

Холестазни хепатитис изазван применом нимесулида – приказ болесника

Снежана Лукић¹, Миодраг Крстић¹, Немања Дамјанов², Иван Боричић³, Драган Поповић¹, Срђан Ђурановић¹, Нада Ковачевић¹, Нада Томановић³

¹Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за реуматологију, Београд, Србија;

³Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Један од етиолошких фактора за појаву акутног хепатитиса може бити токсично дејство лекова, међу којима су и нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ). Нимесулид је селективни инхибитор циклооксигеназе 2, чија се нежељена дејства на јетру крећу од акутног хепатитиса до тешких оштећења, развоја акутне инсуфицијенције јетре и смрти болесника.

Приказ болесника Болесница стара 73 године примљена је у Клинику за гастроентерологију и хепатологију Клиничког центра Србије у Београду због оштећења јетре. Како је два месеца пре пријема у клинику осећала болове у десном колелу, свакога дана је два пута узимала таблете нимесулида у дози од 100 mg. Након анализе резултата клиничких, лабораторијских и радиографских испитивања, као и хистопатолошког налаза биопсије јетре, закључено је да је акутни хепатитис повезан с узимањем нимесулида. По обустави примене лека болесница се потпуно опоравила.

Закључак Код болеснице која је узимала нимесулид два месеца испољио се акутни хепатитис. Уважавајући слична искуства других аутора, као и чињеницу да је примена овога лека обустављена у неколико европских земаља, односно ограничена од стране Европске агенције за лекове, неопходно је размотрити ограничену примену или забрану нимесулида у нашој земљи.

Кључне речи: холестазни хепатитис; нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ); нимесулид; хепатотоксичност

УВОД

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) су међу најчешће преписиваним лековима у свету [1, 2, 3]. НСАИЛ имају многа нежељена дејства на дигестивни систем, а најчешће је гастроинтестинално крварење [4]. Међутим, НСАИЛ могу изазвати и нежељена дејства на јетри, која се крећу од благо повишених вредности трансaminaза у серуму до тешких оштећења, развоја акутне инсуфицијенције јетре и смрти болесника [5-11]. Процењено је да је инциденција хепатотоксичних нежељених дејстава ових лекова између 3 и 23 случаја на 100.000 болесника годишње [1].

Нимесулид (4-нитро-2-феноксиметансулфонамид) је новији НСАИЛ, а припада групи селективних инхибитора циклооксигеназе 2 (Cox-2). Због његових хепатотоксичних ефеката, нимесулид је повучен из употребе у неколико земаља, а Европска агенција за лекове (European Medicines Agency – EMEA) је ограничила његову употребу на 14 дана [12].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 73 године примљена је на лечење због оштећења јетре. Болест је почела месец дана пре пријема у болницу појавом мучнине, гађења, губитка апетита и благих болова у пределу желуца. Због повишених вредности билирубина и трансaminaза у серуму, најпре је хоспитализована

на на инфективном одељењу регионалног здравственог центра, а затим је примљена у Клинику за гастроентерологију и хепатологију Клиничког центра Србије у Београду ради даљег испитивања и лечења. Болесница је негирала раније болести, операције, трансфузије крви и злоупотребу алкохола. Због болова у десном колелу, два месеца пре пријема у клинику свакога дана је два пута узимала таблете нимесулида у дози од 100 mg. Такође је примала своју уобичајену антихипертензивну терапију (АСЕ-инхибитори).

Током клиничког прегледа на пријему у болницу запажени су жута пребојеност коже и видљивих слузница и оток и бол десног колелу.

Лабораторијским анализама добијене су следеће вредности посматраних параметара холестазае: укупни билирубин 180 $\mu\text{mol/l}$ (нормално 3,0-22,0 $\mu\text{mol/l}$), директни билирубин 129 $\mu\text{mol/l}$ (0,0-7,0 $\mu\text{mol/l}$), алкална фосфатаза 245 U/l (38-126 U/l), гама глутарил-трансфераза 208 U/l (8-78 U/l), AST 160 U/l (8-39 U/l), ALT 129 U/l (9-52 U/l), албумини 28 g/l (39-50 g/l), протромбинско време 75% (75-120%), уреа 13,5 mmol/l (2,5-6,1 mmol/l), креатинин 120 mmol/l (44-106 mmol/l), седиментација еритроцита 54 mm/h (2-10 mm/h) и фибриноген 6,9 g/l (2-4 g/l).

Вирусни маркери анти-HAV IgM At, HBsAg и анти-HCV били су негативни. Антимитохондријална антитела (АМА), антиглутаминоидна антитела (ASMA) и анти-ЛКМ1 нису забележени, док је вредност антинуклеарних антитела (АНА) била незначајно повишена (1:40). Вредност α 1-анти-



Слика 1. Спојна некроза спаја портални простор (дуга стрелица) са централном венном (кратка стрелица)
Figure 1. Confluent necrosis bridges portal tract (long arrow) with central vein (short arrow)

трипсина и церулоплазмина у серуму била је у границама референтних вредности. Туморски маркери *AFP*, *CA19-9* и *CEA* били су нормалних вредности.

Ултразвучни налаз абдомена био је нормалан: без хепатоспленомегалије, фокалних увећања панкреаса и дилатације интрахепатичких жучних водова и холедохуса. Налаз магнетне резонанције абдомена и магнетнорезонантне холангиопанкреатографије је искључио екстрахепатичку холестазу.

Хистопатолошки налаз пункционе биопсије јетре указао је на благо дилатиране портне просторе, са благом инфилтрацијом лимфоцитима и неутрофилима и ретким *DPAS+* макрофагима, као и порто-порталним и порто-централним спојним некрозама (Слика 1). Синусоиди су били уобичајени. Бојење на гвожђе и протеин удружен са бакром било је негативно. Закључак хистопатолошког налаза је био да промене одговарају слици субакутног хепатитиса са спојним некрозама без фиброзе и да су вероватно изазване токсичним деловањем лека.

Током болничког лечења болесница је детаљно клинички и лабораторијски испитана. Два месеца по престанку примене нимесулида вредности свих лабораторијских параметара холестазе су се нормализовали, а болесница више није осећала тегобе.

Осам месеци по отпусту с клинике болесница се осећала добро, а лабораторијски налази су били у границама референтних вредности.

ДИСКУСИЈА

Према дефиницији Завода за примену хране и лекова (*Food and Drug Administration – FDA*) и Америчког удружења за проучавање болести јетре (*American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD*), оштећење јетре изазвано лековима дефинише се као повећање нивоа аланин-аминотрансферазе (*ALT*) три пута, алкалне фосфатазе (*ALP*) два пута, односно укупног билирубина два пута више од горње границе референтних вредности, ако је удружен с повећањем вредности *ALT* или *ALP* [2].

Оштећење јетре се означава као хепатоцелуларно (предоминантно почетно повећање вредности *ALT*), холестазно (предоминантно почетно повећање вредности *ALP*) или мешовито (повећање вредности и *ALT* и *ALP*). Код приказане болеснице установљено је претежно холестазно оштећење јетре, с лакшим степеном хепатоцелуларног оштећења.

Према подацима из литературне, НСАИЛ изазивају хепатоцелуларно оштећење јетре. Као фактори ризика за појаву хепатотоксичности наводе се: женски пол, старија животна доб [3, 13], раније болести јетре [14, 15] и генетски фактор [16]. Код болесника за које се сумња да болује од хепатотоксичности изазване леком потребно је урадити опсежна испитивања ради искључивања других етиолошких фактора за настанак болести јетре. Најпре, од великог значаја су детаљно забележени анамнестички подаци о врсти лека који је примењиван, времену почетка узимања и дози лека. Лабораторијским тестовима потребно је искључити вирусну, имунолошку и метаболичку болест јетре, што је код приказане болеснице и потврђено. Ради искључивања патолошких процеса на билијарном систему, потребно је обавити морфолошка испитивања. Код приказане болеснице резултати ултразвучног прегледа абдомена и магнетнорезонантне холангиопанкреатографије су били нормални [17]. На крају, резултати биопсије јетре најчешће указују на типичне хистопатолошке промене у јетри, а могу се јавити у различитим облицима: као акутни хепатитис, холестаза, холестазни хепатитис, фулминантна инсуфицијенција јетре [5-10]. Хистопатолошки налаз биопсије јетре код приказане болеснице одговарао је субакутном хепатитису.

Нимесулид се због свог антиинфламаторног, аналгетског и антипиретског дејства користи у лечењу реуматских болести и болних стања неруматске природе. Прецизни механизам путем којег нимесулид изазива оштећење јетре још није познат. Експериментални подаци показују да се молекуларни механизам хепатотоксичности заснива на томе да повећана концентрација лека у хепатобилијарном систему и стварање реактивних метаболита доводе до оксидационог стреса и оштећења митохондрија. Велику улогу у овој процесу има генетски фактор [18].

Према подацима из литературе, хепатотоксичност изазвана нимесулидом је чешћа код жена и особа старијих од 50 година [3, 13]. Први симптоми се јављају између прве и 15. недеље од почетка примене лека, мада је описан случај појаве хепатотоксичности након осам месеци [6]. Код приказане болеснице тегобе су се јавиле четири недеље од почетка примене лека. У више од 90% случајева примарни симптом је иктерус [7]. Такође се могу јавити малаксалост, брзо замањање, мучнина, повраћање, губитак апетита и бол испод десног ребарног лука. Примарни симптоми код приказане болеснице били су: иктерус, мучнина, гађење и губитак апетита. Најчешће описивани хистопатолошки налаз јетре код хепатотоксичног деловања нимесулида одговара слици акутног хепатитиса с центрилобуларном или спојном некрозом јетре [8,

17]. Код приказане болеснице хистопатолошки налаз биопсије јетре је одговарао слици субакутног хепатитиса са спојним некрозама, вероватно зато што је биопсија јетре урађена два месеца од почетка болести. У већини случајева хепатотоксично дејство лека престаје неколико недеља по обустави примене нимесулида [5, 10]. У случају наше болеснице клинички, лабораторијски и хистопатолошки налаз јетре је потпуно одговарао слици холестазног хепатитиса изазваног применом нимесулида.

Подаци у овом раду су у складу с наводима других аутора који су објављивали случајеве хепатотоксичног оштећења јетре после примене нимесулида. Ван Стенберген (*Van Steenberg*) и сарадници [8] су описали шест болесника с лезијом јетре после примене нимесулида. Четири жене су имале слику акутног хепатитиса (три са центрилобуларном, а једна с панлобуларном спојном некрозом), док су два мушкарца имала благу интрахепатичку холестазу. Жутица је, као први симптом, дијагностикована код пет болесника. Један болесник је умро од карцинома панкреаса, док су се код осталих болесника резултати у наредних неколико месеци нормализовали.

Неки аутори описују и акутни фулминантни хепатитис са смртним исходом после примене овога лека. Група швајцарских аутора је описала 57-годишњу жену с хроничним лумбагом која је умрла од последица акутног оштећења јетре након примене нимесулида [7]. Паж (*Page*) и сарадници [9] су приказали болесницу с акутном инсуфицијенцијом јетре после тродневне примене нимесулида која је подвргнута трансплантацији јетре. Тан (*Tan*) и сарадници [10] су приказали три болесника (два мушкарца и жену старије животне доби) која су неколико недеља узимала нимесулид. Болесници су се након два месеца опоравили, док су се код болеснице развили хепатична енцефалопатија и хепаторенални синдром, услед којих је умрла.

Од других лекова који имају хепатотоксични ефекат и припадају групи НСАИЛ треба поменути диклофенак. Према подацима из литературе, он изазива најблажи облик хепатотоксичности, који се испољава троструким повећањем вредности трансaminaза код

3-5% болесника. Међутим, нису забележени случајеви тежих оштећења јетре овим леком [11].

Нимесулид се примењује од 1985. године. Први пут је коришћен у Италији, а затим у око 50 земаља широм света. Међутим, због нежељених дејстава, нимесулид је повучен из употребе у многим земљама. У Финској је забележено нежељено дејство нимесулида код више од 100 болесника на 100.000 пацијената годишње, те је лек повучен из употребе 2002. године [19]. Шпанија је забранила примену овога лека 2003. године [20]. Ирска је 2007, после девет случајева тешког оштећења јетре (шест болесника на трансплантацији јетре због акутне инсуфицијенције јетре и три смртна исхода) услед примене нимесулида, такође забранила употребу овога лека [12]. Од 2007. године ЕМЕА је препоручила ограничену примену нимесулида на само две недеље [12]. У Сједињеним Америчким Државама, Великој Британији, Канади, Аустралији и Новом Зеланду примена нимесулида никада није одобрена.

На основу наведених података може се закључити да је нимесулид хепатотоксични лек који може изазвати благу холестазу, акутни и субакутни хепатитис, али и акутну инсуфицијенцију јетре са смртним исходом. На основу приказаних случајева у литератури уочена је већа осетљивост према хепатотоксичном дејству нимесулида код жена старије животне доби. Типичне хистопатолошке промене у јетри су типа акутног хепатитиса са спојном некрозом. Код већине болесника се по престанку лечења нимесулидом нормализују резултати хепатограма.

Нимесулид се у нашој земљи користи више од десет година. Случај приказане болеснице с акутним хепатитисом који је изазван применом овога лека први је код нас.

Терапијске индикације овога лека се потпуно поклапају с индикацијама других Cox-2 селективних лекова (мелоксикам, целебрекс), при чему ни у једној студији није доказана његова већа ефикасност у односу на друге лекове те групе. Стога је, уважавајући налазе других аутора, као и наше искуство, неопходно размотрити забрану употребе нимесулида код нас због његовог нежељеног дејства на јетру.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aithal GP, Day CP. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(3):563-75.
2. FDA Working Group. CDER-PhRMA-AASLD Conference 2000: Clinical White Paper on Drug-Induced Hepatotoxicity. November, 2000.
3. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39:S83-89.
4. Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000; 160:2093-9.
5. Sbeit W, Krivov N, Shilller M, Farah R, Cohen HI, Struminger L, et al. Nimesulide-induced acute hepatitis. *Ann Pharmacother.* 2001; 35(9):1049-52.
6. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Gonzales M. Fatal hepatitis associated with nimesulide. *J Hepatol.* 2000; 32(1):174. Comment on: *J Hepatol.* 1998; 29(1):135-41.
7. Merlani G, Fox M, Oehen HP, Cathomas G, Renner EL, Fattinger K, et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57(4):321-4.
8. Van Steenberg W, Peeters P, De Bondt J, Staessen D, Buscher H, Laporta T, et al. Nimesulide induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol.* 1998; 29(1):135-41. Comment in: *J Hepatol.* 2000; 32(1):174.
9. Page M, Christin F, Hayi-Slayman D, Baillon JJ, Ber CE, Delafosse B, et al. Acute liver failure due to a treatment by nimesulide: another case and review. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008; 27(9):742-6.
10. Tan HH, Ong WM, Lai S, Chow WC. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatitis failure. *Singapore Med J.* 2007; 48(6):582-5.
11. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(Suppl):S56-64.
12. EMEA. Available at: <http://www.emea.eu/>.
13. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Suttedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int.* 2007; 27:465-74.

14. Russo MW, Watkins PB. Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? *Gastroenterology*. 2004; 126:1477-9.
15. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008; 135:1924-34.
16. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003; 348:538-49.
17. Navarro V, Senior J. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006; 354:731-9.
18. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf*. 2002; 25(9):633-48.
19. National Agency for Medicine (Finland). Available at: <http://www.nam.fi/>.
20. Agencia Espanola del Medicamento. Available at: <http://msc.es/>.

Cholestatic Hepatitis Associated with Nimesulide – A Case Report

Snežana Lukić¹, Miodrag Krstić¹, Nemanja Damjanov², Ivan Boričić³, Dragan Popović¹, Srdjan Djuranović¹, Nada Kovačević¹, Nada Tomanović³

¹Clinic for Gastroenterohepatology, Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

³Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction A toxic effect of drugs, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, may be one of aetiological factors for the occurrence of acute hepatitis. Nimesulide is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, whose adverse effects on the liver range from acute hepatitis to more serious conditions, involving the development of acute liver failure and fatal outcome.

Case Outline A female patient, aged 73, was admitted to the Gastroenterology and Hepatology Clinic of the Clinical Centre of Serbia in Belgrade because of liver failure. Due to the pain in the right knee, she received a therapy of 100 mg nimesulide in tablets, two times a day, for two months before admission to the Clinic. The analysis of the results of clinical, laboratory and

radiographic examinations, and of histopathological findings of the liver biopsy showed that acute hepatitis was associated with the administration of nimesulide. Once the patient discontinued the intake of this drug, she fully convalesced.

Conclusion The patient who received nimesulide over a period of two months developed acute hepatitis. In view of the similar cases described in literature and the fact that the use of nimesulide has been discontinued in a number of European countries and restricted by the European Medicines Agency, restriction or ban on the use of nimesulide on the Serbian market should be considered.

Key words: cholestatic hepatitis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; nimesulide; hepatotoxicity