

Effetti avversi in pazienti con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Introduzione

La carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) a livello dei globuli rossi rappresenta una delle più comuni carenze enzimatiche, su base ereditaria¹, con una prevalenza variabile a seconda delle aree geografiche: 60-62% tra i Curdi, 11% tra i Neri Americani, percentuali elevate nell'area mediterranea (fino al 30% in alcune zone della Sardegna).

Il G6PD è un enzima presente in tutte le cellule, essenziale per la produzione di NADPH; in particolare svolge un'importante funzione antiossidante all'interno dei globuli rossi - mediata dalla produzione di glutazione ridotto - nei confronti degli agenti ossidanti che si formano durante i normali cicli biologici. Tuttavia, reazioni ossidative importanti possono essere scatenate da altri fattori, tra i quali i più comuni sono rappresentati dalle infezioni e dall'impiego di alcuni farmaci con proprietà ossidanti.

Nel globulo rosso normale, in seguito all'esposizione a eventi ossidativi, la quantità di glucosio metabolizzato, e conseguentemente di glutazione ridotto, può aumentare di parecchie volte garantendo una efficace azione protettiva a livello dei gruppi sulfidrilici dell'emoglobina e della membrana cellulare. Diversamente, i soggetti con carenza di G6PD non sono in grado di mantenere un livello adeguato di glutazione ridotto nelle loro emazie; di conseguenza i gruppi sulfidrilici dell'emoglobina si ossidano e l'emoglobina tende a precipitare all'interno della cellula (corpi di Heinz); l'emolisi è la conseguenza ultima di questo processo.

Attualmente si conoscono oltre 400 varianti di G6PD, di cui più di 100 caratterizzate a livello molecolare, distinte per caratteristiche biochimiche e funzionali, ed a seconda delle quali si registrano diverse suscettibilità agli stimoli ossidativi/emolitici; inoltre, per alcune di queste forme non sono note manifestazioni cliniche, per altre invece può insorgere crisi emolitica anche in assenza di stimoli specifici.

Tuttavia le forme più comuni sono quelle che possono dare origine a crisi emolitica, di gravità variabile, in seguito all'esposizione ad un agente ossidativo. Tra queste, le forme più diffuse sono la variante A⁻ e quella mediterranea. La prima è più frequente nelle popolazioni di colore mentre la forma mediterranea prevale nei paesi del bacino del Mediterraneo e quindi anche in

Italia. Il quadro clinico della variante mediterranea è più grave di quello manifestato dalla variante dei neri.

Inoltre, come vedremo successivamente, vi sono dei farmaci che sono dannosi solamente nel portatore della variante mediterranea e non nei portatori della variante dei neri. La variante frequente negli asiatici, Mahidol, si comporta come quella mediterranea.

La sintomatologia clinica

Il difetto di G6PD si associa a due diversi tipi di patologia. Una di queste, la più grave, consiste in una anemia emolitica cronica denominata anemia emolitica cronica non sferocitica. Quest'ultima è una condizione infrequente dovuta a rare varianti che compromettono in modo rilevante la funzione dell'enzima. Le varianti più comuni, la Mediterranea, la A⁻ dei neri e la Mahidol del Sud Est Asiatico si manifestano con quadri acuti legati all'intervento di fattori scatenanti ma non producono una emolisi cronica.

I quattro quadri clinici fondamentali associati a queste varianti sono:

- a. ittero neonatale;
- b. anemia emolitica acuta da ingestione di fave;
- c. anemia emolitica acuta da farmaci;
- d. anemia emolitica acuta scatenata da infezioni e nell'acidosi diabetica.

a. Ittero neonatale

Può assumere due diversi aspetti clinici. La forma più comune può essere considerata come una forma più seria dell'ittero fisiologico ed è probabilmente legata al difetto enzimatico nel parenchima epatico. In questa forma l'ittero insorge nella 2^a-3^a giornata e l'anemia è modesta.

La seconda variante, molto rara, è una condizione grave ed assume l'aspetto di una anemia emolitica. In questi casi vi sono fattori scatenanti in parte noti (farmaci, infezioni, v. oltre) ed in parte ignoti.

b. Anemia emolitica acuta da ingestione di fave

I pazienti carenti di G6PD possono sviluppare anemia emolitica in seguito all'ingestione di fave o in seguito all'allattamento al seno di madri che ne avevano ingerite. Tale patologia, denominata favismo, si presenta con maggiore gravità nei bambini o quando le

¹ La carenza di G6PD è un difetto enzimatico che si trasmette con il cromosoma X e colpisce nella forma più grave i maschi emizigoti e le femmine omozigoti; le femmine eterozigoti hanno un quadro clinico molto variabile, per lo più di minore gravità rispetto ai maschi emizigoti. Tuttavia si possono verificare anche nelle femmine eterozigoti dei quadri seri.

fave sono ingerite crude. Particolarmente rischiose sono le fave piccole e fresche per la loro ricchezza di principi dannosi. Il favismo si manifesta anche per ingestione di fave secche e conservate in altro modo. L'esistenza di un favismo per via inalatoria non è dimostrato.

Per ragioni non ancora ben conosciute la crisi può colpire il soggetto predisposto anche dopo anni di ingestione di fave senza conseguenze.

La fisiopatologia della crisi, che sembra correlata alla presenza nelle fave di divicina e isouramide, non è stata completamente chiarita e probabilmente vede coinvolti diversi fattori e meccanismi d'azione, talvolta non prevedibili in quanto legati alle caratteristiche del singolo individuo.

A conferma di ciò, si sottolinea che nonostante tutte le persone che soffrono di favismo presentino una carenza di G6PD, buona parte dei soggetti carenti di G6PD non è sensibile all'azione emolitica delle fave. Non esistono criteri per distinguere questi due tipi di carenza di G6PD.

c. Anemia emolitica acuta da farmaci

Per anni, i farmaci con proprietà ossidanti sono stati considerati la causa principale di crisi emolitiche in pazienti carenti di G6PD (soprattutto in seguito al verificarsi di crisi emolitiche dopo la somministrazione di antimalarici, in particolare primachina). In conseguenza di ciò, sono stati definiti degli elenchi di sostanze controindicate in tali soggetti, ripetutamente integrati e modificati nel tempo, a volte anche in assenza di una chiara e certa correlazione causale tra farmaco ed emolisi. Pur ammettendo che descrizioni di casi singoli (es., melfalan, dimercapolo) sono difficili da interpretare, se dopo anni non ci sono altre conferme, appare legittimo considerare la segnalazione iniziale più come un caso co-incidentale che eziologico.

A rendere ancor più difficile la definizione di una lista certa di farmaci da evitare è il fatto che le potenzialità emolitiche di molti farmaci sono state sovrastimate in quanto buona parte di essi risultano impiegati in condizioni infettive e/o influenzali che, come ampiamente dimostrato, rappresentano un importante stress ossidativo.

A questo proposito si segnala brevemente il caso del paracetamolo, farmaco largamente impiegato nella pratica e spesso citato tra i farmaci da evitare nei pazienti con carenza di G6PD. In realtà si tratta di una sostanza che, alle dosi terapeutiche e nelle forme più comuni di carenza di G6PD, non induce emolisi.

Per quanto riguarda l'acido acetilsalicilico, con ogni probabilità si tratta di farmaco innocuo nel soggetto G6PD-carente, anche se vengono segnalati rari casi di associazione tra emolisi e somministrazione del farmaco in pazienti febbrili. Non è chiaro se la causa dell'emolisi sia il farmaco o la febbre. Ne deriva che nei casi di assoluta necessità l'acido acetilsalicilico può essere usato a dosi abituali con le dovute cautele. Negli altri casi può essere sostituito come analgesico dal paracetamolo e come antinfiammatorio da altri antinfiammatori non steroidei.

Attualmente non si dispone di test in vitro attendibili per misurare la potenziale tossicità di un farmaco nella popolazione affetta da carenza di G6PD e quindi nel definire una lista di farmaci potenzialmente emolitici ci si affida ad alcune delle fonti più accreditate. Come si può osservare nell'elenco delle sostanze riportato alla fine dell'articolo, si tratta di un numero limitato di principi attivi, di cui solo alcuni antibiotici (i sulfamidici e i chinoloni) risultano attualmente di largo impiego. Particolare attenzione deve essere posta al profilo beneficio/rischio nel caso si renda necessario l'impiego di alcuni antimalarici.

Anche altre sostanze non medicamentose possono indurre anemia emolitica: es., naftalina, blu di toluidina (impiegato in alcuni test di laboratorio) o trinitrotoluene.

In generale, si raccomanda di eseguire gli opportuni accertamenti, tramite test di laboratorio, prima di prescrivere uno dei farmaci riportati nell'elenco finale, soprattutto se il paziente appartiene ad un sottogruppo di popolazione in cui la carenza di G6PD è diffusa. Si tratta comunque di test che hanno una buona attendibilità nel caso di soggetti maschi o donne omozigoti.

Per le donne eterozigoti il test può essere falsamente negativo, esistendo donne eterozigoti che hanno una percentuale di cellule carenti molto bassa. Queste donne possono essere identificate con l'analisi del DNA.

d. Anemia emolitica acuta scatenata da infezioni e nell'acidosi diabetica

Crisi emolitica nei soggetti carenti di G6PD può insorgere entro pochi giorni dall'inizio di un processo febbrile e/o infettivo di natura virale o batterica; pur in assenza di dati definitivi, si pensa che l'origine di tale processo sia da attribuirsi alla formazione di agenti ossidanti nei leucociti durante il processo di fagocitosi.

Anche l'acidosi diabetica può rappresentare uno stress ossidativo in grado di indurre crisi emolitica nei pazienti con carenza di G6PD.

Schematicamente, le forme di emolisi acuta da farmaci, da ingestione di fave o secondarie ad infezione sono caratterizzate da:

- febbre, dolori lombari, ittero delle mucose e della cute, splenomegalia;
- urine ipercromiche;
- anemizzazione e pallore, astenia;
- dispnea, tachicardia. Successivamente compaiono i primi segni di uno shock ipovolemico o di insufficienza cardiaca;
- irrequietezza e pianto nei bambini.

La terapia

La carenza di G6PD consente una vita normale e non comporta in genere alcun disturbo, purché il soggetto non sia esposto ad agenti ossidativi che possano dare avvio alla reazione emolitica.

L'insorgenza di una crisi emolitica, invece, richiede una pronta ospedalizzazione per una valutazione completa dello stato del paziente. Se l'abbassamento dei

valori di emoglobina è tale da mettere in pericolo l'ossigenazione dei tessuti, si deve procedere ad una congrua idratazione e, se necessario, a un'emotrasfusione; possono essere necessarie più trasfusioni nei primi giorni di ricovero.

Non è stato ancora accertato il possibile ruolo della deferoxamina.

Nell'ittero neonatale si può rendere necessaria l'e-xanguinotrasfusione nei casi in cui la bilirubina raggiunga valori elevati nei primi giorni di vita (v. raccomandazioni specifiche per l'iperbilirubinemia neonatale).

Conclusione

Nelle popolazioni a rischio per il difetto in G6PD, soprattutto in Sardegna, nell'Italia Meridionale e nell'area del delta padano (province di Rovigo e Ferrara), prima di somministrare i farmaci sotto elencati occorre

accertarsi attraverso esami appropriati che il soggetto, sia donna che uomo, non sia G6PD carente. Alcuni farmaci, come di seguito evidenziato, sono pericolosi nel soggetto con la variante Mediterranea ma non in soggetti con altre varianti.

Bibliografia

1. Beutler E. G6PD Deficiency. *Blood* 1994;**11**:3613-36.
2. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1991;**3**:169-74.
3. Zanfi D. Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi: quali farmaci evitare? *Informazioni sui Farmaci* 1999;**5**:139-40.
4. Cox G et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1991;**24**:1742-3.
5. Utilizzo dei farmaci in soggetti carenti dell'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). *British National Formulary* 1999;**38**.
6. Drugdex®, 1974-1999 Micromedex, Inc. Vol. 103.

Farmaci da evitare in soggetti G6PD carenti

(da Luzzato L *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia*. In Nathan DG and Oskin SH eds. "Nathan and Oskin Hematology of Infancy and Childhood". WB Saunders Company, 1998, modificata; *British National Formulary* n. 239, pagg. 417-8, marzo 2000)

Di seguito sono riportati i principi attivi da evitare in soggetti G6PD carenti, seppur con gradi di pericolosità diversi (v. Legenda). Per ogni principio attivo sono riportate le principali specialità commercializzate ad eccezione di quelle che, pur regolarmente autorizzate, non risultano attualmente disponibili sul mercato italiano.

Sono state prese in considerazione le specialità somministrabili per via orale e parenterale, anche se i

principi attivi citati potrebbero in teoria essere dannosi anche nelle piccole quantità che raggiungono il circolo sistemico dopo somministrazione per uso locale (colliri, preparazioni per uso dermatologico, ginecologico, etc.). Mancano dati precisi in tal senso.

Inoltre, non esistono documentazioni su farmaci con salificazioni diverse o molecole strutturalmente correlate a quelle riportate; in tal caso è opportuno un atteggiamento prudenziale.

Legenda

*: farmaci da evitare in tutti i casi di difetto di G6PD

** : farmaci da evitare in soggetti G6PD carenti di origine Mediterranea, Asiatica e Mediorientale

1. In caso di necessità possono essere usate dosi ridotte sotto sorveglianza (30 mg per settimana per 8 settimane).
2. Può essere usato, se necessario, ma sotto sorveglianza, nella malaria acuta.
3. Se somministrato in dosi elevate, può determinare emolisi anche in individui normali.
4. Dosi moderate sembrano innocue.
5. Nei casi di assoluta necessità l'acido acetilsalicilico può essere usato a dosi abituali (1g) con le dovute cautele. Negli altri casi può essere sostituito come analgesico dal paracetamolo e come antinfiammatorio da altri antinfiammatori non steroidei.
6. 1 mg di menadiolo può essere usato nella profilassi della malattia emorragica del neonato.

ANTIMALARICI

- Primachina**^{*},¹: Nessuna specialità autorizzata in Italia; disponibile come generico
Pamachina^{*}: Non in commercio in Italia
Clorochina^{**},²: Clorochina Bayer, Ecobi, Ifi e altri generici
Chinina^{*},²: Nicoprive, etc.

SOLFONAMIDICI E SOLFONI

- Sulfanilamide**^{*}, **Sulfapiridina**^{*}, **Sulfadimidina**^{*}, **Sulfisoxazolo**^{**}: Non in commercio in Italia
Sulfacetamide^{*}: Nessuna specialità o generico per uso sistemico disponibile in Italia.
Cotrimossazolo (sulfametossazolo + trimetoprim)^{*}: Abacin, Bacterial, Bactrim, Bactrim perfusione, Chemitrim, Eusaprim, Gantrim, etc.
Sulfasalazina^{*}: Salazopyrin EN etc.
Dapsone^{*},³, **Sulfoxone**^{*},⁴, **Glucosulfone sodico**^{*}: Non in commercio in Italia

CHINOLONI

- Ac.nalidissico**^{*}: Betaxina, Nalidixin, Naligram, Nalissina, Neg Gram, Uralgin, Urogram, etc.; Ac. Nalidissico Dynacren, Ecobi, Ifi, etc.
Ciprofloxacina^{*}: Ciproxin, Flociprin, etc.
Enoxacina^{*}: Bactidan, Enoxen, etc.
Levofloxacina^{*}: Levoxacin, Tavanic, etc.
Lomefloxacina^{*}: Chimono, Maxaquin, Uniquin, etc.
Norfloxacina^{*}: Flossac, Fulgram, Norflox, Noroxin, Sebercim, Utinor, etc.
Ofloxacina^{*}: Flobacin, Oflocin, etc.
Pefloxacina^{*}: Peflacin, Peflox, etc.
Rufloxacina^{*}: Monos, Qari, Tebraxin, etc.

ALTRI ANTIBATTERICI

- Nitrofurantoina**^{*}: Cistofuran, Furadantin, Furedan, Furil, Macrofantin, Neo Furadantin, etc.; disponibili anche come generico

Furazolidone^{*}: Nessuna specialità o generico per uso sistemico disponibili in Italia.

Nitrofurazone^{*}: Nessuna specialità o generico per uso sistemico disponibili in Italia.

Cloramfenicolo^{**}: Chemicetina, Chloromycetin, etc.; disponibile anche come generico

Ac. Paraminosalicilico^{**}: Quadrassa, Salfpas, etc.

ANALGESICI

Acido acetilsalicilico^{**},⁵: Acesal, Algotiprina, Alka Seltzer Euromed, Alka Seltzer, Alsogil, Alupir, Antinevralgico Knapp, Antireumina, Ascriptin, Aspegic, Aspidol, Aspiglicina, Aspirina, Aspirina C, Aspirina 03, Aspirina 05 Fte, Aspirina 05 Mast., Aspirinetta, Aspirinetta C, Aspro, Aspro C, Bufferin, Cafiaspirina, Cardioaspirin, Cardirene, Cemirit, Contralgen, Doloflex, Drin, Flectadol, Geyfritz, Kilios, Migpriv, Murri Antidolorifico, Neo Cibalgina, Neo Coricidin, Neo Nevral, Neo Nisidina, Neo Uniplus C, Neo Uniplus, Neodone, Upsalgina, Variadol, Verdal, Viamal, Vivin C, etc. Disponibile anche come generico.

Fenacetina^{**},⁴: Non in commercio in Italia

ANTIELMINTICI

Beta-naftolo^{*}, **Stibofene**^{*}, **Niridazolo**^{*}: Non in commercio in Italia

ALTRI

Analoghi della vitamina K^{*},⁶: Konaktion; Vitalipid, etc.

Chinidina^{*}: Chinteina, Longachin, Naticardina, Natisedina, Ritmocol, etc.; disponibile anche come generico

Naftalene^{*}: Non in commercio in Italia

Probenecid^{*}: Disponibile come generico

Dimercapolo^{*}: Bal, etc.

Metiltionocloruro^{*}: Mictasol Bleu, etc.; disponibile anche come generico

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina ed emorragie gastrointestinali

La serotonina (5-idrossi-triptamina, 5-HT) è un'indolamina contenuta in neuroni specifici del sistema nervoso centrale, dove svolge un indiscusso ruolo come neurotrasmettitore, e nelle cellule enterocromaffini presenti lungo tutto il tratto gastroenterico, così come nelle piastrine. Il ruolo fisiologico della 5-HT nell'intestino non è a tutt'oggi ben definito. Le piastrine non producono 5-HT ma catturano e immagazzinano quella che si libera dalle cellule cromaffini. Le piastrine liberano a loro volta 5-HT nel letto circolatorio e contengono esse stesse dei recettori del tipo 5-HT₂, la cui stimolazione indu-

ce aggregazione (1). Nel SNC la 5-HT è contenuta in neuroni specifici che la rilasciano dalle terminazioni nello spazio sinaptico, ove svolge il ruolo di neurotrasmettitore. La terminazione neuronale rilascia il neurotrasmettitore nella fase di depolarizzazione, la cui durata si misura in millesimi di secondo, ed in tempi ugualmente rapidi il neurotrasmettitore fuoriuscito attiva i recettori e viene inattivato. L'inattivazione di alcune monoamine, fra cui la 5-HT, è solo funzionale e avviene tramite un meccanismo di ricaptazione da parte delle stesse terminazioni che le hanno in precedenza rilasciate. Il mecca-

nismo di ricaptazione è garantito da una proteina situata nella membrana neuronale (5-HT transporter, 5-HT-T) che è stata sequenziata; successivamente è stato sequenziato anche il gene che la codifica e si è visto che esso coincide col gene che codifica il trasportatore presente nella membrana delle piastrine (2).

Per questi motivi i farmaci che inibiscono selettivamente la ricaptazione della 5-HT (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*), ma anche gli inibitori non selettivi (come imipramina e venlafaxina), tutti largamente utilizzati in clinica come antidepressivi, possono ridurre il contenuto di 5-HT nelle piastrine. Quale sia la rilevanza di questo presupposto in termini di alterazione dell'emostasi in soggetti che fanno uso di antidepressivi non è stato ancora definito. Alcuni studi condotti su un numero limitato di soggetti in trattamento con uno SSRI, attuati nell'intento di saggiare la funzionalità piastrinica, non hanno messo in rilievo alterazioni del processo di aggregazione (3), né sono particolarmente frequenti le segnalazioni di pazienti in trattamento con uno SSRI che presentano petecchie, ematomi, o sanguinamenti in altri distretti (4, 5).

Il *British Medical Journal* ha di recente pubblicato una ricerca epidemiologica caso-controllo attuata su una *database* che riporta i dati anagrafici e clinici di una vasta popolazione di soggetti seguiti da medici del servizio sanitario inglese (6). La ricerca (7) ha messo a confronto un gruppo di 1.651 pazienti con sanguinamento gastro-duodenale e un gruppo di 10.000 soggetti scelti per randomizzazione dal *database*. Il numero di soggetti che facevano uso di un SSRI (o avevano smesso il farmaco da non più di 30 giorni) risultò di tre volte superiore nel gruppo dei pazienti con sanguinamento (52/1.651: 3,1%) rispetto ai controlli (95/10.000: 0,95%). Non si osservò alcuna differenza significativa fra i due gruppi nelle percentuali di soggetti che facevano uso di inibitori non selettivi per la 5-HT o di altri farmaci antidepressivi. Di minore rilevanza risulta il dettaglio sui singoli principi attivi dato il minor potere risolutivo del campione.

Gli autori hanno dato soprattutto importanza all'eliminazione di eventuali fattori confondenti. Per questo hanno escluso dalla casistica soggetti con tumori, varici esofagee (tutti i sanguinamenti esofagei erano ugual-

mente esclusi), malattia di Mallory-Weiss, etilismo, epatopatie accertate e coagulopatie. La differenza osservata fra i due campioni non era connessa con l'età o il sesso dei soggetti. Fra i fattori di rischio aggiuntivi per un sanguinamento del tratto gastroenterico iniziale sono stati presi in considerazione contemporanei trattamenti con altri farmaci quali corticosteroidi, FANS e aspirina (a dosi strettamente antiaggreganti). Calcolato il rischio aggiuntivo connesso con l'uso di due farmaci, è apparso chiaramente che il rischio da FANS si somma semplicemente a quello minimo da inibitori non selettivi della ricaptazione della serotonina. L'associazione FANS + SSRI o aspirinetta + SSRI porta, invece, il rischio relativo dai valori di 3,7 (FANS da soli) e 2,6 (SSRI da soli) a quello di 15,6.

Un solo studio di popolazione, ancorché ben condotto, non fornisce dati definitivi. Si può concludere che la ricerca epidemiologica di *BMJ* conferma la bassa incidenza di seri eventi emorragici da SSRI, ma suggerisce cautela nella scelta dell'antidepressivo da prescrivere a un paziente in trattamento cronico con FANS.

Bibliografia

1. Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) receptor agonists and antagonists. In: Hardman JC, Limbird LE, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edition. New York-St. Louis-San Francisco: Goodman & Gilman's, 1995:249-63.
2. Ramamoorthy S et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1993;**90**:2542-5.
3. Alderman CP et al. Effects of serotonin reuptake inhibitors on hemostasis. *Ann Pharmacother* 1996;**30**:1232-4.
4. Bottiender R et al. The effect of selective reuptake inhibitors on blood coagulation. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998;**66**:32-5.
5. Nelva A et al. Hemorrhagic syndromes related to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. Seven case reports and review of the literature. *Rev Med Internee* 2000;**21**:152-60.
6. Garcia-Rodriguez LA, Pérez Gutthann S. Use of the UK general practice research database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998;**45**:419-25.
7. De Abajo FJ et al. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;**319**:1106-9.
8. Wolfe MM et al. Medical progress: gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;**340**:1888-99.