

Systematic review: ibuprofen-induced liver injury

Miguel E. Zoubek, Maria Isabel Lucena, Raul J. Andrade, Camilla Stephens

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι μια από τις κύριες αιτίες φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας (Drug-Induced Liver Disease, DILI) σε ολόκληρο τον κόσμο. Η ιβουπροφαίνη είναι ένα από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα και ασφαλέστερα ΜΣΑΦ. Παρόλα αυτά υπάρχουν αναφορές για ηπατοτοξικότητα που προκαλείται από ιβουπροφαίνη. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση των πληροφοριών που έχουν δημοσιευθεί για την ηπατοτοξικότητα της ιβουπροφαίνης με σκοπό τον καλύτερο χαρακτηρισμό της φαινοτυπικής έκφρασης.

Μέθοδοι

Διεξήχθη μια συστηματική έρευνα και αναλύθηκαν πληροφορίες για την ηπατοτοξικότητα της ιβουπροφαίνης σε παρουσιάσεις περιστατικών και σειρές περιστατικών, με τα δημογραφικά στοιχεία, τα κλινικά, τα βιοχημικά αποτελέσματα και την έκβαση αυτών.

Αποτελέσματα

Εντοπίστηκαν στη βιβλιογραφία 22 ιδιοσυγκρασιακής ηπατοτοξικότητας εκ της ιβουπροφαίνης, υποδηλώνοντας πολύ χαμηλό επιπολασμό αυτού του τύπου της DILI. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία τα 31 έτη και σε ποσοστό 55% ήταν γυναίκες. Η διάμεση αθροιστική δόση της ιβουπροφαίνης και ο χρόνος εμφάνισης της ηπατοτοξικότητας ήταν 30 gr και 12 ημέρες, αντίστοιχα. Συχνότερα παρατηρήθηκε ηπατοκυτταρική βλάβη. Έξι περιπτώσεις ανέπτυξαν σύνδρομο πενίας χοληφόρων. Πλήρης ανάρρωση παρατηρήθηκε σε 11 ασθενείς μετά από έναν διάμεσο χρόνο 14 εβδομάδων, ενώ 5 περιπτώσεις εξελίχθηκαν σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια που οδήγησε σε θάνατο/ μεταμόσχευση ήπατος.

Συμπέρασμα

Όταν οι γιατροί αξιολογούν την πιθανότητα ηπατοτοξικότητας, θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι στη βιβλιογραφία η ιβουπροφαίνη έχει συσχετιστεί με ηπατοτοξικότητα. Συνήθως, η σχετιζόμενη με ιβουπροφαίνη DILI εμφανίζεται ως ηπατοκυτταρική βλάβη μετά από μια σύντομη λανθάνουσα περίοδο. Υπάρχουν κάποιες δημοσιεύσεις για ηπατοτοξικότητα της ιβουπροφαίνης που οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα τη μεταμόσχευση ήπατος ή το θάνατο. Ωστόσο, λόγω του ξεκάθαρα χαμηλού απόλυτου κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών στο ήπαρ από την ιβουπροφαίνη αυτή μπορεί να θεωρείται ως ένα αποτελεσματικό και ασφαλές ΜΣΑΦ.

Σχόλιο άρθρου

Η ιβουπροφαίνη είναι παράγωγο του προπιονικού οξέος και είναι το συχνότερα χρησιμοποιούμενο ΜΣΑΦ παγκοσμίως τόσο με ιατρική συνταγή όσο και χωρίς, για οξεία και χρόνια θεραπεία άλγους ή χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων. Όπως όλα τα ΜΣΑΦ έχει συσχετιστεί με καρδιαγγειακά, γαστρεντερικά, δερματολογικά και νεφρικά συμβάματα. Γενικώς, η ηπατοτοξικότητα των ΜΣΑΦ θεωρείται σπάνια και ο επιπολασμός υπολογίζεται σε 1-23 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωπο-έτη. Παρόλο που αυτό φαίνεται μικρό ως ποσοστό θα πρέπει να σημειωθεί ότι το 10% των περιπτώσεων DILI αποδίδεται σε ΜΣΑΦ, με τη δικλοφενάκη να ενοχοποιείται συχνότερα στις ΗΠΑ και την Ισλανδία, τη νιμεσουλίδη στην Λατινική Αμερική και την Ιταλία και την ιβουπροφαίνη στην Ισπανία.

Στο τεύχος Μαρτίου 2020 του *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* οι Zoubek και συνεργάτες προσεγγίζουν τα υπάρχοντα δεδομένα της βιβλιογραφία από το 1978 έως το 2018 για την φαινοτυπική έκφραση της ηπατοτοξικότητας της ιβουπροφαίνης και την συχνότητα αυτής (αξιολογήθηκαν μόνο τα άρθρα που ενοχοποιούν ως μοναδικό αίτιο DILI την ιβουπροφαίνη: 17 αναφορές περιπτώσεων, 2 case series, 3 περιπτώσεις εκούσιας υπερδοσολογίας). Αφορούσαν στο 55% γυναίκες, είχαν διάμεση ηλικία 31 έτη. 59% είχε συννοσηρότητες (κυρίως ρευματολογικά νοσήματα ή ηπατίτιδα C). Η αθροιστική δόση κυμαίνονταν από 0.4-180 gr (διάμεση δόση 30 gr) σε διάστημα 1-42 ημέρες με διάμεση διάρκεια θεραπείας 14 ημέρες και διάμεσο χρόνο έναρξης της DILI τις 12 μέρες.

Η εμφάνιση της DILI είχε κυρίως ηπατοκυτταρικό βιοχημικό πρότυπο με διάμεσες τιμές ολικής χολερυθρίνης 7.6 mg/dl, AST 986 IU/L, ALT 968 IU/L, ALP 610 IU/L. Παρόλα αυτά, οι 14/22 ασθενείς παρουσίασαν στοιχεία υπερευαισθησίας (πυρετός, εξάνθημα με ή χωρίς ηωσινοφιλία) από τους οποίους στους 8/22 αποδόθηκαν στην DILI. Οι 6/22 ασθενείς

παρουσίασαν σύνδρομο πενίας χοληφόρων και οι 4 εξ αυτών είχαν ταυτόχρονα και σοβαρές δερματικές εκδηλώσεις (σ. Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση) ενδεχομένως λόγω ταυτόχρονης ενεργοποίησης χολαγγειοκυττάρων και κερατινοκυττάρων.

Βιοψία υπήρχε σε 15/22 περιστατικά (10-63 ημέρες από την έναρξη της DILI) με ποικίλες εικόνες {3 νέκρωση /5 χολόσταση /3 λιπώδης εκφύλιση}. Κακή έκβαση είχαν 5 περιπτώσεις ιδιοσυγκρασιακής τοξικότητας (1 θάνατος / 2 MTX ήπατος / 2 παραπομπές για MTX με άγνωστη έκβαση) και 1 περίπτωση ενδογενούς τοξικότητας (1 MTX ήπατος).

Στα μειονεκτήματα της μελέτης μπορούν να σημειωθούν: 1. Ο μικρός αριθμός περιστατικών. 2. Αν και έγινε σύγκριση με τα δεδομένα των εθνικών καταγραφών Ισπανίας και Λατινικής Αμερικής όσον αφορά στην έκβαση (χειρότερη έκβαση στην παρούσα μελέτη, 31% έναντι 12%), δεν έγινε προσθήκη αυτών των περιστατικών (έτσι θα υπήρχαν 47 περιστατικά). 3. Δεν αναφέρονται τιμές γGT, αλβουμίνης, INR. 4. Ενδεχομένως υπήρξε «προκατάληψη» ακριβώς λόγω της δημοσίευσης των περιστατικών που αναλύθηκαν. Τα περιστατικά δημοσιεύθηκαν από πανεπιστημιακά νοσοκομεία άρα ήταν σπανιότερα, επιλεγμένα και ίσως «άξιζαν» να δημοσιευθούν γι' αυτή την σπανιότητα της εκδήλωσης). 5. Η περίοδος διερεύνησης της βιβλιογραφίας ήταν πολύ μεγάλη (ετερογένεια λόγω διαφορών στη γνώση). 5. Αναλύει μαζί περιπτώσεις ιδιοσυγκρασιακής τοξικότητας και ενδογενούς (υπερδοσολογίας), ενώ είναι δύσκολη και η διάκριση της ηπατοτοξικότητας και της αντίδρασης υπερευαισθησίας με ηπατικές εκδηλώσεις.

Συμπερασματικά, η εκδήλωση DILI λόγω ιβουπροφαίνης είναι σπάνια, παρουσιάζεται μάλλον πρώιμα με μεγάλο εύρος φαινοτυπικών εκδηλώσεων και δεν είναι ομοιογενής. Αν και ο απόλυτος κίνδυνος είναι μικρός, εάν εκδηλωθεί DILI αυτή ενδέχεται να είναι σοβαρή και να έχει δυσμενή πρόγνωση, ιδίως εάν εμφανίζεται με σύνδρομο πενίας χοληφόρων ή έχει και συνυπάρχουσες δερματικές εκδηλώσεις. Σε κάθε περίπτωση τέτοιες μελέτες υπενθυμίζουν την αναγκαιότητα συμπλήρωσης της αντίστοιχης κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ για την αναφορά κάθε φαρμακευτικής τοξικότητας και στην Ελλάδα.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1111/apt.15645>

Βιβλιογραφία

1. Zoubek ME, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Robles_Diaz M et al, High Prevalence of Ibuprofen Drug-Induced Liver Injury in Spanish and Latin-American Registries, Clin Gastroenterol Hepatol 2018 Feb
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug Induced liver injury, Journal of Hepatology 2019
3. <https://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας