

EFECTELE ADVERSE DIGESTIVE ALE ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE ÎN TERAPIA BOLILOR DE COLAGEN

Alina Rășanu*, S.S. Aramă**, M. Bojincă***, V. Stoica****

REZUMAT

Bolile de colagen sunt afecțiuni cu evoluție cronică, cu perioade de acutizări și remisiuni. Acest fapt implică tratamente de lungă durată, cu posibilitatea apariției a numeroase complicații iatrogene. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt foarte frecvent utilizate de această categorie de bolnavi datorită eficienței terapeutice prompte, cu ameliorarea rapidă a statusului clinic.

Cele mai frecvente reacții adverse ale AINS sunt localizate la nivelul tractului gastrointestinal, putând induce de la simptome digestive nespecifice până la leziuni de-a lungul întregului tub digestiv. Studiile clinice efectuate până în prezent arată că peste 80% din leziunile endoscopice sunt asimptomatice. Afectarea hepatică de către AINS deține o incidență mult redusă comparativ cu cea gastro-intestinală și este de obicei reversibilă, însă se descriu și cazuri de hepatită acută fulminantă.

Cuvinte cheie: AINS, boli de colagen, efecte adverse, leziuni gastrointestinale, hepatotoxicitate, pancreatită acută.

ABSTRACT

The digestive side effects of NSAIDs in collagen diseases therapy

Collagen diseases have a chronic course with flares and remissions. They involve long-term treatments with high risk of side-effects. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used by these patients because of their prompt efficacy, with fast clinical improvement.

The most frequently adverse effects are experienced within the gastrointestinal tract. NSAIDs may induce from nonspecific digestive symptoms to injuries at all levels of the gastrointestinal tract. Clinical trials have revealed that over 80% of the endoscopic findings are asymptomatic. Hepatotoxicity has a lower incidence than gastrointestinal damage and is usually reversible, but cases of fulminant hepatic failure have been described.

Key words: NSAIDs, collagen diseases, side effects, gastrointestinal injuries, hepatotoxicity, pancreatitis.

A. ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) intervin în finalul cascadei inflamatorii, unde inhibă producția de mediatori ai inflamației (bradikinină, prostaglandine, radicali liberi de oxigen). Pe lângă efectul antiinflamator, AINS reduc durerea, scad febra, reduc adezivitatea plachetară, ceea ce argumentează utilizarea lor pe scară largă într-o varietate de sindroame, atât pe termen scurt cât și pe termen lung, pe bază de prescripții medicale sau prin automedicație. Deși efectul benefic se instalează rapid, semnele și simptomele bolilor reapar odată cu metabolizarea și excreția produsului farmaceutic. (1)

Noile progrese în medicină au extins utilizarea AINS, în special a inhibitorilor selectivi/specifici de ciclooxigenază 2 (COX2), în prevenția și tratamentul cancerului și al bolii Alzheimer. Rezultatele studiilor epidemiologice arată că pacienții care consumă regulat AINS prezintă o reducere a incidenței mortalității prin cancer (colorectal, esofagian, gastric, pulmonar, mamar, de prostată și de piele) cu 40-50% comparativ cu pacienții care nu ingeră regulat AINS. (2)

Pe piața internațională există multiple clase de AINS și multe altele sunt în curs de omologare. Competiția permanentă a preparatelor de AINS vizează apariția de produse cu eficiență terapeutică înaltă și reacții adverse cât mai reduse. Se consideră că eficiența clinică și tolerabilitatea diferitelor tipuri de AINS sunt similare la doze echivalente; totuși există o variabilitate a răspunsului individual al pacientului. Alegerea tipului de AINS se face în funcție de istoricul medical al pacientului (intoleranță, reacții adverse), preferința pacientului precum și experiența medicului curant.

Se estimează că în S.U.A. unul din cinci pacienți se tratează cu AINS, iar la pacienții peste 65 de ani utilizarea săptămânală de AINS atinge o prevalență de 70 %. (3)

Riscul de inducere de reacții adverse al unui anumit AINS reprezintă produsul dintre toxicitatea medicamentului, frecvența utilizării acestuia și riscul individual al pacientului. Gastrotoxicitatea reprezintă 50 – 60% din totalul toxicității AINS. Studiile din Europa arată că în fiecare zi sunt spitalizați 1000 de pacienți cu hemoragii digestive superioare (HDS); 40 % din totalul HDS au ca etiologie consumul de AINS, iar 10% decedază. Pacienții care consumă AINS prezintă ulcere gastrice de 10 ori mai frecvent, complicații grave de 3 ori mai frecvent, spitalizare a pacienților de 6 ori mai frecvent și deces

*Dr. Alina Rășanu – medic rezident reumatologie, Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spital Clinic "Dr. I. Cantacuzino", doctorand.

**Conf. Dr. Ștefan Sorin Aramă – Catedra de Patologie Generală, Facultatea de Medicină Dentară, UMF "Carol Davila", București, medic primar medicină internă, doctor în medicină.

***Dr. M. Bojincă – șef de lucrări UMF "Carol Davila" București, Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic "Dr. I. Cantacuzino", medic primar medicină internă și reumatologie.

****Prof. dr. Victor Stoica – șeful Clinicii de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic "Dr. I. Cantacuzino", medic primar medicină internă și gastro-enterologie.

de 5 ori mai frecvent comparativ cu restul populației.

Deși se vorbește preponderent de efectele adverse ale AINS asupra stomacului și duodenului, acestea se pot întâlni în toate segmentele tubului digestiv. Mecanismul de producere al leziunilor este similar indiferent de localizare. Există trei tipuri de mecanisme patogenice:

- I. dependent de COX
- II. independent de COX (mecanism topic)
- III. multifactorial

I. Mecanismul patogenic dependent de COX

Mecanismul major prin care se produc reacțiile adverse digestive ale AINS constă în scăderea concentrației de prostaglandine de la nivelul mucoasei tubului digestiv prin inhibarea COX. Aceste prostaglandine posedă multiple proprietăți:

- a. cresc fluxul sangvin local
- b. stimulează secreția de bicarbonat de la nivelul mucoasei gastro-intestinale.
- c. stimulează secreția de mucus.
- d. previn distrugerea barierei mucoale gastrice.
- e. accelerează proliferarea celulară.
- f. stimulează procesul de transport ionic celular.
- g. stimulează producerea de AMPc.
- h. inițiază formarea stratului fosfolipidic activ.
- i. mențin componentele sulfhidril la nivelul mucoasei gastrice.
- j. stabilizează lizozomii celulari.
- k. stabilizează membrana celulară. (3)

Administrarea de anticorpi antiprostaglandine a dus la apariția de ulcere gastrointestinale, majoritatea simptomatice, unele cu complicații digestive (hemoragie sau perforație) încă de la debut. (3)

Există două isoforme de COX care se deosebesc prin reglarea sintezei și expresia lor:

1. COX1 este constitutivă, se întâlnește în majoritatea țesuturilor, în special la nivelul mucoasei gastro-intestinale, plachetelor sangvine și are o rată de expresie de 2-4 ori. Majoritatea reacțiilor adverse digestive ale AINS sunt atribuite inhibiției acestei isoforme.

2. COX2 este inductibilă sub acțiunea citokinelor (IL1, TNF α), factorilor de creștere, endotoxinelor, oncogenelor; nu se găsește în țesuturi în condiții fiziologice, cu excepția creierului, măduvei spinării și rinichiului, unde este constitutivă; se întâlnește în celulele inflamatorii (sinovioците, fibroblaști, monocite) precum și în adenoame, vase sangvine, vascularizația țesutului metastatic; are o rată de expresie de 10-80 ori. La nivel renal modulează fluxul sangvin glomerular și balanța hidroelectrolitică renală. Efectele terapeutice ale AINS se obțin în special prin inhibarea acestei isoforme. Un AINS este cu atât mai bun și mai bine tolerat cu cât inhibă mai puternic COX2 și inhibă mai slab COX1. (3, 4)

Un factor de predicție al efectului advers gastrointestinal al AINS este reprezentat de gradul de inhibiție al COX1. Doar preparatele care nu inhibă COX1 la doză terapeutică sunt considerate COX2 specifice. Majoritatea AINS inhibă reversibil COX1, dependent de concentrație. S-a demonstrat că, la o doză terapeutică ≥ 15 mg, meloxicamul inhibă cu peste 50% COX1, având astfel un profil inhibitor asemănător cu al AINS clasice. Aspirina, cel mai renumit AINS, inhibă COX prin acetilarea ei, acest mecanism fiind ireversibil. Acest fapt explică de ce aspirina rămâne unul dintre cei

mai potenți inhibitori din clasa AINS. Capacitatea de sinteză a prostaglandinelor revine la normal după mai multe zile, odată cu sinteza de novo a COX. Studiile au demonstrat că aspirina, administrată per os în doză de 10 mg, suprimă cu 60% sinteza de prostaglandine gastrice, putând produce injurie gastrică, chiar ulcere gastrice. Chiar și atunci când se administrează o dată la trei zile se menține redusă sinteza de prostaglandine timp de 5 zile. Deci, nu există doză de aspirină care să protejeze sistemul cardiovascular fără risc de reacții adverse digestive. În plus, prin inhibarea sintezei de tromboxan B2 (Tx B2), atât aspirina cât și AINS clasice, nespecifice, prezintă un risc hemoragic crescut. Determinarea indexului tromboxanic (Tx-I) poate fi utilă la pacienții cu ulcere cronice, refractare la tratament, depistând astfel consumul de AINS. (3)

II. Mecanismul patogenic topic

Majoritatea AINS, fiind acizi slabi, la pH-ul gastric acid nu sunt ionizate și astfel sunt substanțe nepolare, liposolubile, difuzând prin membrana celulelor epiteliale de la nivelul mucoasei gastrice în citoplasmă, unde pH-ul este în jur de 7. Aici AINS vor fi ionizate, devenind hidrosolubile. Prin acest mecanism se produce o acumulare intracelulară a AINS cu apariția de efecte toxice locale, unele dependente, altele independente de COX. Acest mecanism topic de acțiune al AINS reprezintă principalul mecanism prin care se produc eroziunile de la nivelul mucoasei gastrice și hemoragiile digestive acute.

AINS enterosolubile produc mai rar eroziuni și hemoragii gastrice comparativ cu AINS clasice. Acest lucru este valabil numai în terapia de scurtă durată, de 1-2 săptămâni, pentru ca, pe durată lungă, acestea să inducă ulcere gastrice cu o frecvență similară cu cea a AINS clasice, printr-un mecanism sistemic non-topic. (3)

III. Mecanismul patogenic multifactorial

S-a demonstrat că la producerea leziunilor gastrointestinale concură și alți factori. Astfel, AINS potențează secreția de pepsinogen și secreția gastrică acidă independent de prostaglandinele endogene, printr-un mecanism postreceptor. În plus, pacienții care au primit inhibitori ai pepsinei concomitent cu AINS au prezentat mult mai puține ulcerări gastrice.

În patogeneza ulcerelor gastrointestinale induse de AINS intervin și neutrofilele. Acestea, prin creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară (ICAM) de pe suprafața celulelor endoteliale și a CD11/CD18 de pe suprafața leucocitelor, aderă la endoteliul vascular din microcirculația gastrică și mezenterică, cu reducerea fluxului sangvin local. Studiile pe șobolani au demonstrat că inducerea unei neutropenii anterior tratamentului cu AINS reduce semnificativ frecvența și severitatea leziunilor gastrice iar administrarea de anticorpi monoclonali antisituri de adeziune previne apariția acestor injurii. (3)

În lumina acestor rezultate supresia sintezei de prostaglandine pare a fi o condiție obligatorie pentru producerea de leziuni gastrointestinale, la fel cu aderarea neutrofilelor la endoteliul vascular și alterarea fluxului sangvin mucosal. Mecanismul topic concură și el la procesul fiziopatologic al reacțiilor adverse digestive ale AINS.

B. LEZIUNILE INDUSE DE AINS LA NIVELUL TUBULUI DIGESTIV

AINS pot produce de la simptome gastrointestinale nespecifice (durere abdominală, dispepsie, greață, vărsături), până la esofagită, stricturi esofagiene, gastrite, eroziuni gastrice, hemoragii, ulcere peptice, ulcere perforate, ocluzii intestinale și chiar decesul pacientului. Dintre AINS clasice cele din grupa salicilaților nonacetilați par a fi cele mai sigure din punct de vedere al toxicității digestive. Peste 80% din totalul leziunilor endoscopice sunt asimptomatice, așa cum reiese din studiile clinice efectuate până în prezent. (4)

ESOFAGUL

La nivelul esofagului AINS produc în special ulcere și stricturi esofagiene, dar și esofagite postAINS.

Ulcerațiile esofagiene nu sunt specifice AINS, putând fi induse și de alte medicamente. Mecanismul patogenetic comun tuturor preparatelor medicamentoase este reprezentat de contactul prelungit al medicamentului cu mucoasa esofagiană. Diagnosticul ulcerărilor induse de consumul de AINS este un diagnostic de excludere, diagnosticul diferențial realizându-se cu boala de reflux gastroesofagian, neoplasmul esofagian și infecțiile esofagiene.

Factorii de risc cei mai importanți sunt: ingestia medicamentului în clinostatism, imediat înaintea mersului la culcare, ingestia de AINS în perioadele postoperatorii, scăderea salivăției, scăderea clearance-ului esofagian și utilizarea de preparate retard de AINS.

Tratamentul acestor leziuni este nespecific și constă în: scăderea secreției gastrice acide (medicamente antiH₂, inhibitori de pompă de protoni) și neutralizarea secreției gastrice acide (antiacide, sucralfat).

Profilaxia ulcerărilor esofagiene se realizează prin ingestia AINS în timpul meselor sau cu 100-200 ml lichid și prin menținerea unei poziții ortostatice, cel puțin ½ oră după ingestia medicamentului. (3)

Stricturile esofagiene se produc mai rar comparativ cu ulcerările esofagiene. Mecanismul patogenetic și factorii de risc sunt similari ulcerărilor și se întâlnesc în special în prezența bolii de reflux gastroesofagian. Endoscopia digestivă superioară și examenul histologic al leziunilor realizează diagnosticul diferențial al stricturilor esofagiene produse de AINS (mucoasa esofagiană din jurul stricturii este normală) cu stricturile esofagiene din boala de reflux gastroesofagian (mucoasa esofagiană din jurul stricturii este inflamată).

AINS nu produc esofagită postAINS printr-un mecanism primar ci, mai degrabă, exacerbează esofagita deja existentă la pacienții cu boală de reflux gastroesofagian. (3)

STOMACUL ȘI DUODENUL

Stomacul și duodenul sunt sediile de producere a celor mai frecvente și potențial grave leziuni induse de către AINS. Dintre toate AINS, cele cu circuit enterohepatic și timp de înjumătățire lung (ex: sulindac, piroxicam) prezintă cea mai ridicată toxicitate gastroduodenală datorită reexpunerii mucoasei gastrice și duodenale la metaboliții lor activi din refluxul biliar. (4)

Ulcerațiile gastrointestinale simptomatice dețin o prevalență de 2-4 % pe an. Deși acest procentaj pare nesemnificativ, el este important deoarece trebuie raportat la numărul mare de pacienți care consumă anual AINS. Riscul de spitalizare al pacienților cu poliartrită reumatoidă aflați

sub tratament cu AINS este estimat de 7-10 ori mai mare comparativ cu bolnavii cu poliartrită reumatoidă netratați cu AINS. (3, 4)

Din punct de vedere histologic, AINS nu produc o gastrită tipică, ci leziuni mucoale, așa numita "gastropatie". Leziunile caracteristice constau în eroziuni ale mucoasei gastrice și hemoragii subepiteliale, de obicei asimptomatice. Se localizează cu predilecție la nivelul fundului și corpului gastric, dar nu exclusiv. Prezența unor multiple eroziuni de mici dimensiuni însoțite de microhemoragii submucoase este foarte sugestivă pentru o gastropatie indusă de AINS. (3)

Incidența ulcerelor gastrice și duodenale după trei luni de tratament cu AINS este raportată la 10-40%, respectiv 4-15%. Majoritatea sunt însă asimptomatice. Din totalul cazurilor de ulcere hemoragice, cele produse de consumul de AINS sunt de două ori mai frecvent asimptomatice anterior apariției hemoragiei decât ulcerelor de altă etiologie. Deși, explicația acestui fenomen nu este complet elucidată, se consideră că AINS, prin efectul lor analgezic, neutralizează simptomele digestive. Există însă și alte teorii: ingestia de AINS ar exacerba un ulcer preexistent asimptomatic; AINS clasice, prin efectul lor anticoagulant, ar putea crește riscul de sângerare al ulcerelor anterior asimptomatice; se selectează încă de la început pacienții cu toleranță digestivă bună de cei intoleranți, astfel bolnavii din prima categorie pot primi AINS un timp îndelungat până să apară complicațiile ulcerelor (hemoragia, perforația). (3)

Factorii de risc incriminați în producerea ulcerelor gastrointestinale sunt:

1. antecedente de ulcer peptic – crește riscul de 2-4 ori.
2. antecedente de hemoragie digestivă superioară – crește riscul de 2-4 ori.
3. vârsta avansată.
4. utilizarea concomitentă de glucocorticoizi.
5. utilizarea concomitentă de anticoagulante orale, antidiabetice orale sau alte medicamente care interacționează cu AINS.
6. dozele mari de AINS.
7. comorbiditate severă (boli cardiovasculare, insuficiență hepatică / renală).
8. consumul cronic de etanol – posibil.
9. *Helicobacter pylori* pozitiv – posibil.
10. fumatul – posibil. (3,4)

Riscul AINS de inducere a complicațiilor gastrointestinale este cumulativ și liniar. În plus, unele studii epidemiologice au realizat o stratificare a riscului unor AINS clasice, utilizate pe scară largă: ketoprofenul - risc înalt; piroxicamul, indometacinul, naproxenul - risc mediu; ibuprofenul, diclofenacul, etodolac, nabumetona - risc scăzut.

AINS și infecția cu *Helicobacter pylori* (HP) sunt principalii factori etiologici ai ulcerelor gastrointestinale, cu localizare, tablou clinic, aspect histologic și pattern de recurență diferite. Ulcerele induse de consumul de AINS sunt de două ori mai frecvent ulcere gastrice decât duodenale, sunt de obicei asimptomatice, se însoțesc de o gastropatie și nu recidivează. Ulcerele induse de infecția cu *Helicobacter pylori* sunt mai frecvent localizate duodenale, sindromul dispeptic este adesea prezent, se asociază aproape întotdeauna cu o gastrită cronică activă iar rata de recurență este de aproximativ 50-80% pe an, dacă infecția nu este eradicată. Deoarece HP se întâlnește la până la 50% din pacienții de peste 60 ani, ulcerele induse de consumul de AINS la această categorie de bolnavi se asociază în proporție de 50% cu gastrită cronică activă. Rămâne

de elucidat dacă eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* reduce incidența ulcerelor induse de consumul de AINS, rezultatele studiilor prezente fiind controversate. (3)

Profilaxia ulcerelor gastrointestinale se indică la pacienții cu risc înalt, care primesc AINS. Se utilizează:

1. Medicamente anti H2 receptor

Acestea în dozele terapeutice uzuale nu previn apariția ulcerelor gastrice. Cum majoritatea ulcerelor induse de AINS sunt gastrice, anti H2 receptor nu sunt medicamentele ideale pentru profilaxie. Administrate în doze mari, pot reduce riscul de apariție atât a ulcerelor duodenale cât și a celor gastrice.

2. Prostaglandine exogene

Acestea reduc riscul de ulcerării atât gastrice cât și duodenale. Prostaglandinele s-au dovedit la fel de eficiente în profilaxia ulcerelor duodenale, dar mult mai eficiente în profilaxia ulcerelor gastrice comparativ cu medicamentele antiH2 receptor. Misoprostolul poate reduce riscul de apariție a complicațiilor ulcerelor gastroduodenale (hemoragie, perforație, stenoză) cu până la 40% comparativ cu placebo. În plus, bolnavii cu poliartrită reumatoidă, cu scor HAQ (health assessment questionnaire) >1,5 au prezentat o reducere a reacțiilor adverse digestive cu 87% dacă s-a administrat concomitent misoprostol în doză de 200 μg de patru ori pe zi.

Dezavantaje:

- 30% din pacienți prezintă diaree, direct proporțional cu doza de prostaglandină exogenă; 10% din bolnavi întrerup tratamentul. Asocierea misoprostolului la diclofenac în același preparat farmaceutic (arthrotec) a redus incidența diareei.
- Prostaglandinele exogene nu tratează sindromul dispeptic.

3. Inhibitorii de pompă de protoni

La doza terapeutică uzuală, inhibitorii de pompă de protoni par a fi mai eficienți în profilaxia ulcerelor gastrointestinale induse de AINS comparativ cu medicamentele antiH2 receptor și prostaglandinele exogene. Sunt necesare studii care să compare inhibitorii de pompă de protoni la doza terapeutică uzuală cu dozele mari de antagoniști H2 receptor sau misoprostol, care și-au dovedit deja eficiența în profilaxia acestei categorii de ulcere gastrointestinale. (3,4)

Tot cu efect profilactic, la bolnavii cu risc înalt de leziuni gastrointestinale, se recomandă administrarea AINS cu profil gastrointestinal mai sigur (coxibi, inhibitori duali LOX – COX, AINS nitroxidate, AINS fosfolipidice), în locul AINS neselective. Acetaminofenul în doză de peste 2 g pe zi s-a dovedit la fel de nociv pe tubul digestiv ca și AINS nespecifice.

Tratamentul ulcerului indus de AINS constă în:

1. Întreruperea administrării AINS.
2. Administrarea de inhibitori de pompă de protoni (PPI) sau antagoniști de H2 receptor în doză standard.
3. Eradicarea infecției cu HP dacă este prezentă.

Tratamentul gastropatiei induse de consumul de AINS constă în oprirea AINS urmată de administrarea de inhibitori de pompă de protoni sau antagoniști de H2 receptor în doză standard. (3)

INTESTINUL SUBȚIRE

Consecințele consumului de AINS asupra acestui segment al tubului digestiv au fost mult timp subestimate deoarece investigațiile uzuale nu pot vizualiza intestinul subțire. Examenul radiologic are o sensibilitate redusă în detectarea leziunilor de mici dimensiuni produse de AINS la acest nivel.

Enteroscoapele de nouă generație ajută la localizarea sediului hemoragiilor intestinale acute sau cronice.

Incidența ulcerelor intestinale a fost corect evaluată în studiile necropsice efectuate pe pacienții care primiseră AINS anterior decesului, dar cel mai bine cu ajutorul capsulei videoendoscopice. În studiile necropsice s-au identificat ulcere intestinale în 8,4% din cazuri, ulcere gastrice în 22% din cazuri și ulcere duodenale în 12% din cazuri. Nu s-a găsit nici o corelație între cele trei tipuri de ulcere, ceea ce sugerează că aspectul stomacului și duodenului la endoscopia digestivă superioară nu poate prezice prezența sau absența unor leziuni similare la nivelul intestinului. Incidența ulcerelor intestinale s-a dovedit a fi mult mai înaltă, odată cu utilizarea enteroscoapelor de nouă generație și a capsulei videoendoscopice: 14-26%, respectiv 58-76%. (3)

Preparatele retard de AINS par să protejeze în oarecare măsură stomacul și duodenul și să atace preponderent segmentele distale ale intestinului subțire. Ulcerele intestinale induse de această categorie de AINS se pot complica atât cu hemoragii cât și cu perforații intestinale.

Stricturile intestinale induse de consumul de AINS pot fi de mai multe tipuri: de la stricturi cu bază largă de implantare până la diafragme intestinale. Diafragmele intestinale, deși au o prevalență redusă, de aproximativ 1,5%, sunt considerate patognomonice consumului de AINS. Sunt localizate mai frecvent la nivelul jejunului, sunt de obicei multiple, concentrice, subțiri (2-4 mm) și se pot complica cu ocluzie intestinală. Histologic constau în fibroză la nivelul submucoasei, acoperită de epiteliu normal cu excepția vârfului diafragmei care conține celule inflamatorii acute sau cronice. Diagnosticul este dificil de realizat deoarece, la examenul radiologic baritat, diafragmele intestinale pot mima pliurile circulare ale intestinului, iar la laparotomie exploratorie nu pot fi vizualizate pentru că peretele intestinal este nedeformat. Cea mai bună metodă de diagnostic este prin insuflația cu aer la nivelul intestinului. (3,4)

AINS pot induce, în procent de până la 70% din cazuri, o inflamație difuză a peretelui intestinal cu creșterea permeabilității mucoasei intestinale, așa numita "enteropatie". Mecanismul patogenetic este încă necunoscut. Una dintre ipoteze susține că AINS ar înlătura bariera protectoare a mucoasei intestinale, cu creșterea permeabilității mucoase pentru diferiți agenți patogeni, inclusiv bacteriile din lumenul intestinal. Astfel, la trei ore după ingestia de AINS apare inflamația peretelui intestinal, cu creșterea permeabilității mucoasei intestinale. Tabloul clinic constă în hemoragii digestive oculte, anemie feriprivă secundară, malabsorbție intestinală și enteropatie cu pierdere de proteine. Majoritatea simptomelor sunt de obicei de mică intensitate, chiar nesemnificative. Hemoragia digestivă ocultă este cea mai importantă manifestare clinică. Pacienții prezintă testul Hemocult pozitiv din scaun, anemie feriprivă secundară, iar la examenul endoscopic digestiv nu se vizualizează nici o sursă de sângerare la nivelul stomacului, duodenului sau colonului. Pierderea de proteine este de obicei minimă, fără ca pacienții să prezinte simptome clinice. Atunci când pierderea de proteine este semnificativă apare hipoalbuminemia. În cadrul enteropatiei poate apare și o disfuncție ileală, de obicei asimptomatică, fără ecou clinic. Consumul cronic de AINS poate induce malabsorbția intestinală a lipidelor, manifestată clinic prin diaree cu steatoree. Malabsorbția carbohidraților, evidențiată prin testul cu D-Xiloză, este minoră, fără relevanță clinică. (3)

Creșterea permeabilității intestinale se evaluează prin

administrarea de EDTA (acid etilendiaminotetracetic). Dacă în condiții fiziologice EDTA nu traversează bariera mucoasei intestinale, după 12 ore de la consumul de antiinflamator nesteroidian EDTA poate traversa mucoasa intestinală, ajunge în circulația sangvină și apoi se excretă prin urină. Permeabilitatea mucoasei intestinale se normalizează de obicei în patru zile de la sistarea consumului de AINS. (3)

Inflamația peretelui intestinal se evidențiază cel mai bine la examenul histologic al mucoasei biopsiate. Totuși, există și o metodă neinvazivă care constă în administrarea intravenoasă de neutrofile marcate cu indium 111, urmată de scintigrafie abdominală. Neutrofilele marcate se localizează în zona inflamației active, lucru evidențiable la examenul scintigrafic. În plus, indium 111 se excretă prin scaun la patru zile de la administrarea lui intravenoasă. Determinarea cantitativă a excreției fecale de indium 111 este o metodă sensibilă pentru aprecierea inflamației de la nivelul tractului gastrointestinal. (3)

Nu există încă un medicament cu efect curativ în tratamentul leziunilor intestinale produse de consumul cronic de AINS. Totuși, administrarea de misoprostol poate preveni apariția ulcerărilor intestinale și poate ameliora sindromul anemic din cadrul enteropatiei induse de AINS. Întreruperea consumului de AINS ar putea îmbunătăți tabloul clinic la pacienții cu enteropatie simptomatică. În plus, administrarea de metronidazol poate reduce permeabilitatea mucoasei intestinale și, implicit, inflamația peretelui intestinal. Perforația intestinală, stricturile și diafragmele intestinale necesită intervenție chirurgicală.

INTESTINUL GROS

Majoritatea leziunilor colonice produse de AINS sunt asimptomatice. Există două categorii de bolnavi: fără afecțiuni colonice preexistente și cu afecțiuni colonice preexistente.

I. Leziuni induse de novo de către AINS

AINS se absorb predominant la nivelul intestinului subțire, de aceea leziunile colonice apar mult mai rar. Totuși, putem întâlni atât ulcerății, stricturi sau diafragme colonice cât și colită.

Localizarea predilectă a ulcerelor colonice este pe colonul ascendent, în special la nivelul cecului, dar se pot întâlni și pe colonul transvers și sigmoid. Diclofenacul, preparatele retard și supozitoarele cu AINS au fost mai frecvent incriminate în apariția acestor leziuni. Mecanismul patogenetic al ulcerărilor colonice este încă necunoscut, ipoteza cea mai plauzibilă fiind aceea a reacției inflamatorii induse de prezența AINS intraluminal, urmată de creșterea permeabilității mucoasei colonice. Din punct de vedere histopatologic leziunile sunt nespecifice. Ulcerele colonice, în special cele cu localizare cecală, se pot complica cu perforație intestinală și hemoragie digestivă inferioară. (3)

Atât stricturile cu bază largă de implantare cât și diafragmele colonice se localizează în special la nivelul cecului și colonului ascendent. Aspectul histopatologic este similar cu cel al stricturilor de la nivelul intestinului subțire.

În literatura medicală se descriu mai multe tipuri de colite induse de consumul cronic de AINS: colita eozinofilică, pseudomembranoasă, colagenozică și colita nespecifică. Simptomul tipic este diareea apoasă, care ocazional poate deveni hemoragică. Aspectul colonului la colonoscopie este de obicei normal dar sunt descrise și cazuri de inflamație difuză ulcerativă a colonului, de la proctită până la pancolită, care pun probleme de diagnostic diferențial cu bolile inflamatorii

intestinale, în special boala Crohn. (3)

Administrarea intrarectală a AINS sub formă de supozitoare se asociază în 10-30% din cazuri cu leziuni inflamatorii, ulcere și stricturi anorectale. Tabloul clinic constă în proctalgie, tenesme rectale, diaree apoasă, rar diaree cu mucus sau hemoragică și incontinență fecală.

II. Afecțiuni colonice preexistente agravate de AINS

a. Diverticuloza colonică

Consumul de AINS poate induce apariția de complicații grave ale diverticulozei colonice: diverticulită acută, hemoragie, ocluzie intestinală și perforație diverticulară.

b. Boala inflamatorie intestinală

Atât AINS clasice cât și inhibitorii specifici de COX2 pot activa o boală inflamatorie intestinală preexistentă, în special colita ulceroasă, probabil prin direcționarea acidului arahidonic către producția de leucotriene, cu rol proinflamator. (3)

Principiile de tratament al leziunilor colonice:

- Întreruperea tratamentului cu AINS duce la ameliorarea leziunilor colonice.
- Nu există tratament specific pentru ulcerățiile colonice. Acestea se vindecă de obicei după trei săptămâni de la întreruperea consumului de AINS.
- Stricturile colonice simptomatice necesită dilatații endoscopice sau intervenție chirurgicală. Sunt descrise și cazuri de diafragme colonice care s-au remis după întreruperea AINS.
- Stenozele anorectale induse de AINS necesită dilatații rectale repetate. Proctocolectomia este indicată la bolnavii care dezvoltă ocluzie intestinală. (3)

C. AINS CU PROFIL GASTROINTESTINAL MAI SIGUR

I. AINS clasice, nespecifice

Dintre AINS clasice, etodolacul, nabumetona și salicilații nonacetilați par a avea reacții adverse digestive mai puține. Etodolacul și salicilații nonacetilați nu inhibă activitatea ciclooxigenazei gastrice. În ceea ce privește nabumetona, aceasta este un prodrug nonacid, cu o solubilitate gastrică mult redusă și fără circuit enterohepatic, ceea ce explică toxicitatea gastrointestinală mai scăzută comparativ cu AINS acide.

Studiile clinice recente au evidențiat că diclofenacul deține un risc moderat redus în inducerea de ulcerății gastrointestinale. Asocierea misoprostolului la diclofenac a dovedit o reducere a incidenței ulcerelor gastroduodenale, sub nivelul nabumetonei. (3)

II. Inhibitorii specifici de COX2 (coxibii)

Datorită numeroaselor reacții adverse digestive ale AINS clasice și necesității utilizării acestora în multe afecțiuni, au apărut pe piața farmaceutică inhibitorii specifici de COX2. Studiile Class și Vigor demonstrează o reducere semnificativă a incidenței ulcerărilor gastroduodenale la celecoxib, respectiv rofecoxib până la 3-5%, comparativ cu cea a AINS clasice

care este estimată la 20-40%. Complicațiile ulcerelor gastrice și duodenale (hemoragia digestivă, perforația, stenoza) s-au întâlnit mult mai rar comparativ cu AINS clasice. Fiziologic în cursul vindecării ulcerelor gastrice apare o creștere a concentrației de ARNm al COX2, ceea ce explică lipsa de vindecare a ulcerelor preexistente atât sub inhibitorii specifici de COX2 cât și AINS clasice. În plus, administrarea aspirinei în doză de protecție cardiovasculară în asociere cu coxibii elimină beneficiul protector gastrointestinal al acestora. (4)

Au fost validați noi inhibitorii specifici de COX2:

- valdecoxib (metabolit solubil al parecoxibului) – este solubil, deci se administrează parenteral
- etoricoxib – are o acțiune promptă, de aceea este indicat în atacul de gută.

Raportul de selectivitate COX1/COX2 al acestora este superior coxibilor anteriori (60, respectiv 323). Rămâne de stabilit dacă în practica curentă se vor dovedi cel puțin la fel de eficienți ca AINS clasice. (5)

- lumiracoxib – în curs de evaluare de FDA (Food and Drug Administration).

Prin inhibarea receptorilor COX2, coxibii determină scăderea producției de PG I₂ și prezervarea producției de tromboxan A₂ mediată de COX1, cu favorizarea unor efecte proaterogene și protrombotice. Pe de altă parte, stimularea COX2 favorizează reacțiile inflamatorii de la nivelul plăcii de ateroscleroză, cu rol în dezvoltarea plăcii instabile, astfel încât inhibarea lor va reduce aceste efecte. Studiile clinice au arătat că, în ceea ce privește apariția ischemiei miocardice, inhibitorii de COX2 au efecte neutre, cu excepția rofecoxibului care crește incidența infarctului miocardic acut, motiv pentru care a fost retras de pe piața medicamentelor. De asemenea, inhibitorii specifici de COX2 cresc valorile tensiunii arteriale mai puțin decât AINS neselective pentru că nu modifică filtratul glomerular și cresc nesemnificativ retenția de sodiu. Excepție face rofecoxibul care poate determina creșterea semnificativă a tensiunii arteriale și a incidenței insuficienței renale și cardiace. Acest rezultat ale unor studii recente impun o atenție selectare a pacienților care pot primi coxibi, recomandându-se administrarea lor doar pacienților cu risc cardiovascular redus sau cu efecte secundare gastrointestinale severe la AINS neselective.

III. AINS "nitroxidate" sau CINOD (COX-Inhibiting Nitric Oxide Donators)

Oxidul nitric (NO) este considerat un mediator important în protecția mucoasei gastrointestinale, având acțiuni similare cu prostaglandinele. NO crește fluxul sangvin la nivelul mucoasei gastroduodenale și previne aderarea neutrofilelor la endoteliul vascular.

AINS sunt în marea lor majoritate acizi organici slabi, ceea ce le permite esterificarea cu donatori de NO (nitroxi-butil esterii). AINS nitroxidate păstrează efectul antiinflamator, antipiretic și analgezic al AINS clasice. Deși inhibă atât COX1 cât și COX2, deci scad secreția de prostaglandine, AINS nitroxidate nu mai au aceeași toxicitate gastrointestinală ca AINS clasice deoarece donează NO cu rol în protecția mucoasă. Nitroxidarea AINS pare să exercite și un efect protector multiorganic prin inhibarea unor funcții ale leucocitelor. Un exemplu este naproxen nitroxidat (NO-naproxen) care s-a dovedit a avea mai puține reacții adverse digestive comparativ cu AINS clasice, ca și NO-aspirina. (6,7)

IV. Inhibitorii duali LOX - COX

S-a demonstrat că atât AINS clasice cât și inhibitorii specifici de COX2, prin inhibarea ciclooxigenazei intensifică cealaltă cale de metabolizare a acidului arahidonic, dependentă de lipooxigenază (5-LOX), printr-un mecanism numit "mutație de substrat". Leucotrienele B₄ (LTB₄), prin efect chemotactic și peptidoleucotrienele, prin efect vasoconstrictor pot induce leziuni gastrice.

Deși primele substanțe din această clasă au fost hepatotoxice, licofelona a dat rezultate promițătoare. Mecanismul de acțiune este multiplu: inhibă dual LOX-COX, interferează sinteza NO, inhibă colagenaza și reduce eliberarea de IL1. Doza terapeutică recomandată în boala artrozică este de 200-400 mg/zi, care s-a dovedit echivalentă cu dozele terapeutice de ibuprofen și diclofenac și cu o toleranță digestivă similară placebo. Unele date sugerează posibilitatea extinderii utilizării licofelonei atât în artrita psoriazică cât și în enterocolopatiile inflamatorii. (8)

V. AINS cuplate cu fosfolipide/peptide trefoliate

În condiții fiziologice mucoasa gastrică prezintă o suprafață lipidică, hidrofobă, rezultată din secreția în stratul de mucus a unui fosfolipid asemănător surfactantului. Stratul fosfolipidic este bogat în substanțe gastroprotectoare printre care și prostaglandine. AINS destabilizează fosfolipidele din stratul de mucus, în special fosfatidilcolina, cu agresiunea gastrică consecutivă. Studiile experimentale pe animale au demonstrat că asocierea fosfatidilcolinei (PC) la AINS duce la reducerea incidenței ulcerărilor gastrointestinale și la o vindecare mai rapidă a ulcerelor, în contextul unui consum cronic de AINS. Eficiența terapeutică s-a dovedit cel puțin egală cu AINS clasice. În plus, în studiile umane realizate până în prezent, PC-aspirina a prezentat o reducere a incidenței gastritei acute erozive față de aspirina clasică. (3)

Dacă studiile clinice viitoare vor susține rezultatele studiilor experimentale, PC-AINS vor deveni o nouă clasă de AINS cu un profil gastrointestinal mai sigur.

D. AFECTAREA FICATULUI ȘI PANCREASULUI

PANCREASUL

Diagnosticul pancreatitei induse de AINS se bazează pe următoarele criterii:

1. Pancreatită apărută în timpul terapiei cu AINS, după câteva săptămâni, luni sau chiar ani. Se citează cazul unei pancreatite medicamentoase apărută după cinci ani de tratament cu sulindac.
2. Lipsa altei etiologii a pancreatitei.
3. Se remite la începerea tratamentului cu AINS.
4. Recidivează la reluarea terapiei.

Sulindacul este singurul AINS care a întrunit până în prezent toate criteriile de diagnostic al pancreatitei medicamentoase. Deși în literatura de specialitate există cazuri de pancreatită la indometacin, acid mefenamic, oxifenbutazonă, ketoprofen și piroxicam, acestea nu au întrunit toate criteriile de diagnostic pentru pancreatita medicamentoasă. (3)

FICATUL

Afectarea hepatică de către AINS este mai puțin frecventă comparativ cu leziunile gastrointestinale, fiind estimată la 1-10 cazuri la 100 000 de persoane expuse. Dacă majoritatea reacțiilor adverse ale AINS sunt rezultatul inhibiției ciclooxigenazei, mecanismul patogen al hepatotoxicității este fie independent de doză (reacție idiosincrazică), fie dependent de doză (toxicitate intrinsecă). (9)

Hepatotoxicitatea intrinsecă (doză – dependentă)

Aceasta constă în producerea de metaboliți toxici în urma activării metabolice a medicamentului și interferarea cu organele celulare (ex. mitocondrii) sau cu secreția biliară canaliculară. Dintre toate AINS, acetaminofenul, aspirina și uneori fenilbutazona produc injurie hepatică în doză toxică prin acest mecanism.

Factorii de risc pentru inducerea unei leziuni hepatice prin acest mecanism sunt:

- doza administrată
- concentrația plasmatică a medicamentului
- durata administrării
- alcoolul – consumul excesiv de alcool reduce de trei ori doza toxică a acetaminofenului și crește severitatea afectării hepatice
- malnutriția – are aceleași repercusiuni ca și alcoolul

Leziunile hepatice se produc de obicei după o scurtă perioadă de latență (ore) de la administrarea medicamentului în doză toxică. Aspectul histologic constă în necroză focală sau steatoză microveziculară și mai rar necroză masivă, în punți. Din punct de vedere biochimic se produce o creștere a ALAT de peste 5 ori valoarea superioară a normalului, adesea ALAT depășind 2000u/l. (9)

Hepatotoxicitatea idiosincrazică (doză – independentă)

Acest tip de hepatotoxicitate reprezintă mecanismul major prin care AINS induc leziuni hepatice, cu spectru histologic larg.

Factorii de risc în acest caz sunt:

- vârsta pacientului: frecvența și severitatea afectării hepatice sunt crescute la persoanele peste 65 ani. Excepție: aspirina (poate induce apariția sindromului Reye la copii) și indometacinul.
- sexul: mai frecvent este afectat sexul feminin, în special în cazul hepatitelor cronice medicamentoase.
- factorii genetici: cazuri familiale.
- istoric anterior de reacții adverse hepatice la același sau chiar alt medicament (sensibilitate încrucișată): diclofenac – ibuprofen.
- asocieri medicamentoase - ex: izoniazida, zidovudina și fenitoina cresc metabolizarea acetaminofenului în metaboliți toxici prin interferarea cu citocromul P450.
- boli concomitente: poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, reumatismul articular acut cresc riscul hepatotoxic al aspirinei. Pacienții cu poliartrită reumatoidă prezintă un risc de 10 ori mai mare de a dezvolta boală hepatică acută la AINS comparativ cu pacienții cu osteoartrită. În cazul lupusului eritematos sistemic se pare că există o corelație între activitatea bolii și susceptibilitatea de a dezvolta leziuni hepatice la aspirină.

- afecțiuni hepatice preexistente: pacienții cu hepatită cronică cu VHB sau VHC prezintă un risc crescut de hepatotoxicitate la ibuprofen și posibil și la alte AINS. O creștere semnificativă a valorilor ALT (ALT \geq 2x valoarea ALT anterioară) ridică suspiciunea unei hepatotoxicități medicamentoase. Creșterea aminotransferazelor serice peste 1000u/l se datorează cu siguranță toxicității medicamentoase. (9,10,11)

Există două tipuri de hepatotoxicitate idiosincrazică: metabolică și imunologică (hipersensibilitate), care pot coexista.

Idiosincrazia metabolică pare a fi legată de defectele genetice sau dobândite în biotransformarea medicamentului, secreția biliară canaliculară sau defecte mitocondriale. Nu se însoțește de manifestări extrahepatice de tip alergic și are o perioadă de latență lungă și variabilă (1-12 săptămâni). (9,10)

Idiosincrazia imunologică implică intervenția sistemului imun în medierea răspunsului la medicament. Răspunsul imun umoral sau celular este declanșat de un neoantigen (proteina hepatică alterată) format prin acțiunea medicamentului sau un autoantigen (antigene hepatice native reprezentate de izoforme ale citocromului P 450). Apare după o perioadă de latență lungă, dar fixă pentru fiecare AINS în parte (1-5 săptăm) și prezintă manifestări clinice extrahepatice de tip alergic: rash cutanat, febră, eozinofilie. Modificările histologice caracteristice constau în inflamație hepatică eozinofilică sau granulomatoasă. Reacția idiosincrazică reapare prompt la o nouă administrare (după una-două doze). (10)

Histopatologia leziunilor hepatice induse de AINS

Nu există leziuni histologice patognomonice induse de AINS. Prezența de necroză focală sau steatoză microveziculară sau de leziuni mixte de necroză hepatocelulară și colestată sugerează posibilitatea unei etiologii medicamentoase. Leziunile necrotice severe de hepatită acută fulminantă, neînsoțite de un tablou clinic impresionant orientează tot spre o etiologie medicamentoasă. Hepatitele colestatice, cu distrucții de căi biliare și predominanța de polimorfonucleare și eozinofile, sunt mai frecvent induse de medicamente, inclusiv AINS. (9)

Sulindacul, piroxicamul și fenilbutazona pot determina fie afectare hepatocelulară, fie colestatică. Alte AINS pot induce leziuni mixte, fie predominant colestatice (benoxaprofen, diflunisal), fie predominant hepato-celulare (acetaminofen, diclofenac, indometacin, ibuprofen, sulfonamide, salicilați). Acest tip de leziune mixtă este mai des întâlnită în hepatitele medicamentoase și mai rar în hepatitele virale.

Hepatita granulomatoasă indusă de fenilbutazonă și hepatita autoimună indusă de diclofenac sunt tipuri histologice mai rar întâlnite. (9,10)

Tabloul clinic și biologic al leziunilor hepatice

AINS induc o creștere a enzimelor de citoliză hepatică cu o incidență de doar 1-15%, mai înaltă la bolnavii cu poliartrită reumatoidă juvenilă și lupus eritematos sistemic. Creșterea enzimelor hepatice este de obicei minoră, de cel mult 3 ori valoarea superioară a normalului, nu se însoțește de modificarea albuminelor serice sau a timpului de protrombină și nu este însoțită de manifestări clinice. Astfel, prevalența simptomelor induse de afectarea hepatică este mult inferioară incidenței anomaliilor funcționale hepatice. (3)

Dacă injuria hepatică este semnificativă tabloul clinic imită pe cel al hepatitelor virale: anorexie, greață, vărsături, icter,

fatigabilitate și/sau febră, cu creșterea marcată a transaminazelor serice, ușoară creștere a fosfatazei alcaline, de obicei sub 3 ori normalul și eozinofilie importantă dacă necroza hepatocitară este masivă. În caz de afectare hepatică prin idiosincrazie imunologică se pot asocia manifestări clinice extrahepatice, ca semne ale hipersensibilității generalizate: erupție cutanată, febră, eozinofilie, limfadenopatii, un sindrom mononucleoză-like, supresie medulară, vasculite, insuficiență renală, pneumonii și pancreatită. (9)

Există, de obicei, o perioadă de latență (mai scurtă sau mai lungă în funcție de tipul de mecanism patogen, dependent sau independent de doză) între momentul inițierii terapiei cu AINS și apariția manifestărilor clinice și biologice de hepatită toxică medicamentoasă. Expresia clinică a injuriei hepatice poate să survină uneori și după întreruperea consumului de AINS. În alte cazuri, afectarea hepatică nu apare la prima expunere la medicament, dar este mai frecventă și mai severă după mai multe administrări succesive. (9)

Hepatotoxicitatea este reversibilă dacă este diagnosticată precoce, iar nivelul de transaminaze serice se normalizează odată cu întreruperea terapiei cu AINS. Foarte rar se produce o disfuncție hepatică severă, ireversibilă. Necroza hepatică acută sau subacută severă și insuficiența hepatică fulminantă se manifestă prin icter intens, fenomene hemoragice, ascită, comă, deces. Rata de mortalitate în afectarea hepatică severă variază între 10-50%, hepatita indusă de cicofen având o letalitate de 50% din cazuri. De aceea cicofenul, AINS utilizat în tratamentul gutei și al altor boli reumatismale, a fost retras de pe piața farmaceutică din 1948. Benoxaprofenul este un alt AINS interzis din 1982 datorită reacțiilor hepatotoxice grave, adesea letale. Bromfenacul, derivat de acid fenilacetic a fost retras în SUA în 1998 datorită mai multor cazuri de hepatită medicamentoasă severă, cu insuficiență hepatică acută, care au necesitat transplant hepatic. Dintre toate AINS disponibile în farmacii, diclofenacul este considerat cel mai hepatotoxic, însă sunt descrise cazuri de insuficiență hepatică atât la diclofenac cât și la sulindac și flurbiprofen. (1,3,4)

Diagnosticul pozitiv al hepatotoxicității induse de AINS

Diagnosticul hepatitei medicamentoase necesită precizarea tipului de leziune (acută sau cronică), încadrarea ei din punct de vedere clinic, biologic și histologic (hepatocelular, colestatic sau mixt) precum și identificarea agentului medicamentos incriminat.

Nu există teste diagnostice specifice pentru hepatotoxicitatea indusă de AINS. Diagnosticul se bazează pe suspiciunea clinică, o anamneză riguroasă a medicației urmate în perioada respectivă, relația temporală dintre ingestia unui AINS și apariția leziunilor hepatice, precum și excluderea altei etiologii medicamentoase sau nemedicamentoase. Ameliorarea tabloului clinic și paraclinic odată cu eliminarea AINS considerat responsabil certifică etiologia medicamentoasă a hepatitei. (9)

Biopsia hepatică exclude alte cauze și aduce argumente importante pentru etiologia medicamentoasă a hepatitei, dar nu există leziuni histologice patognomonice AINS. Aspectele histologice mixte și cele hepatocelulare sau colestatice atipice, precum și sindroamele colestatice la vârstnici, fără o altă etiologie plauzibilă, orientează spre o hepatită medicamentoasă. Pe de altă parte, sindroamele colestatice prelungite, neresponsive la întreruperea medicamentelor au cel mai frecvent altă etiologie. (9)

Prezența semnelor extrahepatice: febră, rash cutanat (în

special sindromul Steven-Johnson sau sindromul Lyell) și eozinofilia sangvină sunt argumente importante în susținerea diagnosticului de hepatită medicamentoasă.

În cazul AINS ce induc afectare hepatică prin mecanism doză-dependent este importantă determinarea nivelurilor sangvine ale acestora (acetaminofen, aspirină).

Diagnosticul diferențial al sindroamelor hepatocelulare acute sau cronice induse medicamentos

1. Hepatita virală (A,B,C,D,E, Ebstein-Barr, Citomegalovirus, virusul Herpes Simplex) – 60% din cazurile considerate inițial hepatită medicamentoasă s-au dovedit ulterior hepatită cronică virală de tip C.

2. Hepatita autoimună – unele tipuri de hepatită cronică medicamentoasă asociază autoanticorpi și hipergamaglobulinemie, ceea ce pune probleme de diagnostic diferențial cu hepatitele autoimune. Lipsa de răspuns la terapia imun-supresivă orientează spre o etiologie medicamentoasă a hepatitei.

3. Afecțiuni vasculare sau metabolice (boala Wilson, hemosideroza etc). (9)

Diagnosticul diferențial al sindromului colestatic medicamentos

1. Colestaza extrahepatică – metodele imagistice evidențiază absența dilatației de coledoc

2. Colestaza intrahepatică de altă etiologie – icterul adultului prin colestază intrahepatică este de cele mai multe ori de cauză medicamentoasă. Biopsia hepatică și absența anticorpiilor antimitocondriali exclud ciroza biliară primitivă. (10)

Tratamentul curativ și profilactic al hepatitei induse de AINS

Terapia leziunilor hepatice induse de AINS are o eficiență redusă în majoritatea cazurilor. Prevenția și depistarea precoce a afectării hepatice, urmată de oprirea promptă a agentului cauzal sunt cele mai importante măsuri de limitare a leziunilor hepatice. (9)

În cazul AINS cu mecanism hepatotoxic doză-independentă este foarte importantă evitarea abuzului în consum și prescriere. Polipragmazia trebuie evitată și ea pe cât posibil.

În ceea ce privește cealaltă categorie de AINS, cu mecanism de hepatotoxicitate doză-dependentă, medicii trebuie să respecte dozele recomandate de ghidurile medicale internaționale iar pacienții trebuie avertizați de repercusiunile nerespectării dozelor indicate de medicul curant.

Pentru o depistare precoce a afectării hepatice se recomandă o evaluare riguroasă a funcției hepatice la inițierea terapiei cu AINS și ulterior din opt în opt săptămâni, pe toată durata tratamentului. AINS trebuie întrerupt dacă transaminazele serice cresc cu mai mult de 3 ori valoarea normală, scad serumalbuminele sau timpul de protrombină se prelungeste. (12)

Tratamentul simptomatic și suportiv se instituie imediat după oprirea AINS considerat răspunzător de afectarea hepatică. Menținerea unui aport caloric corespunzător și a echilibrului hidroelectrolitic este esențial. Pentru ameliorarea pruritului din cadrul sindromului colestatic se pot administra colestiramină, fenobarbital sau acid ursodeoxicolic, cu beneficiu relativ. Dozele mari de glucocorticoizi nu și-au dovedit beneficiul cert în ameliorarea simptomatologiei, totuși glucocorticoizii pot ameliora parțial unele sindroame colestatice sau hepatocelulare precum și manifestările extrahepatice de

idiosincrazie. Se consideră că glucocorticoizii trebuie rezervați cazurilor de hepatotoxicitate atipică sau refractară, în special în condițiile asocierii de vasculite. Până în prezent nu există nici o evidență clinică a eficienței agenților hepatoprotectori de genul analogilor de prostaglandine. În condițiile instalării insuficienței hepatice acute numai transplantul hepatic poate salva viața pacienților. (9,10)

Aspectele particulare ale principalelor AINS cu risc hepatotoxic

Acetaminofenul

Acetaminofenul, deși are un efect antiinflamator slab, este larg utilizat de pacienții cu boli de colagen datorită efectelor sale analgezice și antipiretice. Acesta reprezintă cauza cea mai frecventă a hepatitei medicamentoase, putând duce la insuficiență hepatică acută și deces.

Factorii de risc ai hepatotoxicității acetaminofenului

1. Vârsta – copiii par a fi mai rezistenți comparativ cu adulții, probabil datorită dozelor reduse, a vărsăturilor sau a rezistenței lor biologice.

2. Sexul - intoxicațiile acute voluntare sunt mai frecvente la femei dar sunt mai severe la bărbați, probabil datorită asocierii consumului de alcool și prezentării întârziate la medic.

3. Doza – mecanismul patogenetic principal al hepatotoxicității este doză-dependent. Doza toxică la adulți este de peste 7-10g, iar la copii de peste 150mg/kgc.

4. Concentrația plasmatică a acetaminofenului – este influențată de doză, de intervalul scurs de la ingestie și de tranzitul gastric. Aceasta reprezintă cel mai bun indicator de risc al hepatotoxicității acetaminofenului.

5. Consumul cronic, excesiv de alcool – reduce de 2-3 ori doza toxică și agravează prognosticul afectării hepatice, probabil prin inducția citocromului P450 și prin inhibiția sintezei de glutatoin.

6. Malnutriția – prin depleția rezervelor de glutatoin are același efect ca și alcoolul.

7. Asocieri medicamentoase – izoniazida, fenitoina, clorpromazina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbitalul, zidovudina cresc hepatotoxicitatea și agravează prognosticul. Acestea promovează metabolizarea oxidativă a acetaminofenului fie prin inducția CYP2E1 (izoniazida) sau CYP3A4 (fenitoina), fie prin competiția cu glucuronoconjugarea (zidovudina).

8. Momentul prezentării la medic – o prezentare la peste 16 ore de la ingestie indică un prognostic rezervat, iar o prezentare la sub 12 ore de la ingestie permite antidotului să prevină o injurie hepatică semnificativă. (9,10)

Histopatologia leziunilor hepatice

Acetaminofenul poate determina necroză centrolobulară ce se poate extinde în punți (necroză submasivă) sau panacinar (necroză masivă), putând duce la insuficiență hepatică la care se asociază adesea și insuficiență renală. Inflamația locală este de obicei minimă și vindecarea se realizează cu rezoluția completă a leziunilor, fără apariția fibrozei. Localizarea predilectă a afectării hepatice este zona centrolobulară, datorită nivelului redus de glutatoin precum și enzimei CYP2E1, implicată în mecanismul patogenetic al hepatotoxicității acetaminofenului, care se exprimă la acest nivel. Leziunile hepatice se pot însoți de hemoragie subendocardică și necroză focală miocardică. (9)

Tabloul clinic și paraclinic

În primele două zile nu apar simptome specifice ci doar simptome comune intoxicației medicamentoase sau alcoolice,

de genul greață, vărsături, letargie. După 48-72 ore, odată cu creșterea transaminazelor serice, se adaugă stare generală alterată, oboseală și dureri în hipocondrul drept. În cazurile severe, cu necroză masivă, simptomatologia constă în vărsături incoercibile, icter, hipoglicemie, coagulopatie și encefalopatie hepatică iar ficatul se atrofiază progresiv. Nivelul sangvin al ALAT se situează în general între 2000-10 000 u.i, ceea ce ajută la diferențierea de hepatitele acute virale, unde nivelele sanguine ale transaminazelor sunt mai scăzute. (9)

Factorii de prognostic rezervat a afectării hepatice sunt: apariția comei de gradul IV, a acidozei, o afectare severă și susținută a sintezei factorilor de coagulare, apariția insuficienței renale și scăderea nivelului sangvin al ALAT-ului asociată cu alungirea timpului de protrombină. Insuficiența renală instalată reflectă fie producerea necrozei tubulare acute, fie apariția sindromului hepatorenal. Decesul survine de obicei între a 4-18-a zi prin edem cerebral sau septicemie, complicații ale insuficienței hepatice și multiorganice. Instaurarea promptă a tratamentului duce la vindecarea completă în majoritatea cazurilor.

Hepatita cronică survine rar, dar poate fi întâlnită la pacienții alcoolici sau cu boli hepatice preexistente care consumă cronic acetaminofen în doze de 2-6 g/zi. (9)

Tratamentul intoxicației cu acetaminofen constă în:

1. Prevenirea absorbției din tubul digestiv – dacă pacientul se prezintă la mai puțin de 4 ore de la ingestie se face decontaminare gastrică (emeză sau lavaj gastric) sau se pot administra carbune activat sau purgative osmotice, dar cu o eficiență mai scăzută.

2. Creșterea eliminării din sânge prin hemoperfuzie sau hemodializă – aceste proceduri reduc timpul de înjumătățire al acetaminofenului, având un rol important în formele severe de intoxicație acută.

3. Administrarea antidotului – ideal în primele 12-16 ore de la ingestie. Dacă se administrează în intervalul de 16-36 ore de la ingestie, antidotul încă mai poate reduce mortalitatea probabil prin stabilizarea reactivității vasculare din cadrul insuficienței hepatice.

a. donatori de tioli

b. donatori de cisteină – stimulează sinteza hepatică a glutatoinului redus. Cel mai utilizat antidot este N-acetilcisteina, care are o eficiență înaltă în administrarea pe cale orală, în doză de 140 mg/kgc, urmată de 70 mg/kgc la fiecare 4 ore, timp de 72 ore. Parenteral este mai puțin utilizată datorită riscului de reacții de tip anafilactoid (trombocitopenie, rash cutanat, hipotensiune, bronhospasm, angioedem), declanșate probabil prin eliberarea de histamină. Metionina se administrează la pacienții cu hipersensibilitate la N-acetilcisteină, având o eficiență probabil echivalentă, dar cu intoleranță gastrointestinală semnificativă (grețuri, vărsături).

4. Administrarea de cimetidină sau analogi de prostaglandine – ar putea inhiba metabolizarea acetaminofenului dependentă de citocromul P450 (studii experimentale pe șobolani).

5. Transplantul hepatic – rezervat insuficienței hepatice acute. (9)

Profilaxia afectării hepatice se realizează prin :

- Administrarea dozelor recomandate de ghidurile medicale internaționale.
- Avertizarea pacienților asupra condițiilor de susceptibilitate individuală: alcoolul, asocieri medicamen-

toase, malnutriția, boli cardiorespiratorii preexistente, ciroza hepatică în stadiu avansat. (9)

Diclofenacul

Diclofenacul, derivat de acid antranilic, din aceeași clasă cu cicofenul, este unul dintre cele mai prescrise AINS. Analiza efectuată de FDA (Food Drug Administration) în perioada 1984-1989 arată că diclofenacul este cap de serie în ceea ce privește hepatotoxicitatea AINS neselective, fiind urmat de sulindac. Totuși, afectarea hepatică la diclofenac este relativ redusă dacă se raportează la numărul mare de consumatori. Se estimează că leziunile hepatice semnificative apar la 1-5 cazuri la 100.000 de persoane expuse. Au fost publicate peste 60 de cazuri de hepatită la diclofenac, din care unele fatale. Riscul hepatotoxic este mai ridicat la pacienții de peste 65 ani, de sex feminin și cu osteoartrită. (9,10)

Creșteri minore ale transaminazelor, "de graniță" (de 1,2-3 ori normalul) se întâlnesc la aproximativ 15% din pacienți, creșteri importante ale transaminazelor (de peste 3 ori normalul) la 4%, iar creșteri marcate (de peste 8 ori normalul) la 1% din consumatorii de diclofenac. Majoritatea acestor pacienți sunt asimptomatici, anomalii funcționale hepatice fiind descoperite de obicei întâmplător, la analizele de rutină. Atunci când sunt prezente, manifestările clinice survin după 1-11 luni (de obicei sub 3 luni) de la inițierea terapiei cu diclofenac. În cazurile severe, icterul și insuficiența hepatică apar rapid, după un prodrom de stare generală alterată sau după simptomele clasice de hepatită acută. La 25% din pacienți putem întâlni febră și erupție cutanată, ca expresie a idiosincraziei de hipersensibilitate. Mecanismul patogenetic principal este cel mai probabil de tip idiosincrazie metabolică. Apariția ascitei, a hipoalbuminемiei și a hipergammaglobulinемiei indică instalarea cirozei hepatice. (9,10)

Histopatologic se evidențiază leziuni hepatocelulare acute în majoritatea cazurilor, dar putem întâlni atât leziuni colestatice cât și hepatită cronică cu necroză în punți, necroză periportală și expansiuni fibroase în spațiul port. Hepatita indusă de diclofenac se remite de obicei odată cu întreruperea tratamentului, cu excepția cazurilor de hepatită cronică.

Hepatita cronică la diclofenac se caracterizează prin durata hepatitei de peste 3 luni; tablou clinic și biologic de afectare hepatică cronică; histologic - necroză focală, necroză în punți, fibroză, ciroză; anticorpi antinucleari (ANA) și antifibră musculară netedă (ASMA) pozitivi; hipergammaglobulinемie; răspuns pozitiv la glucocorticoizi în unele cazuri.

Sensibilitatea încrucișată a diclofenacului cu alte AINS este rară, dar a fost întâlnită în cazul ibuprofenului și a acidului tiaprofenic.

Monitorizarea hepatică de rutină nu este deocamdată recomandată datorită numărului redus de cazuri de hepatită severă raportate. (9)

Sulindacul

Datele furnizate de FDA arată că sulindacul, derivat de acid acetic, deține locul II ca frecvență a afectării hepatice, iar femeile și persoanele de peste 50 de ani sunt mai predispuse la hepatotoxicitate indusă de sulindac. Mecanismul patogenetic este probabil de tip idiosincrazie imunologică, unii pacienți prezentând febră și erupție cutanată (chiar sindrom Stevens-Johnson). Perioada de latență de la instituirea tratamentului cu sulindac până la apariția simptomatologiei este de regulă sub 8 săptămâni, chiar sub 4 săptămâni la mulți pacienți. Readministrarea medicamentului după vindecare duce la recidiva bolii în doar câteva zile. (10,12)

Din punct de vedere histopatologic sulindacul determină cel mai frecvent leziuni colestatice sau mixte și mai puțin leziuni hepatocelulare. Deoarece sulindacul poate induce apariția unei pancreatite este posibil ca obstrucția ductului biliar să contribuie la coleastă. Deși s-au descris cazuri de icter fatal, afectarea hepatică este în general moderată și reversibilă. Decesul pacienților se datorează cel mai frecvent hipersensibilității generalizate severe și mai rar necrozei hepatice letale. (10)

Indometacinul

Indometacinul, derivat de acid acetic, induce leziuni hepatice cu o incidență mai scăzută, copiii reprezentând categoria de bolnavi cea mai vulnerabilă. Deși destul de larg utilizat, în literatura medicală sunt relatate doar câteva cazuri de necroză centrolobulară sau masivă, însoțită uneori de steatoză microveziculară și un singur caz de biliverdinемie foarte mare în care colestaza era asociată necrozei hepatice. (10)

Naproxenul

Naproxenul, derivat de acid propionic, a fost incriminat pentru producerea câtorva cazuri de icter hepatocelular, colestatic sau neprecizat. Mecanismul patogenetic al hepatotoxicității pare a fi de tip idiosincrazie imunologică datorită prezenței la unii pacienți de manifestări extrahepatice (febră, agregate eozinofilice hepatice). (10)

Ibuprofenul

Ibuprofenul, derivat de ibufenac, pare a fi cel mai puțin hepatotoxic, fiind menționate doar cazuri ocazionale de leziuni hepatocelulare sau mixte, cu predominanța sindromului colestatic. Mecanismul patogenetic este cel mai probabil de tip idiosincrazie imunologică. Până în prezent s-au mai raportat un caz de steatoză fatală produsă prin idiosincrazie metabolică și alt caz de leziune hepatocelulară acută la un pacient ce a luat o supradoză, sugerând un mecanism patogenetic de tip toxicitate intrinsecă (doză-dependentă). (10)

Este posibil ca pacienții cu hepatită cronică virală de tip C să prezinte un risc crescut de acutizare a afectării hepatice la administrarea de ibuprofen. (10)

Există posibilitatea sensibilității încrucișate între diclofenac și ibuprofen. (9)

Piroxicamul

Incidența anomaliilor funcționale hepatice este estimată la 1-2%, vârstnicii fiind mai susceptibili. În literatura de specialitate s-au citat cazuri de necroză hepatică fatală, icter colestatic sever sau icter mixt. (10)

Astfel, este prezentat cazul unei paciente de 22 ani cu hepatită acută colestatică după utilizarea îndelungată a piroxicamului. După excluderea hepatitelor virale, a hepatitei autoimune, a hemosiderozei și a bolii Wilson, diagnosticul a fost susținut de relația temporală dintre momentul administrării piroxicamului și instalarea hepatitei, de aspectul histopatologic precum și de evoluția favorabilă a afectării hepatice după întreruperea piroxicamului. (10)

Meloxicamul

Studiile efectuate pe meloxicam demonstrează că nu este necesară ajustarea dozei în insuficiența hepatică acută ușoară și moderată; în insuficiența hepatică severă utilizarea acestuia nu a fost evaluată. (13)

Nimesulidul

Nimesulidul este un AINS din familia sulfonamide-lor apărut pe piața farmaceutică în 1985. Studiile asupra tolerabilității nimesulidului au arătat o incidență a creșterii semnificative a enzimelor de citoliză hepatică la doar 0,4 % din pacienți. Supravegherea postmarketing a înregistrat până în aprilie 1997 un număr de 25 de cazuri de hepatotoxicitate la nimesulid din care 9 pacienți au necesitat internare iar un caz a decedat prin insuficiență hepatică fulminantă. Acest fapt a reprezentat un semnal de alarmă și a impus efectuarea de noi studii care să confirme sau să infirme rezultatele anterioare. Astfel, s-a efectuat un studiu retrospectiv pe perioada 1988-2000, în Italia, unde nimesulidul este cel mai vândut AINS. Frecvența reacțiilor adverse hepatice și ale sistemului biliar a fost de 2,9 % din totalul reacțiilor adverse induse de nimesulid, foarte scăzută în comparație cu numărul mare de consumatori de nimesulid în Italia. Totuși se recomandă administrarea cu prudență a nimesulidului la pacienții cu risc de insuficiență hepatică sau cu factori predispozanți preexistenți. Nimesulidul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. (14,15)

Coxibii

Coxibii, inhibitori specifici de COX2, par a fi destul de siguri din punct de vedere al reacțiilor adverse hepatice.

Studiul CLASS efectuat pe pacienți cu poliartrită reumatoidă sau osteoartrită care au primit celecoxib, respectiv ibuprofen sau diclofenac a raportat o incidență a creșterii nivelului seric al transaminazelor peste trei ori normalul de 0,6% pentru lotul cu celecoxib, respectiv 2,1% pentru AINS neselective. (16)

Într-o metaanaliză a trialurilor clinice pe 7400 de pacienți, hepatotoxicitatea a fost raportată la 0,8% din pacienții care au primit celecoxib, comparativ cu 3,7% din pacienții cu diclofenac și cu 0,9 % din lotul placebo. S-a citat un singur caz de hepatită colestatică severă, probabil prin mecanism idiosincrazic. (17)

E. CONCLUZII

Terapia cu antiinflamatoare nesteroidiene este grevată de posibilitatea apariției a numeroase reacții adverse cu potențial de gravitate diferit. Tubul digestiv și anexele sale reprezintă unul din sediile principale de localizare a leziunilor.

Antiinflamatoarele nesteroidiene cu circuit enterohepatic și timp de înjumătățire lung, de genul piroxicam sau sulindac, prezintă cea mai ridicată toxicitate gastroduodenală datorită reexpunerii mucoasei la metaboliții activi din refluxul biliar. AINS enterosolubile produc mai rar eroziuni și hemoragii gastrice comparativ cu AINS clasice în terapia de scurtă durată, pentru ca pe termen lung riscul să fie similar. Preparatele retard afectează cu predilecție segmentele distale ale intestinului și mult mai rar stomacul și duodenul. Dintre AINS clasice, etodolac, nabumetona și salicilații nonacetilați par a avea reacții adverse digestive mai puține. În prezent, pe lângă coxibi (inhibitori specifici de COX2) există și alte AINS cu profil gastrointestinal mai sigur și cu o eficiență terapeutică similară AINS clasice: AINS nitroxidate, inhibitori duali LOX-COX, AINS fosfolipidice.

Afectarea hepatică de către AINS este mai puțin frecventă comparativ cu leziunile gastrointestinale, iar prevalența simptomelor este mult inferioară incidenței anomaliilor funcționale hepatice. Nu există aspecte histopatologice hepatice patognomonice pentru AINS. Sindroamele colestatice la vârstnici, sindroamele hepatocelulare sau colestatice atipice și cele mixte sunt mai frecvent descrise în asocieri cu consumul medicamentos, inclusiv AINS.

BIBLIOGRAFIE:

1. **Borigini M., Paulus HE.** Rheumatoid Arthritis. In: Treatment of Rheumatic Diseases - Companion of Kelley's Textbook of Rheumatology, second ed. Saunders, Philadelphia, 2001, 217 - 236.
2. **Baron J.A., Sandler R.S.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cancer prevention. Annu. Rev. Med., 2000, 51: 511 - 523.
3. **Byron Cryer.** Nonsteroidal antiinflammatory drug injury. In: Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and liver disease, seventh ed., Saunders, Philadelphia, 2002; 1: 408 - 430.
4. **Lee S. Simon.** Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. In: Primer on the Rheumatic Diseases. Atlanta, Arthritis Foundation, edition 12, 2001: 583-591.
5. **Patrignani P, et al.** The selectivity of novel COX2 inhibitors in human whole blood assays of COX - isozyme activity. Eular ACR 2002:49.
6. **Berge O, et al.** AZD3582 reduces pain, inflammation and fever in animals. Eular ACR 2002: 114
7. **Ojteg G. et al.** AZD3582, a COX inhibitory nitric oxide donator (CINOD) is gastrointestinal protective in the rat. Eular ACR 2002: 121
8. **Merkle GmbH, Licofelone Research File,** 2002.
9. **Geoffrey C. Farrell.** Liver Disease Caused by Drugs, Anesthetics, and Toxins. In: Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and liver disease, seventh ed., Saunders, Philadelphia, 2002; 2: 1403 - 1446.
10. **Zimmerman HJ.** Hepatotoxicity, the adverse effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver; 1999
11. **Garcia Rodrigues LA et al.** Acute liver injury associated with NSAID and the role of risk factors. Archives of Internal Medicine, 1994, 154:311-317.
12. **Simon SL.** NSAIDs: overview of adverse reactions. UptoDate. 2002
13. Final draft labeling (Mobic); FDA, 2003.
14. **Rainsford KD.** An analysis from clinico - epidemiological data of the principal adverse events from the COX2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. Inflammopharmacology. 1998; 6:203 -221.
15. **Conforti A et al.** Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide. Drug Safety. 2001; 24: 1081 - 1089.
16. **Silverstein et al.** Gastrointestinal Toxicity with Celecoxib vs NSAID for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. JAMA. Sept 2000; 284 : 1247 - 1255.
17. **O'Beirne JP, Cairns SR.** Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. British Medical Journal. 2001; 323: 23 - 24.