

# REDUCEREA AFECȚIUNILOR HEPATICE PRIN ADMINISTRAREA SALICINEI ÎN TRATAMENTUL DURERII

## *Reducing the liver injury by administering salicin for pain treatment*

Felicia Drăgan<sup>1</sup>, Ilona Katalin Fodor<sup>1</sup>, Sebastian Nemeth<sup>1</sup>, Valeriu V. Lupu<sup>2</sup>, Oana Viola Bădulescu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea Oradea

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

### REZUMAT

Durerea este un fenomen global, care comportă două aspecte esențiale și distincte, perceperea și reacția la durere. Antiinflamatoarele nesteroidiene inhibă formarea de prostaglandine care sunt mediatori proinflamatori, prin inhibarea neselectivă a enzimelor ciclooxigenaze atât COX<sub>1</sub>, cât și COX<sub>2</sub> care au rol în propagarea durerii și aderenței plachetare. S-a dovedit că toate substanțele AINS perturbă sinteza de prostaglandine și inhibă și proprietățile de echilibrare și de protecție a ciclooxigenazelor cu riscul apariției unor leziuni pe mai multe organe interne importante însoțite de hemoragii, afecțiuni hepatice, reacții de tip anafilactoid, bronhoconstricție. Administrarea extractelor naturale de salicină poate să reducă senzația de durere din cauza efectului antiinflamator și analgezic fără a fi răspunzătoare de efectele secundare caracteristice AINS.

**Cuvinte cheie:** salicina, AINS, durere, ciclooxigenaze, hemoragie, afecțiuni hepatice

### ABSTRACT

Pain is a global phenomenon which involves two essential and distinct aspects: perception and response to pain. NSAIDs inhibit the formation of prostaglandins which are proinflammatory mediators by inhibiting non-selective cyclooxygenase enzymes both COX<sup>1</sup> and COX<sub>2</sub> which have a role in propagating that pain and platelet adhesion. It turned out that all NSAIDs substances disrupt the synthesis of prostaglandins and inhibit the balancing properties and protection of cyclooxygenases with the risk of injuries of several important internal organs accompanied by bleeding, liver disease, anaphylactoid reactions, bronhoconstriction. Administering naturally extracted salicin can reduce the sensation of pain due to anti-inflammatory and analgesic effects, without being responsible for the side effects that characterize the NSAIDs.

**Keywords:** salicin, NSAIDs, pain, cyclooxygenase, bleeding, liver problems

Acțiunea antiinflamatoare și analgezică a derivaților de acid salicilic și a altor AINS se explică prin inhibarea sintezei de prostaglandine și prin blocarea activității ciclooxigenazei, enzima care permite transformarea acidului arahidonic în endoperoxidază. (6) Acțiunea analgezică se manifestă mai ales în durerile de tip cefalee, dismenoree, dureri dentare, postoperatorii, artralgii. (1,6)

Acțiunea antipiretică se manifestă prin diminuarea febrei de origine bacteriană, virală, inflamatorie sau neoplazică. Această acțiune se datorează inhibării sintezei de prostaglandine hipotalamice pirogene. Acțiunea de antiagregant plachetar se datorează inhibării TXA<sub>2</sub>. (1,6)

### MECANISMUL DE ACȚIUNE AL AINS

Până în prezent au fost identificate două izoforme ale ciclooxigenazelor, denumite COX<sub>1</sub>, respectiv COX<sub>2</sub>. Prima formă, COX<sub>1</sub>, este constitutivă, fiind prezentă în majoritatea țesuturilor, activarea ei determinând efecte protectoare asupra mucoasei gastrice, a rinichiului și acțiune antitrombotică (2).

Ciclooxigenaza COX<sub>2</sub> este inductibilă de către stimulii inflamatori. În prezent, se crede că acțiunea antiinflamatorie a AINS se datorează inhibiției COX<sub>2</sub>, în timp ce efectele adverse ale acestora, cum ar fi iritația gastrică și efectul toxic renal, s-ar explica prin inhibiția enzimei constitutive COX<sub>1</sub>.

Adresa de corespondență:

Dr. Valeriu V. Lupu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: valeriolupu@yahoo.com

AINS – derivații acidului salicilic sunt considerate clasice – inhibă în mod aproximativ egal cele două izoenzime sau au chiar o ușoară predominanță asupra COX<sub>1</sub>. Definierea selectivității COX este dată de raportul de inhibiție COX<sub>2</sub>/COX<sub>1</sub>, explicând variațiile în efecte adverse ale dozelor de medicamente antiinflamatorii. (1,3)

Medicamentele AINS, cum ar fi meloxicamul, nimesulidul cu potență crescută asupra COX<sub>2</sub> și un bun raport COX<sub>2</sub>/COX<sub>1</sub> vor avea activitate antiinflamatorie ridicată, cu puține efecte adverse, comparativ cu alte AINS – celecoxibul și rofecoxibul – la care inhibiția pare a fi exclusiv asupra COX<sub>2</sub>, la doze terapeutice. Din punct de vedere farmacocinetic toate antiinflamatoarele nesteroidiene au absorbție rapidă și completă, după administrare orală. Ele se leagă în mare măsură de proteinele plasmatică putând intra în competiție pentru locul de legare cu alte medicamente, pe care le deplasează din situsuri, accentuându-le efectele farmacologice și expunând bolnavul la diverse efecte adverse. (3)

Toate aceste medicamente traversează bariera placentară și trec în laptele matern și se metabolizează la nivel *hepatic*.

AINS sintetice au numeroase efecte adverse, cum ar fi:

- tulburări digestive, manifestate prin epigastralgie și pirozis, chiar hemoragii digestive, risc ulcerigen;
- toxicitate *hepatică*;
- manifestări alergice evidențiate prin erupții cutanate, rinită alergică și/sau bronhospasm;
- efect teratogen (manifestat în primele 3 luni de sarcină);
- efect tocolitic – care constă în relaxarea uterului și împiedicarea contracțiilor uterine, ducând la prelungirea perioadei de sarcină (peste 40 de săptămâni) și încetinirea travaliului (2).

Asocierea AINS cu alte tipuri de medicamente poate determina modificări în intensitatea și tipul efectelor terapeutice sau a efectelor secundare cu consecințe terapeutice favorabile sau de cele mai multe ori nefavorabile. Derivații de acid salicilic au acțiune antireumatică, uricozurică, utilizându-se în tratamentul de diverse forme al gutei, artritei și poliartritei cronice evolutive (1,2).

Efectele *hepatotoxice* ale AINS sunt mai puțin frecvente și mai puțin cunoscute și ele apar, în special, pe un teren susceptibil (prin idiosincrazie) sau sunt rezultatul folosirii unor supradoze (hepatotoxicitate intrinsecă). De-a lungul timpului, în urma cercetărilor s-a demonstrat că *hepatotoxicitatea* a devenit o caracteristică de clasă a acestor medicamente. Creșterea aminotransferazelor serice este

cea mai frecventă reacție adversă hepatică asociată consumului de AINS, în timp ce insuficiența hepatică este un eveniment advers rar întâlnit. (5)

Riscul epidemiologic de apariție a unei leziuni hepatice este scăzut: 1-8 cazuri la 100.000 de pacienți utilizatori de AINS/an. O asemenea complicație poate avea, însă, potențial letal și poate crea multe confuzii diagnostice. Femeile, pacienții cu vârste > 50 de ani, cu boli autoimune, cu medicație concomitentă potențial hepatotoxică au risc crescut de a dezvolta reacții adverse hepatice la consumul de AINS. (5)

*Hepatotoxicitatea* AINS poate apărea în orice moment după administrarea medicamentului, dar de cele mai multe ori apare la 6-12 săptămâni de la inițierea terapiei. Acidul acetilsalicilic poate provoca afectare parenchimatousă hepatică și renală, reversibilă la întreruperea tratamentului. Salicilații sunt incriminați în producerea leziunilor hepatice severe și a encefalopatiei din sindromul Reye's. (5)

Deoarece reacțiile adverse hepatice severe la AINS sunt rare, necesitatea monitorizării transaminazelor serice în cursul tratamentului cu AINS nu este clar precizată chiar dacă în timpul tratamentului cu AINS au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor la unii pacienți. Creșteri ale aminotransferazelor de peste 3 ori valoarea normală, scăderi ale proteinelor serice sau alungiri ale timpului de protrombină impun întreruperea medicamentului incriminat (5).

Numeroase studii clinice au demonstrat existența unui risc crescut de hemoragii digestive la pacienții cu tratament cronic de AINS sintetice și reducerea riscului de tulburări gastrointestinale la pacienții tratați cu aspirină naturală. În acest sens s-au făcut studii comparative ale efectelor diverselor asocieri medicamentoase asupra leziunilor hepatice și gastrice induse de AINS derivați de acid salicilic sintetic *versus* derivați de acid salicilic naturali, cum este salicina, glicozida alcoolului salicilic, extrasă din scoarța de *Salix alba* (7).

Cercetătorii au subliniat că sunt necesare mai multe studii realizate pe subiecți umani, însă până acum salicilolul s-a dovedit a fi sigur și eficient pentru organismul nostru (7).

## MATERIAL ȘI METODĂ

În scopul evaluării efectelor adverse ale salicilicului, am efectuat un studiu comparativ, deschis, randomizat, nonintervențional pe un grup de studiu alcătuit din 157 de pacienți cu dureri lombare, dintre care 89 au urmat tratament cu salicilină și 68 cu placebo, timp de patru săptămâni. Acest studiu s-a

efectuat pentru evidențierea tolerabilității extractului natural de salicilină, pentru determinarea efectului ei antiinflamator, analgezic, respectiv pentru determinarea hepatotoxicității ei. Pacienților li s-au administrat timp de două săptămâni doze de salicilină – extract de *Salix alba* – 120 mg/zi, sub formă de capsule, apoi s-a întrerupt tratamentul cu salicilină și s-a administrat pacienților de două ori pe zi capsule placebo. Deja din a doua zi de la suspendarea administrării salicilinei și de administrare a placebo-ului, 21% dintre pacienți simțeau durere și acest procentaj s-a mărit în următoarele zile ale studiului fără salicilină.

La întocmirea loturilor de lucru s-a luat în calcul faptul că salicilații pot interfera cu tratamentul cu anticoagulante, cum ar fi cumarina și heparina, respectiv cu estrogeni (4).

Din studiu au fost eliminați pacienții în tratament cu metotrexat, fenitoină și derivați de acid valproic, barbiturice, tot din același motiv de eventuală interferență. Pe perioada studiului pacienților nu s-au administrat protectoare antiacide.

Pacienții intrați în studiu au fost monitorizați și din punct de vedere al valorilor aminotransferazelor, pentru a urmări și hepatotoxicitatea extractului natural de salicilină. Aminotransferazele sunt enzime existente în interiorul celulelor hepatice, iar atunci când celulele ficatului sunt distruse, acestea ajung libere în sânge și sunt măsurabile. Transaminazele măsurate au fost TGO (ASAT) și TGP (ALAT).

Pentru interpretarea rezultatelor s-a utilizat sistemul de calcul statistic „talia efectului” (ES) bazată pe tipuri variate de cercetare clinică sau studii observaționale pe termen lung. ES este o metodă de standardizare a magnitudinii schimbării unei variabile după o perioadă determinată de timp.

Formula de calcul pentru ES este:

$$ES = (m1 - m2)/s1$$

în care:

ES = effect size

m1 – valoarea mediei scorului inițial

m2 – valoarea mediei scorului după o perioadă determinată

s1 – valoarea deviației standard a scorului inițial

Interpretarea este:

< 0,2 – schimbare neimportantă

0,2-0,49 – schimbare mică

0,5-0,8 – schimbare moderată

0,8 sau > – schimbare majoră

**TABELUL 1.** Structura loturilor

	Salicilină	Placebo	p
Femei/Bărbați	47,19%/52,81%	52,94%/47,06%	0,249
Urban/Rural	74,16%/25,84%	70,59%/29,41%	0,433
Vârsta medie	55,79 ± 8,12 ani	53,68 ± 8,83 ani	0,672

**TABELUL 2.** Distribuția loturilor după proveniență

Proveniență	Salicilină	%	Placebo	%
Urban	66	74,16	48	70,59
Rural	23	25,84	20	29,41
	<b>89</b>		<b>68</b>	

**TABELUL 3.** Distribuția loturilor după vârstă

Vârstă	Salicilină	%	Placebo	%
< 30 ani	2	2,25	3	4,41
31-40 ani	7	7,87	8	11,76
41-50 ani	11	12,36	12	17,65
51-60 ani	31	34,83	17	25,00
> 60 ani	38	42,70	28	41,18
	<b>89</b>	100,00	<b>68</b>	100,00

**TABELUL 4.** Distribuția loturilor după sex

Sex	Salicilină	%	Placebo	%
Femei	42	47,19	36	52,94
Bărbați	47	52,81	32	47,06
	<b>89</b>		<b>68</b>	

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Reacțiile adverse observate în timpul tratamentului cu salicilină sunt:

- reacții frecvente care au apărut între 1% și 10% dintre pacienții care au utilizat salicilina: dureri ușoare de stomac, dar nesemnificative.
- reacții neobișnuite care au apărut între 0,1% și 1% la pacienții care au utilizat salicilina: greață, vărsături și diaree.
- reacții rare, adică sângerări și debut de ulcer gastric, nu au apărut la pacienții care au utilizat salicilina.
- din totalul de 157 de pacienți intrați în studiu 2 persoane au prezentat hipersensibilitate la salicilați și au manifestat reacții alergice cum ar fi rinită și urticarie.

În urma investigațiilor la un procent de 2,5% dintre cei luați în studiu s-a observat o ușoară mărire a transaminazelor cu valori neînsemnate de 2-4%, valori reversibile după încetarea tratamentului. Majoritatea subiecților au prezentat valori nemodificate ale nivelurilor transaminazelor, ceea ce întărește presupunerea că extractele naturale de salicilină, comparativ cu derivații acidului salicilic, nu prezintă hepatotoxicitate.

TABELUL 5. Incidența efectelor adverse la salicilină

	Salicilină		p
	Nr.	%	
157/6			
Dureri ușoare de stomac	10	6,36	0,021
Greață, vărsături, diaree	2	1,27	0,006
Urticarie, rinită	2	1,27	0,006
Ulcer gastric	0	0	0,000
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>8,90</b>	<b>0,033</b>

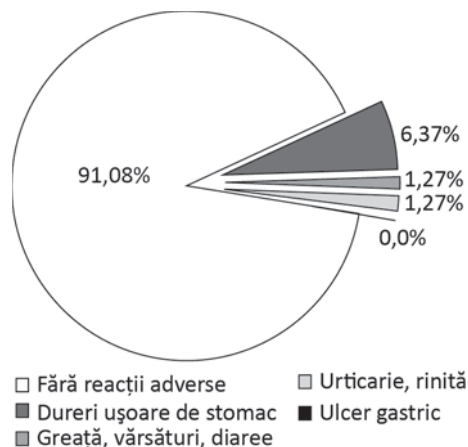


FIGURA 1. Incidența efectelor adverse la salicilină

## CONCLUZII

Extractul natural de salicilină prezintă efecte antiinflamatoare și analgezice fiind bine tolerat de pacienți.

Efectele adverse observate sunt minime și ne semnificative. Tratamentul cu salicilină este unul neinvaziv, dar pot apărea reacții alergice și de incompatibilitate.

Hepatotoxicitatea salicilinei comparativ cu derivați de acid salicilic și alte AINS este nesemnificativă și reversibilă după încetarea tratamentului.

Salicilina este un bun remediu natural în tratamentul inflamației și a durerii.

## BIBLIOGRAFIE

1. Aurelia Nicoleta Cristea (sub redacția), Tratat de farmacologie, Ed. Medicală, București, 2005;
2. Abramson S.B., Weaver A.L. Current state of therapy for pain and inflammation: *Arthritis Research. Therapy* 2005, 7(Suppl) S<sub>1</sub>-S<sub>6</sub>
3. Fries J.F., Murtagh K.N., Bennett M., Zatarain E., Lingala B., Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50:2433-2440.
4. Setty A.R., Sigal L.H. Herbalmedications commonly used in the practice of rheumatology: Mechanisms of action, efficacy, and side effects. *Seminars in Arthritisand Rheumatism*. Pag. 773-783, 2005.
5. Fi. Voinea, Maria Suța, Cristina Duminică, Efecte adverse ale antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) Revista Societății de Medicină Internă nr. 2 din luna aprilie 2009
6. Stroiescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ed. Medicală, București 1995, pag. 806
7. Gueritte Françoise, La nature pour inspirer le chimiste: substances naturelles, phytochimie et chimie medicinale, pag. 105-106, EDP sciences, 2012, isbn:978-2-7598-0754-3, p.101