepina (6).

Biotransformacijom fenitoina djelovanjem citokrom P450 (CYP) enzima nastaju kemijski reaktivni metaboliti. Značajna reakcija biotransformacije fenitoina uključuje *para* hidrosilaciju vjerojatno preko arenoksida i nastanak *p*-hidroksi fenitoina. Reakcija je katalizirana enzimom CYP2C9. Reaktivni arenoksid djeluje kao hapten, veže se za endogene makromolekule i uzrokuje imunološki odgovor. Nastali *p*-hidroksifenitoin daljnjom oksidacijom prelazi u katehol, odnosno toksični *o*-kinon koji se također veže za makromolekule i izaziva imunološki odgovor (slika 1.). Polimorfizam enzima CYP2C9 utječe na doziranje fenitoina, ali i na pojavnost idiosinkratskih reakcija (7,8).

Toksična epidermalna nekroliza najteži je oblik idiosinkratskih reakcija na koži sa stopom mortaliteta približno 30 %, dok je Stevens Johnsonov sindrom nešto blaži oblik sa stopom mortaliteta od 10 %. Klasični simptomi su visoka tjelesna temperatura i malaksalost popraćeni bolnim osipom i crvenilom na koži. Crvenilo zahvaća mukozne membrane genitalnog područja, područja oko usta, a zatim se širi te može zahvatiti i oči izazivajući sljepoću. Nadalje reakcija zahvaća gastrointestinalni te respiratorni sustav u trećine pacijenata te uzrokuje povišenje jetrenih enzima što dovodi do nekroze jetre. Reakcija nastaje unutar 14 dana od prve primjene lijeka, no pri ponovnom izlaganju lijeku to vrijeme se skraćuje. Posredovane su imunološkim sustavom te se češće javljaju u osoba koje boluju od autoimunih ili renalnih bolesti te HIV infekcija. Do sada je zabilježeno preko 100 lijekova koji izazivaju toksičnu epidermalnu



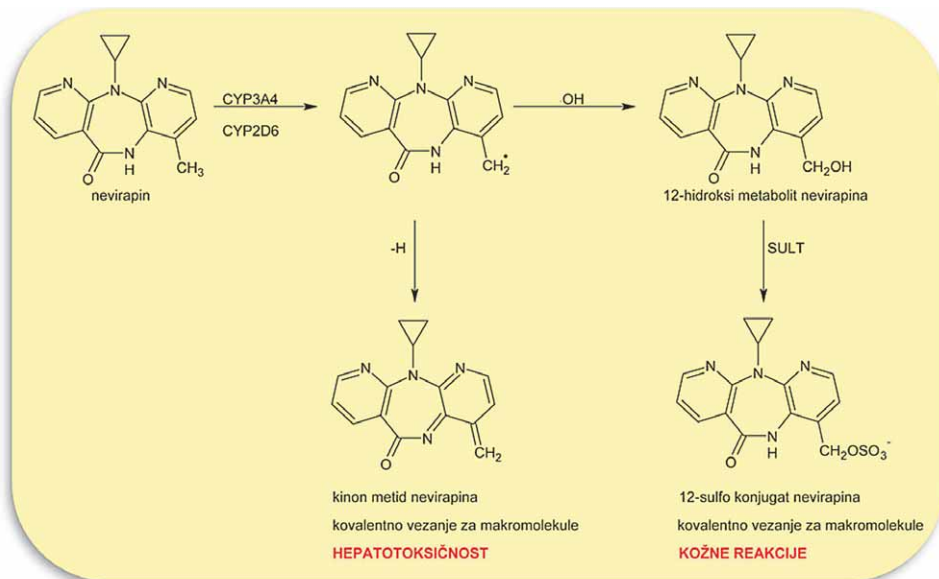
Slika 1. Biotransformacija fenitoina i nastanak reaktivnih metabolita (7)

nekrolizu i Stevens Johnsonov sindrom, a među njima su i antikonvulzivi poput lamotrigina, nesteroidni protuupalni lijekovi te sulfonamidi (8).

Nevirapin je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze i koristi se kod HIV infekcija. Njegova upotreba je ograničena zbog relativno visoke pojavnosti kožnih reakcija koje mogu biti i po život opasne (toksična epidermalna nekroliza i Stevens Johnsonov sindrom) te posljedične hepatotoksičnosti. Razvijen je animalni model koji vrlo dobro opisuje nastanak kožnih reakcija povezanih s primjenom nevirapina te potvrđuje uključenost imunološkog sustava. Kako u životinja (ženski BN štakor), tako i u ljudi zapaženo je da se reakcija javlja unutar prvih šest tjedana primjene te da je češća u žena. Također uočeno je da osobe koje imaju smanjeni broj CD4<sup>+</sup> T stanica rjeđe razvijaju kožne reakcije od onih s normalnim brojem CD4<sup>+</sup> T stanica. Istraživanja su pokazala da toksične reakcije ne nastaju od izvornog lijeka, već od reaktivnih metabolita. Oksidacijom nevirapina djelovanjem citokrom P450 enzima (uglavnom CYP3A4) dolazi do gubitka vodikovog atoma i stvaranja reaktivnog kinon metida u jetri. Kinon metid se kovalentno veže za makromolekule u stanicama hepatocita, inaktivira citokrom P450 enzime te izaziva hepatotoksičnost. S druge strane dolazi do nastanka 12-hidroksi metabolita nevirapina, stabilnog metabolita koji se nakuplja u epidermisu te djelovanjem sulfotransferaza nastaje toksični 12-sulfo konjugat nevirapina (slika 2.) (9).

### Hematološke idiosinkratske reakcije

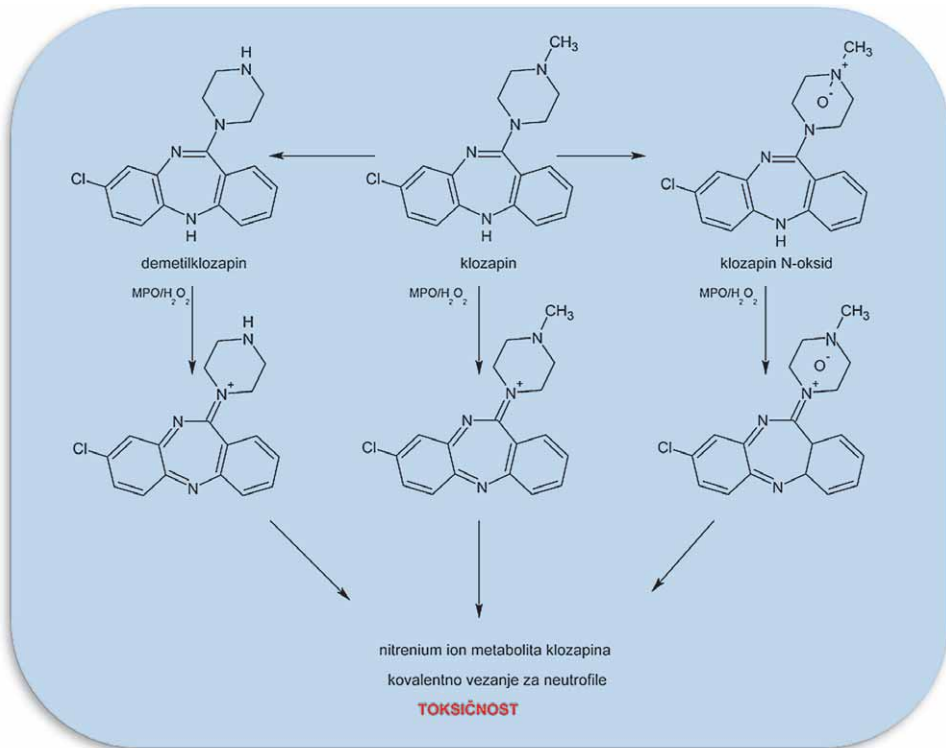
Neki lijekovi mogu dovesti do smanjenog preživljavanja ili apoptoze stanica koštane srži uzrokujući selektivnu ili globalnu supresiju hematopoeze. Kovalentno vezanje reaktivnog metabolita za makromolekule koštane srži uzrokuje imunološki odgovor i posljedičnu apoptozu hematopoetskih stanica. Navedeno se očituje kao agranulocitoza, trombocitopenija ili u najtežem slučaju, aplastična anemija (10).



Slika 2. Metabolizam nevirapina i nastanak reaktivnih metabolita (9)

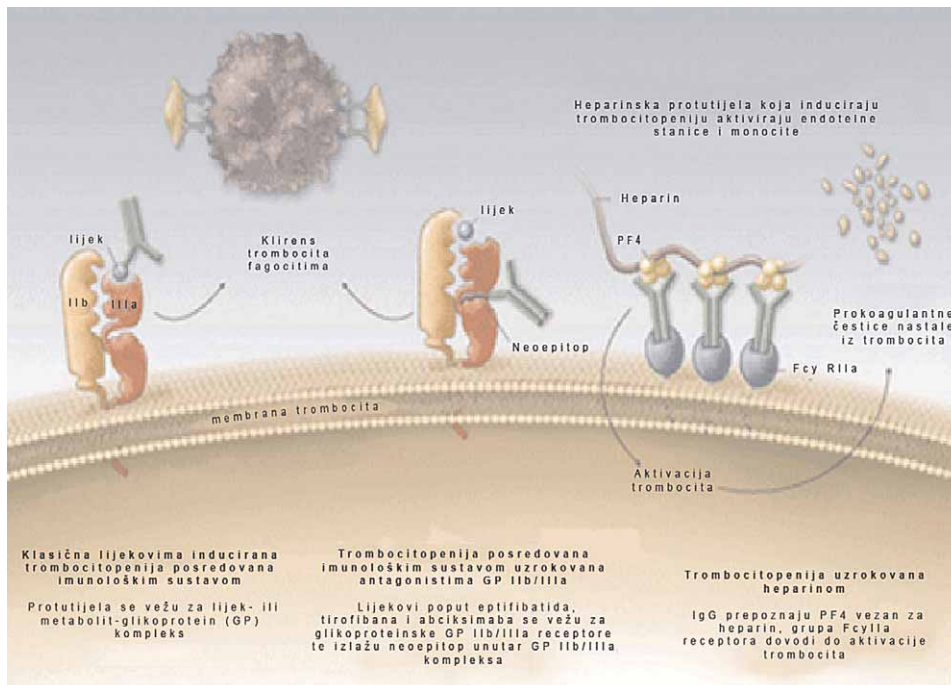
Agranulocitoza predstavlja značajno smanjenje granulocita u perifernoj krvi, dok ukupna količina neutrofila pada ispod  $0,5 \times 10^9/L$ . Javlja se jedan do tri mjeseca nakon prve primjene lijeka i na početku je uglavnom asimptomatska. U uznapredovaloj fazi manifestira se naglim padom količine neutrofila, bolnim grlom, povišenom tjelesnom temperaturom često praćena razvitkom upale pluća koja može dovesti i do sepse. Agranulocitoza nastaje kao rezultat perifernog uništenja neutrofila ili prekursora neutrofila u stanicama koštane srži. Idiosinkratska agranulocitoza može nastati zbog interferencije lijeka sa staničnim funkcijama poput mitoze ili sinteze proteina, odnosno kao rezultat imunološke reakcije pri čemu dolazi do stvaranja protutijela na lijek koja ulaze u interakciju s neutrofilima (11).

Klozapin je antipsihotik koji se koristi za liječenje refraktornih oblika shizofrenije. Kod 2–3 % pacijenata uzrokuje idiosinkratsku agranulocitozu karakteriziranu razinama neutrofila manjim od  $0,5 \times 10^9/L$  te povećava rizik od fatalnih infekcija sa stopom smrtnosti do 10 %. Javlja se i neutrofilija koja je povezana s imunološkim odgovorom i povećanim razinama upalnih citokina. Toksični učinci klozapina nastaju stvaranjem reaktivnih kisikovih spojeva djelovanjem NADPH oksidaze i mijeloperoksidaze u neutrofilima. Klozapin se oksidira do reaktivnog nitrenium iona koji reagira sa sulfhidrilnim skupinama glutaciona. Takav konjugat smanjuje raspoložive količine glutaciona u neutrofilima te dovodi do njihove apoptoze. Pretpostavlja se da se nitrenium metabolit klozapina veže i za prekursore nukleofila te inducira stvaranje protutijela i imunološki odgovor (slika 3.) (12).



Slika 3. Metabolizam klozapina i toksični učinci (13)

Trombocitopenija označava smanjen broj trombocita u perifernoj krvi. U ranim fazama očituje se povišenom tjelesnom temperaturom, mučninom i povraćanjem, dok smanjenje količine trombocita na manje od 10 000 po  $\mu\text{L}$  uzrokuje pojačano stvaranje modrica na tijelu, krvarenja u gastrointestinalnom sustavu te kao najteži oblik, po život opasnih intrakranijalnih i pulmonarnih krvarenja. Dva su osnovna mehanizma nastanka idiosinkratske trombocitopenije: smanjenje produkcije trombocita (toksičnost na razini koštane srži) te povećana destrukcija trombocita posredovana imunološkim sustavom. Više od 50 lijekova uzrokuje idiosinkratsku trombocitopeniju, poput različitih skupina antibiotika, nesteroidnih protuupalnih lijekova, antiagregacijskih lijekova, sedativa i antikonvulziva, a u pozadini svih reakcija je pojačana aktivacija imunološkog sustava i stvaranje protutijela (slika 4.). Već unutar tjedan dana od prve primjene lijeka dolazi do nastajanja prvih simptoma trombocitopenije, posebice kod primjene heparina, dok kod antiagregacijskih lijekova poput tirofibana, eptifibatida i abciksimaba zbog *i.v.* primjene, reakcija nastaje unutar nekoliko sati od prve primjene. Nakon prestanka primjene navedenih lijekova simptomi se povlače već unutar jednog do dva dana, a razina trombocita vraća se u referentne vrijednosti unutar tjedan dana (14).

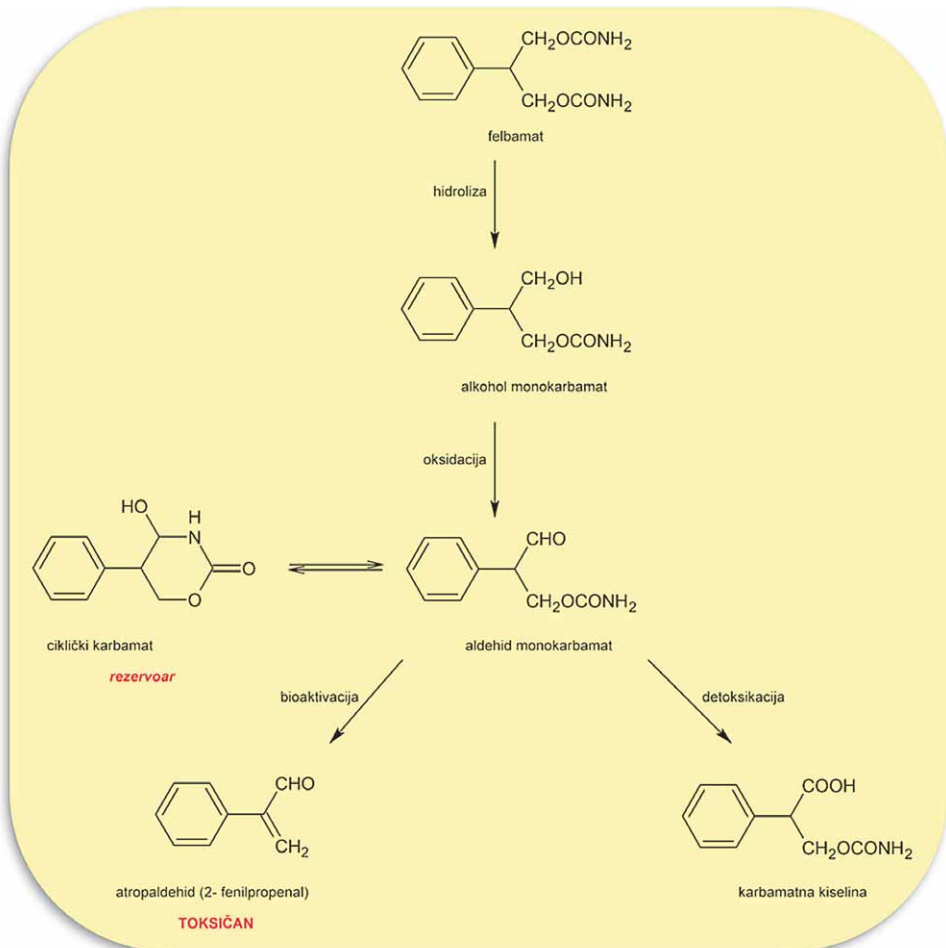


**Slika 4.** Mehanizam nastanka idiosinkratske trombotopenije primjenom antiagregacijskih lijekova (prilagođeno prema Shah i sur., 2009) (15)

Aplastična anemija je karakterizirana gubitkom prekursora krvnih stanica što dovodi do hipoplazije koštane srži te posljedične anemije, trombotopenije i leukopenije. Zbog manjka eritrocita prisutna je opća slabost organizma i umor, manjak trombocita dovodi do krvarenja, dok leukopenija smanjuje otpornost organizma te se javljaju razne upale, a u težim slučajevima i sepsa. Uglavnom je idiopatska, a istraživanja pokazuju da reaktivni metaboliti pojedinih lijekova stvaraju imunogene adukte sa stanicama koštane srži te dolazi do imunološkog odgovora. Idiosinkratska aplastična anemija nastaje unutar mjesec dana od prve primjene nekih antikonvulziva, nesteroidnih protuupalnih lijekova, penicilina i drugih lijekova (16).

Felbamat je antikonvulziv koji se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antikonvulzivima za liječenje epilepsije u djece i odraslih. Nedugo nakon njegove pojave na tržištu zabilježeno je nekoliko slučajeva aplastične anemije te hepatotoksičnosti. Češće se pojavljuje u žena te u djece mlađe od 12 godina s istodobnom primjenom aromatskih antikonvulziva poput fenobarbitala ili karbamazepina. U pozadini idiosinkratske toksičnosti je metabolizam felbamata i nastanak reaktivnih intermedijera. Bioaktivacijom felbamata dolazi do nastanka reaktivnog nestabilnog intermedijera, 3-karbamoil-2-fenilpropionaldehida (aldehid monokarbamat). Metabolit aldehid monokarbamat prolazi kroz reverzibilnu ciklizaciju i stvara se stabilna

ciklička struktura koja služi kao rezervoar za prijenos felbamata u udaljena tkiva dalje od mjesta nastanka, jetre. Tako primjerice u stanicama koštane srži dolazi do eliminacije i nastaje 2-fenilpropenal (atropaldehid) koji je toksičan za stanice i dovodi do nastanka aplastične anemije. Također atropaldehid smanjuje reakcije detoksikacije u hepatocitima, vežući se za aldehyd dehidrogenazu i glutation transferazu te djeluje hepatotoksično (slika 5.) (17).



Slika 5. Metabolizam felbamata i toksični učinci (17)

### Idiosinkratska hepatotoksičnost

Brojni lijekovi i drugi ksenobiotici mogu uzrokovati neki oblik hepatotoksičnosti. Jetra predstavlja organ koji je najčešće zahvaćen nuspojavama lijekova. Razlog tome je središnja uloga jetre u biotransformaciji ksenobiotika te njihovoj ekskreciji.

Epidemiološke studije pokazuju da je hepatotoksičnost uzrokovana lijekovima uzrok više od 50 % slučajeva akutnog hepatitisa, pri čemu 39 % slučajeva otpada na predoziranje paracetamolom, dok je u 13 % slučajeva ona idiosinkratske naravi. Do danas je za više od 1000 lijekova prijavljena nuspojava nekog oblika hepatotoksičnosti što je u nekim slučajevima uzrokovalo povlačenje lijeka s tržišta ili pak stavljanje oznake upozorenja. Iz svega navedenog možemo zaključiti kako lijekovima uzrokovana hepatotoksičnost predstavlja velik izazov za farmaceutsku industriju i razvoj novih lijekova, jer je upravo ova nuspojava zaslužna za neuspjeh značajnog broja lijekova kandidata. Kliničke manifestacije lijekovima uzrokovane hepatotoksičnosti mogu biti različite od onih blažih nespecifičnih poremećaja jetrenih enzima do po život opasnih nekroza. Dva najčešća tipa hepatotoksičnosti su hepatička nekroza (hepatitis) te kolestaza (18,19).

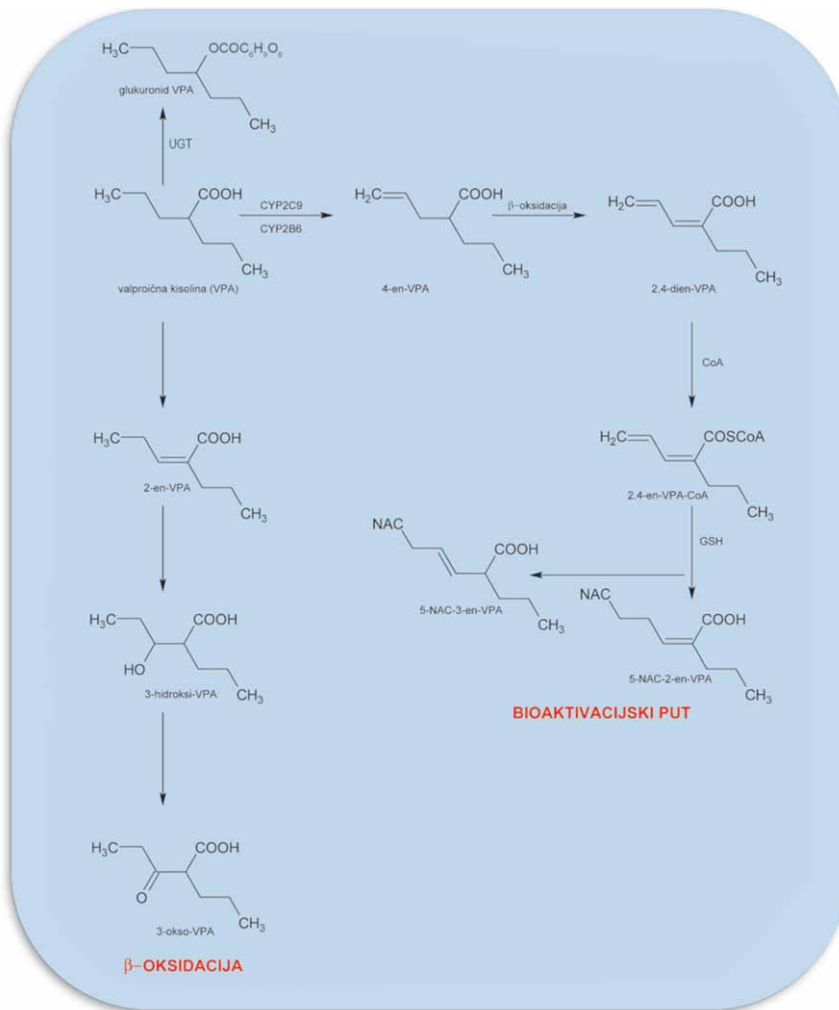
Hepatička nekroza predstavlja najčešći oblik lijekovima inducirane hepatocelularne smrti s udjelom više od 90 %. Uglavnom se javlja 1–3 mjeseca nakon prve primjene lijeka, dok u nekim slučajevima nastanak simptoma može biti odgođen i više od godinu dana, s iznimkom antibiotika telitromicina i trovafloksacina kod kojih reakcija nastaje unutar nekoliko dana. Karakterizirana je inicijalno povišenim vrijednostima alanin aminotrasferaze (ALT) što kasnije dovodi do apoptotičke ili nekrotičke hepatocelularne smrti. Kod većine lijekova takve povišene vrijednosti ALT-a vezane su uz primjenu lijeka te se nakon prestanka primjene lijeka razina enzima snižava na referentne vrijednosti kao što je slučaj sa sulfonamidima, diklofenakom i drugima. Masivna hepatocelularna oštećenja mogu dovesti do po život opasnih stanja poput hepatičke fibroze ili ciroze i čine više od 1 % svih slučajeva idiosinkratske hepatotoksičnosti. Većina lijekova koji uzrokuju idiosinkratsku hepatotoksičnost stvaraju reaktivne metabolite koji izazivaju imunološke reakcije i nastanak protutijela na enzim koji sudjeluje u njihovom nastanku. U prilog tome govore i patohistološki nalazi koji pokazuju da su najveća oštećenja u centrilobularnoj regiji jetre koja sadrži najviše koncentracije citokrom P450 enzima (20,21).

Valproična kiselina je široko upotrebljavani antikonvulziv koji se koristi za liječenje generaliziranih toničko-kloničkih, miokloničkih, atoničkih i parcijalnih napadaja te kao dodatna terapija kod bipolarnog poremećaja. U više od 40 % pacijenata dovodi do povišenja razine ALT-a, bilirubina te aspartat aminotrasferaze (AST) što u više od 0,01 % slučajeva dovodi do hepatičke disfunkcije. Prvi simptomi se javljaju unutar šest tjedna od prve primjene lijeka, a uključuju mučninu, povraćanje, abdominalnu bol, povećanje učestalosti konvulzija te u težim slučajevima leteragiju i komu. Fatalne idiosinkratske hepatotoksičnosti češće su u djece, posebice mlađe od dvije godine (0,2 % slučajeva) te u osoba s mutacijom polimeraze gama koja kodira mitohondrijalnu DNA polimerazu što dovodi do mitohondrijalne disfunkcije te steatoze i hiperamonemije. Dvije su hipoteze koje pokušavaju objasniti hepatotoksičnost valproične kiseline, ni jedna ne uključuje imunološki sustav, već se pretpostavlja da je



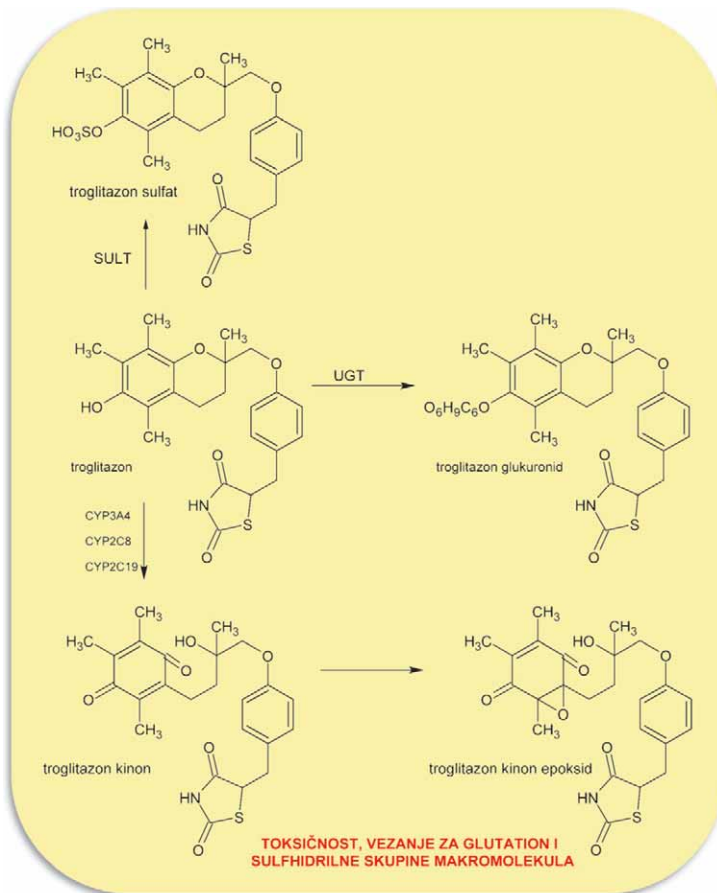
ona oblik metaboličke idiosinkrazije. Prva hipoteza se odnosi na interferenciju valproične kiseline s  $\beta$ -oksidacijom endogenih lipida te smanjenje funkcije mitohondrija. Tioester valproične kiseline i koenzim A (CoA) sudjeluju u stvaranju intermedijera u reakcijama biotransformacije valproične kiseline. Smanjenje količine CoA ili intermedijera valproične kiseline i CoA dovodi do inhibicije metabolizma u mitohondrijima. Valproična kiselina ulazi u reakcije  $\beta$ -oksidacije uz nastanak nekoliko produkata koji stupaju u kompeticiju s endogenim lipidima za enzime iz ciklusa  $\beta$ -oksidacije. Druga hipoteza se odnosi na hepatotoksični nezasićeni metabolit valproične kiseline koji nastaje  $\omega$ -oksidacijom, 4-en-valproičnu kiselinu koja dovodi do pojave masne jetre. U nastajanju 4-en-valproične kiseline sudjeluju citokrom P450 enzimi, posebice CYP2C9 te nešto manje CYP2B6. U djece se valproična kiselina uglavnom metabolizira enzimom CYP2C9 te se smatra da je to jedan od uzroka povećane incidencije idiosinkratske hepatotoksičnosti u male djece. Tome u prilog govori i činjenica da je u odraslih osoba količina metabolita 4-en-valproične kiseline znatno niža u odnosu na djecu. Kemijski reaktivni metaboliti koji nastaju iz 4-en-valproične kiseline, poput 2,4-dien-valproična kiselina imaju potencijal smanjenja zaliha glutaciona u mitohondrijima te stvaranjem konjugata s CoA dovode do inhibicije enzima uključenih u  $\beta$ -oksidaciju (slika 6.) (22,23).

Troglitazon je oralni hipoglikemik iz skupine tiazolidindiona koji djeluje kao agonist PPAR $\gamma$  receptora (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma gama) te povećava unos glukoze u mišiće i adipozno tkivo i posljedično smanjuje inzulinsku rezistenciju i hepatičku glukoneogenezu u pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa II. Molekula troglitazona posjeduje dva kiralna centra te svaki od četiriju stereoisomera pokazuje slična farmakološka svojstva. Također, posjeduje i tokoferolnu skupinu u strukturi što pridonosi antioksidativnoj ulozi troglitazona. Na tržište je stigao 1997. godine, a unutar prve godine od registracije prijavljeno je više slučajeva zatajenja jetre što se u početku nije povezivalo s primjenom troglitazona. Daljnja ispitivanja sigurnosti troglitazona, ali i sve veći broj prijavljenih slučajeva dovela su do povlačenje troglitazona s tržišta u ožujku 2000. godine. Unutar nekoliko mjeseci od početka primjene troglitazona, u pacijenata dolazi do značajnog povišenja razina ALT-a (i do tri puta više razine), bilirubina i alkalne fosfataze (ALP), a nakon prestanka primjene lijeka, razine ALT-a i dalje su u porastu, što je u više od 2 % pacijenata u tri godine primjene lijeka dovelo do fatalnih zatajenja jetre. Troglitazon posjeduje jedinstvenu kromansku strukturu vitamina E koja ima potencijal biotransformacije u reaktivne metabolite: kinon, fenoksi radikal te epoksid, za koje se smatra da induciraju apoptozu u hepatičkim i nehepatičkim stanicama, no točan mehanizam nije potvrđen. Više od 70 % troglitazona metabolizira se fenol sulfotransferazom u troglitazon sulfat koji ulazi u enterohepatičku cirkulaciju nakon bilijarne ekskrecije uz visoko vrijeme polueliminacije. Manji dio se metabolizira glukuronidacijom uz nastanak troglitazon glukuronida i to većim dijelom u intestinalnom traktu, a manjim dijelom u jetri.



Slika 6. Biotransformacija valproične kiseline i toksični učinci (24)

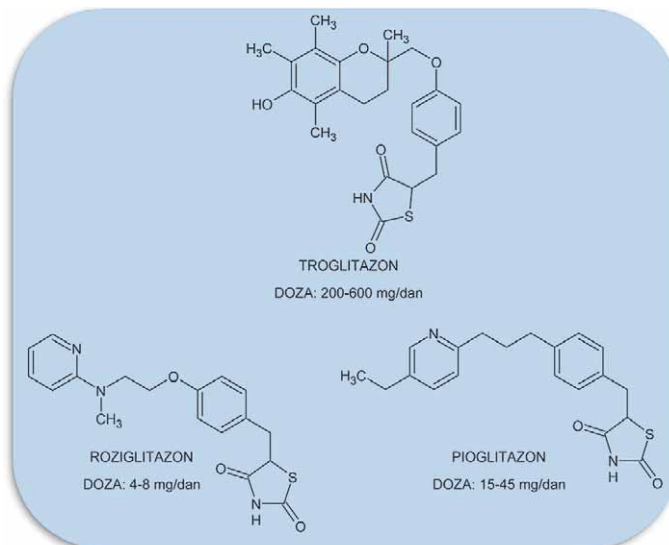
CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19 metaboliziraju nastanak kinonskih metabolita troglitazona oksidacijom kromanskog prstena. Navedeni enzimi dovode do otvaranja prstena i nastanka najmanje tri reaktivna elektrofilna intermedijera. Kako troglitazon kinon ne ulazi direktno u interakciju s glutationom, može se dalje oksidirati do  $\alpha$ -kinona, odnosno otvaranjem prstena nastaju još dva reaktivna intermedijera koji se mogu vezati za DNA ili proteine. Također može doći i do stvaranja kinon epoksida koji smanjuje razine glutationa i veže se kovalentno za sulfhidrilne skupine makromolekula što dovodi do oksidacijskog stresa u hepatocitima (slika 7.). Potvrda navedene hipoteze je nastanak nekroze centrilobularne zone jetre gdje je najviša razina citokrom P450 enzima, a najniža razina glutationa (25–27).



Slika 7. Biotransformacija troglitazona i toksični učinci (28)

Nakon troglitazona, razvijena su još dva lijeka iz skupine tiazolidindiona, roziglitazon i pioglitazon čija primjena nije povezana s pojavom idiosinkratske hepatotoksičnosti. Smatra se da su razlog tome niže primijenjene doze roziglitazona i pioglitazona u odnosu na troglitazon te nedostatak kromanskog prstena u strukturi navedenih lijekova što onemogućava nastanak kinona (29).

Za razliku od idiosinkratskog hepatitisa, kod kolestaze prvenstveno dolazi do povišenja razine ALP-a, uz moguću hiperbilirubinemiju te predstavlja drugi najčešći oblik lijekovima izazvane hepatotoksičnosti. Jedan od primjera je kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline koja dovodi do akutne kolestaze slične bilijarnoj opstrukciji. Liječenje je vrlo dugotrajno, a oštećenja su vidljiva i mjesecima nakon prestanka upotrebe lijekova. Jedan od težih slučajeva, sa smrtnošću od 10 % do 50 %, je stanje kada dolazi do trostrukog povećanja razina ALT-a i dvostrukog povećanja razina bilirubina što uz kolestazu vodi do hepatocelularne nekroze i posljedične žutice te u

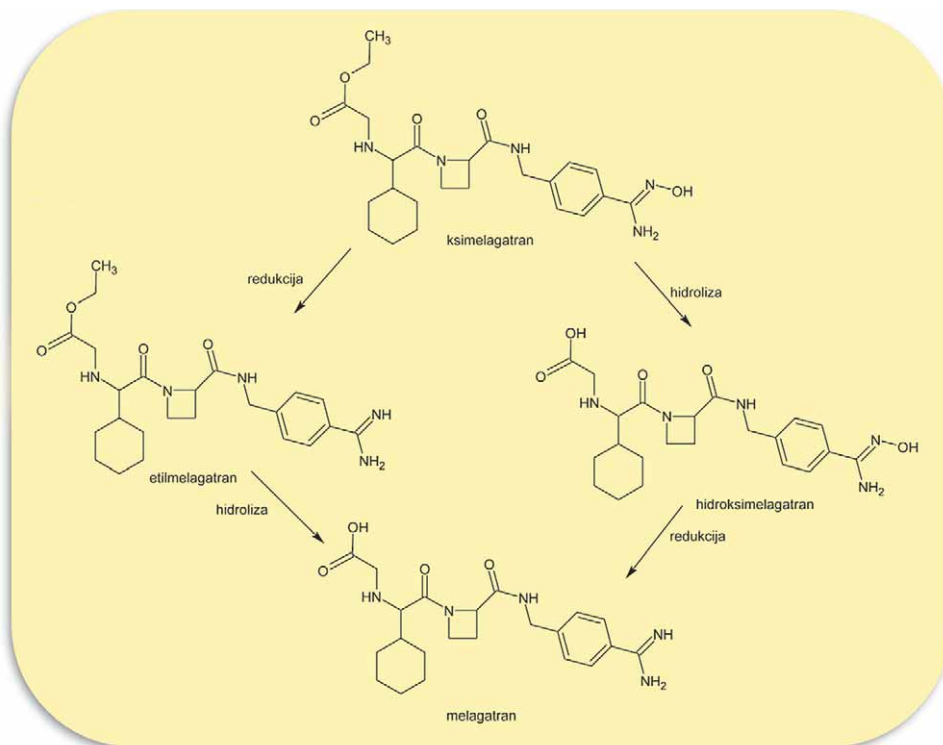


**Slika 8.** Lijekovi iz skupine tiazolidindiona i doziranje

najtežim slučajevima, potrebe za transplantacijom jetre. Primjer lijekova koji izazivaju obje vrste idiosinkratske hepatotoksičnosti su antiepileptici karbamazepin i fenobarbital, sulfonamidi, verapamil i flutamid (21).

Ksimelagatran je prvi oralni direktni inhibitor trombina koji je na tržište došao kao zamjena za antikoagulans varfarin. Tijekom kliničkih ispitivanja sigurnosti i učinkovitosti ksimelagatrana, nije zabilježeno povišenje enzima poput ALT-a, AST-a, ALP-a i bilirubina čime je potvrđena njegova sigurnost. Nakon odobrenja ksimelagatran se počeo sve više propisivati kao prevencija tromboembolijskih bolesti u pacijenata nakon težih operativnih zahvata na donjim ekstremitetima tijekom 12, odnosno 35 dana, te za prevenciju srčanog i moždanog udara kod osoba s atrijskom fibrilacijom te nakon preboljene duboke venske tromboze ili plućne embolije kao dugotrajna terapija. Kod kratkotrajne primjene ksimelagatrana nisu zabilježeni slučajevi hepatotoksičnosti koja se najčešće dijagnosticira povišenjem razina ALT-a i AST-a te bilirubina. S druge strane, kod osoba koje su ksimelagatran koristile u vremenu od 6, odnosno 12 mjeseci u 96 % slučajeva uočeno je povišenje razine ALT-a i do tri puta veće od referentnih vrijednosti te povišenje vrijednosti bilirubina za više od 2 puta u odnosu na referentne vrijednosti. Usljed dugotrajne primjene ksimelagatrana više od 20 % pacijenata razvilo je neki oblik žutice, dok su teža oštećenja jetre, čak i sa smrtnim ishodom uočena u 0,5 % pacijenata. Nakon prestanka primjene ksimelagatrana razine jetrenih transaminaza i bilirubina vraćaju se u referentne intervale unutar dva do tri mjeseca. Navedena zapažanja dovela su do povlačenja ksimelagatrana s tržišta zbog vrlo visokog rizika od razvitka hepatotoksičnosti. Točan mehanizam nije poznat. Općenito lijek može dovesti do toksičnih reakcija svojom biotransformacijom posebice citokrom P450 enzimima

pri čemu nastaju reaktivni metaboliti koji ili su direktno hepatotoksični ili se vežu za proteine u stanicama jetre te izazivaju imunološke reakcije. Biotransformacijom ksime-lagatrana dolazi do njegove bioaktivacije u melagatran preko intermedijera etilmelagatrana, no u njihovom nastanku ne sudjeluje ni jedan od citokrom P450 enzima stoga je isključena mogućnost da toksični učinci ksime-lagatrana potječu od reaktivnih metabolita, već od ishodne molekule, ksime-lagatrana (slika 9.). Jedno od mogućih objašnjenja za nastanak idiosinkratske hepatotoksičnosti proizlazi iz farmakogenetičkih studija koje dovode u vezu povišenje vrijednosti ALT-a s alelima DRB1\*07 i DQA\*02 glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC) čime se predlaže posredovanje imunološkog sustava u nastanku idiosinkrazije (30).



Slika 9. Biotransformacija ksime-lagatrana (31)

## Zaključak

Iako lijek pri razvoju prolazi rigoroznu procjenu tijekom kliničkih ispitivanja u fazama I–III sve nuspojave se ne uoče. Puštanjem lijeka na tržište, na većoj populaciji se pojavljuju neželjene, idiosinkratske reakcije koje se nisu mogle predvidjeti na osnovi prekliničkih i kliničkih ispitivanja. Zbog svoje nepredvidive prirode, idiosinkratske reakcije predstavljaju velik problem pri razvoju lijekova, stoga je poznavanje

osnovnih mehanizama nastanka idiosinkratskih reakcija nužno za procjenu rizika novih lijekova. Idiosinkratske reakcije često su povezane s reaktivnim metabolitima pojedinih lijekova te je dokazano da su analozi koji imaju manje reaktivnih metabolita ujedno i sigurniji. S obzirom da je mali broj prikladnih modela za ispitivanje mehanizama nastanka idiosinkratskih reakcija, pri razvoju novih lijekova potrebno je razviti strategije za predviđanje takvih reakcija. Moguće strategije su izbjegavanje funkcionalnih skupina koje su podložne biotransformaciji u reaktivne metabolite, praćenje kovalentnog vezanja potencijalnog lijeka za makromolekule ili glutation te pronalazak novih animalnih modela koji bi omogućili bolje razumijevanje mehanizma.

## Significance of drug metabolism in onset of idiosyncratic reactions

A. Antolić, M. Bojić

### *Abstract*

Idiosyncratic drug reactions (IDRs) are rare, dose independent adverse drug reactions. Although non-predictable they are not idiopathic and their causes can be rationalized. Drugs susceptible to IDRs usually undergo extensive metabolism. Most common cause of IDRs are reactive metabolites generated through drug biotransformation. In this paper an overview of drugs susceptible to IDRs is given, based on effected organs. IDRs on skin are illustrated with metabolism phenytoin and nevirapine. Hematological IDRs are exemplified with clozapine and felbamate. Hepatotoxicity related to IDRs is explained on valproic acid, troglitazone and ximelagatran. Among strategies on how to reduce occurrence of IDRs include avoidance of specific functional groups (toxicophores) present a viable option.

1. World Health Organisation (WHO): Adverse drug reaction database. <http://www.adr-database.com/What%20are%20ADRs.html/>, datum pristupa 29.8.2016.
2. ABCDE System (Adverse events of type A, B, C, D, E). [http://www.blackwellpublishing.com/content/BPL/Images/Content\\_store/Sample\\_chapter/0632045868/cobert-sample.pdf/](http://www.blackwellpublishing.com/content/BPL/Images/Content_store/Sample_chapter/0632045868/cobert-sample.pdf/), datum pristupa 29.8.2016.
3. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Izvješće Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj za 2015. godinu. Zagreb: 2016.
4. Utrecht J. Idiosyncratic drug reactions. U: Ganten D, Ruckpaul K. ur. Encyclopedic reference of genomics and proteomics in molecular medicine. Springer Berlin Heidelberg New York, 2006; 856–859.
5. Utrecht J. Idiosyncratic adverse drug reactions: Current concepts. *Pharmacol Rev.* 2013; 65:779–808.

6. Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions involving skin. U: Uetrecht J. ur. Adverse drug reactions: Handbook of experimental pharmacology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010; 29–55.
7. Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1998; 39:8–16.
8. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007; 48:1223–1244.
9. Chen J, Mannargudi BM, Xu L, Uetrecht J. Demonstration of the metabolic pathway responsible for nevirapine-induced skin rash. *Chem Res Toxicol*. 2008; 21:1862–1870.
10. Aster RH. Adverse drug reactions affecting blood cells. U: Uetrecht J. ur. Adverse drug reactions: Handbook of experimental pharmacology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010; 57–76.
11. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Possible mechanisms and management. *Am J Hematol*. 2009; 84:428–434.
12. Ng W, Kennar R, Uetrecht J. Effect of clozapine and olanzapine on neutrophil kinetics: Implication for drug-induced agranulocytosis. *Chem Res Toxicol*. 2014; 27:1104–1108.
13. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbit DJ, Maggs JL, Park BK. Neutropil cytotoxicity of the chemically reactive metabolite(s) of clozapine: Possible role in agranulocytosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283:1375–1382.
14. Kenney B, Stach G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133:309–314.
15. Shah RA, Musthaq A, Khardori N. Vancomycin-induced thrombocytopenia in a 60-year old man: a case report. *J Med Case Rep*. 2009; 3:7290.
16. Aster RH. Drug-induced immune cytopenias. *J Tox*. 2005; 209:149–153.
17. Pirmohamed M, Leeder SJ. Anticonvulsant agents. U: Kaplowitz N, DeLeve LD. ur. Drug-induced liver disease, second edition. Informa Healthcare USA, 2007; 485–506.
18. Kaplowitz N. Drug-induced liver disease. U: Kaplowitz N, DeLeve LD. ur. Drug-induced liver disease, second edition. Informa Healthcare USA, 2007; 485–506.
19. Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2010; 52:748–761.
20. Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL, Pirmohamed M, Williams DS. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45:177–202.
21. Holt M, Ju C. Drug-induced liver injury. U: Uetrecht J. ur. Adverse drug reactions: Handbook of experimental pharmacology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010; 29–55.
22. Guengerich FP. Cytochrome P450 activation of toxins and hepatotoxicity. U: Kaplowitz N, DeLeve LD. ur. Drug-induced liver disease, second edition. Informa Healthcare USA, 2007; 13–32.
23. Silva MFB, Aires CCP, Luis PBM, Ruiter JPN, Jlst LI, Duran M, Wanders RJA, de Almeida T. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: A review. *J Inher Metab Dis*. 2008; 31:205–216.
24. Rettie AE, Rettenmeier AW, Howald WN, Baillie TA. Cytochrome P450 catalyzed formation of delta 4-VPA, a toxic metabolite of valproic acid. *Science*. 1987; 235:890–893.
25. Pirmohamed M, Leeder SJ. Anticonvulsant agents. U: Kaplowitz N, DeLeve LD. ur. Drug-induced liver disease, second edition. Informa Healthcare USA, 2007; 485–506.

26. Smith MT. Mechanism of troglitazone hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2003; 16: 679–687.
27. Bhardwaj SS, Chalasani NP. Hepatotoxicity of cardiovascular and antidiabetic medications. U: Kaplowitz N, DeLeve LD. ur. *Drug-induced liver disease, second edition.* Informa Healthcare USA, 2007; 593–630.
28. Yokoi T. Troglitazone. U: Utrecht J. ur. *Adverse drug reactions: Handbook of experimental pharmacology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010; 419–436.
29. Smith MT. Mechanism of troglitazone hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2003; 16: 679–87.
30. Keisu M, Andresson TB. Drug-induced liver injury in humans: The case of ximelagatran. U: Utrecht J. ur. *Adverse drug reactions: Handbook of experimental pharmacology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010; 407–418.
31. Halperin JL. Ximelagatran: Oral direct thrombin inhibition as anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:1–9.

*Primljeno 20. rujna 2016.*