

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaç Akılcı Kullanımı



Prof. Dr. Reyhan Çeliker

NSAİ Tarihçe

- **1853' de Salisilik asit tanımlandı.**
- **1898' de Aspirin tableti sentezlendi.**
- **1949' da NSAİ tanımı kullanıldı.**
- **1971' de COX enzimi tanımlandı.**
- **Bundan sonra NSAİ' ların etki mekanizmaları, yan etkileri ve güvenlik profili üzerine çalışmalar yoğunlaştı.**

NSAİ Tarihçe

- **1999' da** rofecoxib ve celecoxib FDA onayı aldı.
- **27 Eylül 2004' de** rofecoxib ile kardiyovasküler yan etkinin plaseboda fazla olduđu FDA' e bildirildi.
- **30 Eylül 2004' de** rofecoxib tüm dünya piyasasından çekildi.
- **16 Aralık 2004' de** celecoxib ile kardiyovasküler yan etki plaseboda fazla bulundu.

NSAİ Tarihçe

- **7 Nisan 2005' de** valdecoxib kardiyovasküler ve cilt yan etkileri nedeniyle piyasadan çekildi.
- FDA Celecoxib' in piyasada tutulmasına karar verdi, ancak KV risk için uyarı eklenmesini istedi.
- FDA **15 Haziran 2005' de** tüm klasik NSAİ' ların kutu üzerinde KV ve Gİ risk konusunda, ve
- Reçetesiz satılan NSAİ' lar için potansiyel cilt reaksiyonu konusunda uyarı bulundurmasını istedi.

NSAİ Kullanım Alanları

- **OA, RA, AS, yumuşak doku lezyonları ve diğer ağrı sendromlarında,**
- **Ağrı ve inflamasyon tedavisinde kullanılır.**
- **Bilinen etkileri**
 - **Analjezik**
 - **Antiinflamatuvar**
 - **Antipiretik**
 - **Antiplatelet**

NSAİ Kullanım Sıklığı

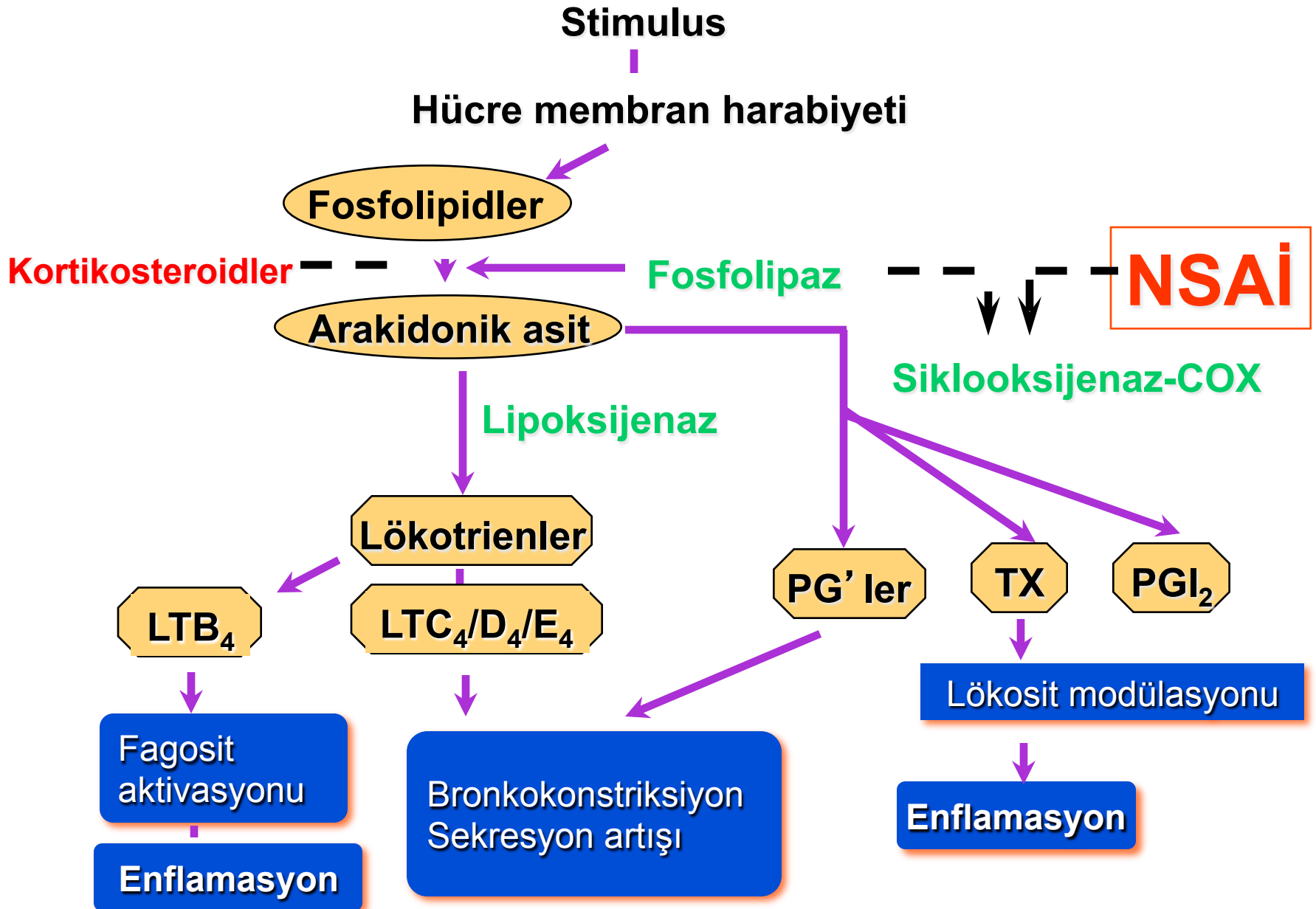
- Dünyada en çok kullanılan ilaçlardan
- ABD' de 1 yılda 111 milyon reçete
- Ayrıca yılda 30 milyar reçetesiz satılıyor
- En yaygın kullanım yaşlı popülasyonda
- Yaşlılarda %70 haftada en az 1 kez, %34 hergün NSAİ alıyor.

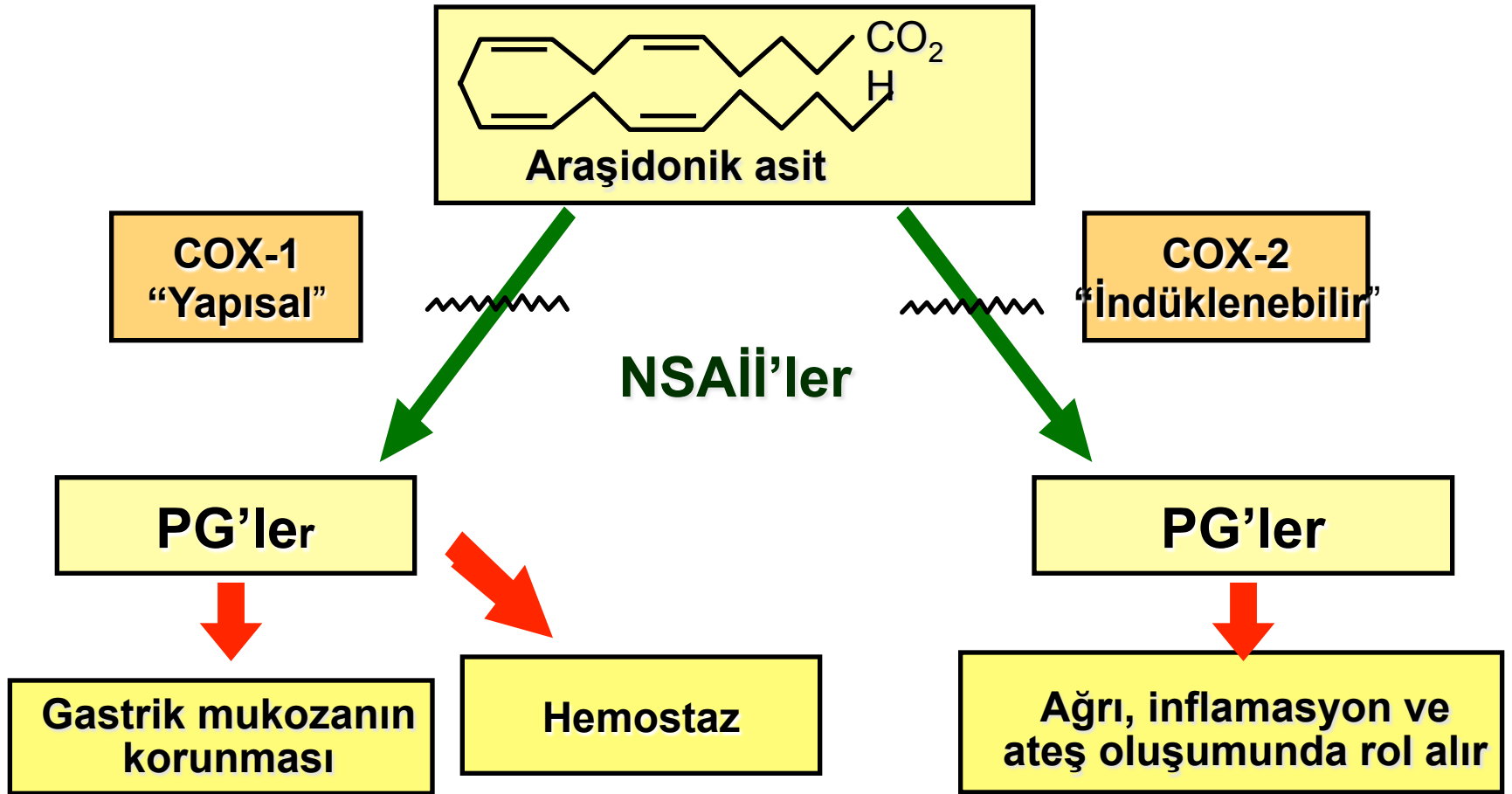
- *Scheiman JM, Fendrick AM. Arthritis Research & Therapy 2005; 7: (Suppl 4): S23-29*

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaç

Etki
Mekanizmaları







Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

**Özellikleri ve
Sınıflandırma**



Sınıflama

- **Kimyasal yapılarına göre**
 - Asidik
 - Non asidik
- **Yarı ömrüne göre**
 - Kısa (<6 saat) ve Uzun (>12 saat)
- **Cox seçiciliğine göre**
 - Cox-1 selektif
 - Non-selektif
 - Semi selektif
 - Cox-2 selektif

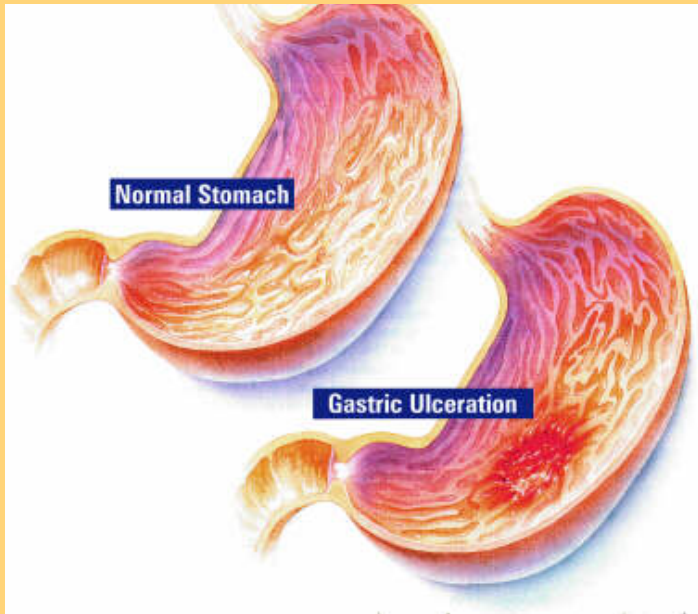
Özellikleri

- Çoğu organik asitlerdir.
- %90 plazma proteinlerine bağlanır.
- İyonizasyon katsayıları düşüktür.
- Aktif ilaç inflamasyonlu dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşır.
- İlacın stabil plazma düzeyine ulaşması için **5 yarı ömür** kadar süre gerekir.

Özellikleri

- Üst GİS' den hızla emilir.
- Çoğu KC' de inaktif metabolite çevrilir.
- Metabolitlerin atılımında temel yol böbreklerdir.
- Antiplatelet etkileri geçicidir.
- Aspirinin antiplatelet etkisi plateletler yeni Cox yapana kadar, 4-6 gün sürer.

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç Yan Etkileri



**Gastrointestinal
sistem**

Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri

- NSAİİ kullanımında en önemli sorun
- En önemli özelliği uyarıcı belirti ve bulgu vermeden görülebilmesidir.
- Başlıca 3 nedeni vardır.
 - PG (E2) sentez inhibisyonu
 - Direkt topikal etki
 - Antiplatelet etki
- NSAİİ' lar Cox-1 inhibisyonu ile gastrik mukozayı koruyan PG E2 sentezini baskılar.

KORUYUCU FAKTÖRLER

Mukus tabakası

iyonik gradient

Bikarbonat
tabakası
PG

Yüzey epitel
hücreleri

Mukozal kan akımı

ZARARLI ETKENLER

NSAID

Gastrik
asit

Pepsin

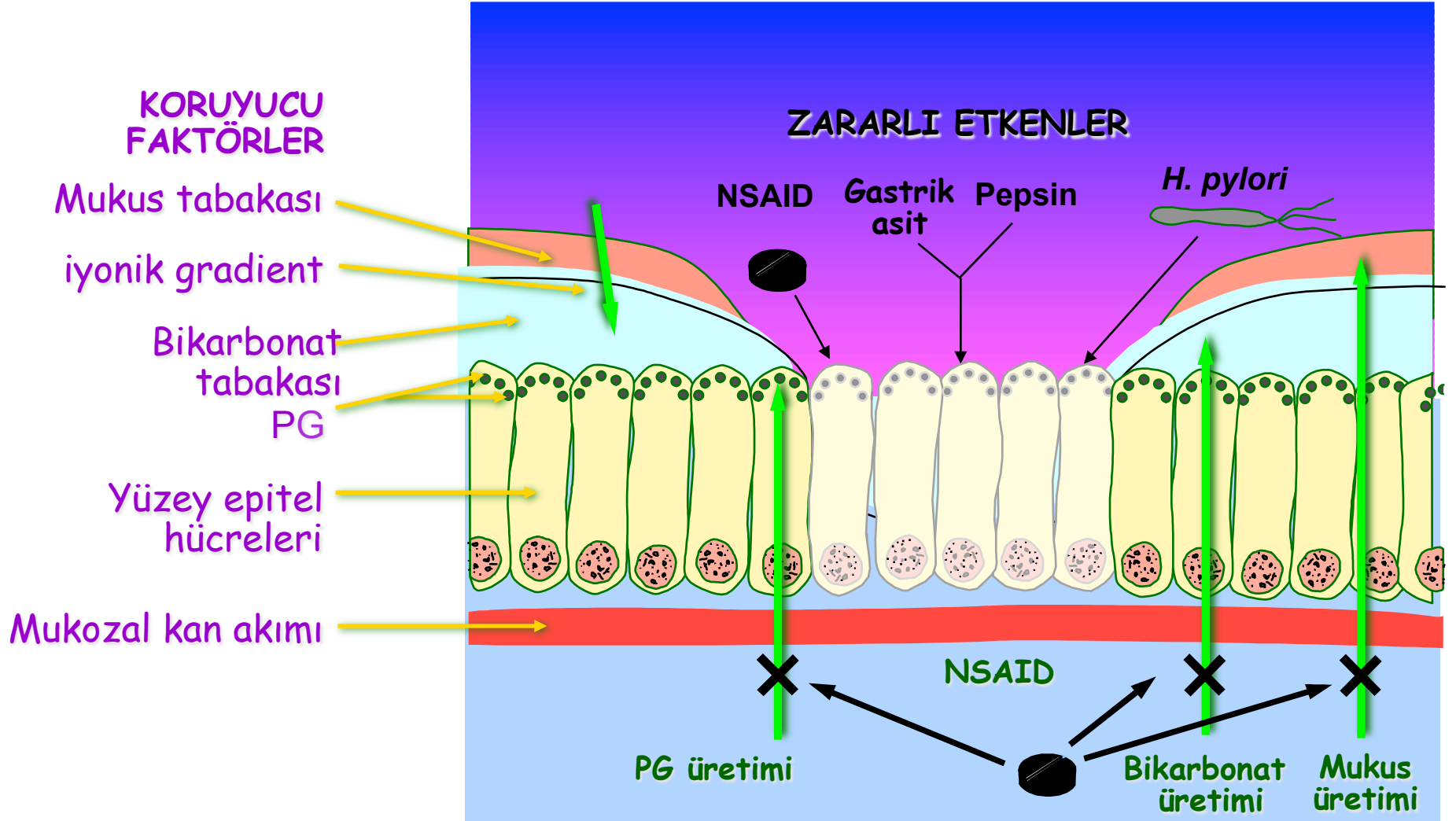
H. pylori

NSAID

PG üretimi

Bikarbonat
üretimi

Mukus
üretimi



GİS yan etki risk faktörleri

- İleri yaş
- Ülser veya kanama öyküsü olması
- NSAİİ' ların yüksek doz ve uzun süre kullanımı
- Oral kortikosteroid, antikoagülan veya salisilat kullanımı
- Hepatik veya renal hastalığın eşlik etmesi
- Sigara, alkol kullanımı

- *Scheiman JM, Fendrick AM. Arthritis Research & Therapy 2005; 7: (Suppl 4): S23-29.*
- *Laine L. Gastroenterology 2001; 120: 594-606.*
- *Scheiman JM. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 279-98.*

GİS yan etki risk faktörleri

- 1 veya daha fazla risk faktörü olanlarda koruyucu tedavi öneriliyor.
- **Helikobakter pilori enfeksiyonu**
 - NSAİİ' lara bağlı GİS komplikasyonu için bağımsız risk faktörü
 - Ancak birlikte bulunmaları sinerjistik etki gösterir ve risk artar.

● *Huang JQ, et al. Lancet 2002; 359: 14-22.*

GİS Yan Etkileri: 3 grupta toplanır

- **Müphem Semptomlar (%10-60)**
 - Dispepsi, epigastrik ağrı
 - Hazımsızlık, yanma, bulantı, kusma
- **Mukozal lezyonlar (%15-30)**
 - Hiperemi-Diffüz gastrit
 - Yüzeyel erozyon-Penetran ülser
- **Ciddi Gİ komplikasyonlar (%1-3)**
 - Gİ kanama-Perforasyon

● *Laine L. Gastroenterology 2001; 120: 594-606.*

GİS yan etki sıklığı



- Ülser sıklığı gastrik bölgede duodenal bölgeye göre **2 kat** fazla.
- RA' de OA' e oranla **2 kat** fazla
- Semptomlar ile endoskopik bulgular arasında **korelasyon zayıf**.
- Enterohepatik sirkülasyona katılan ilaçlar ile daha sık

GIS yan etki sıklığında azalma

- **Son yıllarda GIS yan etki sıklığında azalma 3 nedene bağlanıyor.**
 - 1. Cox-2 inhibitörlerin kullanımı**
 - 2. Düşük doz NSAİİ kullanımı**
 - 3. Proton pompa inhibitörleri gibi mide koruyucuların daha yaygın kullanımı**

Cox-2 selektif vs. Klasik NSAİİ

- Cox-2 selektif ajanlar ile GİS yan etki klasik NSAİİ' lara oranla daha az.
- Ancak bu güvenilirlik Aspirin ve Warfarin kullananlarda kayboluyor.
- Cox-2 selektif ajanlar ile GİS yan etki oranı klasik NSAİİ+PPI kullanımına eşittir.
- Cox-2 selektif ve klasik NSAİİ etkinliği eşittir.

Alt GIS yan etkileri

- **Sessiz enteropati**
 - Kronik gizli kanama ve protein kaybı
- **İnce barsak ülserleri**
 - Akut kanama, perforasyon, skar oluşumu
- **Segmental iskemik kolit, Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında alevlenme**
- **Cox-2 selektif inhibitörler ve enterohepatik sirkülasyona girmeyen NSAİİ' lar ile daha nadirdir.**

GİS yan etkilerden korunma

- Hafif-orta derecede ağrısı olanlarda parasetamol gibi analjezikler seçilmeli
- NSAİİ' lar minimum etkili dozda önerilmeli
- Yüksek risk taşıyan hastalarda gastroprotektif ajan kullanılmalı
- Aspirin kullanımı ve kardiyovasküler riskleri göz önüne alınarak Cox-2 inhibitörleri düşünülmeli

● Scheiman JM, Fendrick AM. *Arthritis Research & Therapy* 2005; 7: (Suppl 4): S23-29.

Gastroprotektif ajanlar

- **Misoprostol**
 - Gastrik ülser proflaksisinde etkili
 - Yan etki sık, doz aralığı kısa, uyum sorunu var
- **H2 reseptör blokörleri**
 - Yüksek doz uygulandığında etkili
 - Asemptomatik hastalarda önerilmez
- **Proton pompa inhibitörleri**
 - Hem gastrik, hem duodenal ülser tedavisinde diğerlerinden daha etkili

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç Yan Etkileri



**Kardiyovasküler
sistem**

Kardiyovasküler yan etkiler

NSAİİ' lar ile

- Na ve sıvı retansiyonu olur.
- Kan basıncı artar.
 - NSAİİ kullananlarda ort. 5 mmHg fazla
- Konjestif kalp yetmezliğine neden olur.

Cox-2 inhibitörleri ile KV yan etki

- **Tromboxan A2 kaynağı Cox-1 enzimidir.**
 - Trombosit agregasyonu,
 - vazokonstriksiyon ve
 - düz kas proliferasyonunda rol oynar.
- **PG I2 başlıca kaynağı Cox-2 aktivitesidir.**
 - Anti-agregasyon,
 - vazodilatasyon ve
 - anti-proliferatif etkileri var.

Cox-2 inhibitörleri ile KV yan etki

- Aspirin ve klasik NSAİİ' lar hem PG I2, hem TBX A2' yi azaltır.
- Cox-2 inhibitörleri selektif olarak **PG I2** yapımını suprese ederler.
 - Kardiyovasküler yan etki artar.
 - Tromboembolik olay artar.
 - Kan basıncı artışı daha belirgindir.

● Wong M, et al. *Australian Family Physician* 2005; 34(11): 945-48.

NSAİ-Aspirin etkileşimi



- **Amerikan Kalp Birliği 10 yıllık KV riski %10 ve üzeri olan hastalara düşük doz aspirin öneriyor.**
 - *Pearson TA, et al. Circulation 2002; 106: 388-91.*
- **KV risk nedeniyle aspirin kullanan hastalarda Cox-2 selektif inhibitör önerilmiyor.**
- **Klasik NSAİ' lardan İbuprofen aspirinin Cox-1' in asetilasyon bölgesine ulaşmasını engelleyerek irreverzibl TBX inhibisyonunu engeller.**
 - *Scheiman JM, Fendrick AM. Arthritis Research & Therapy 2005; 7: (Supl 4): S23-29.*
 - *Catella-Lawson F, et al. N Engl J Med 2001; 345(25): 1809-17*

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaç Yan Etkileri

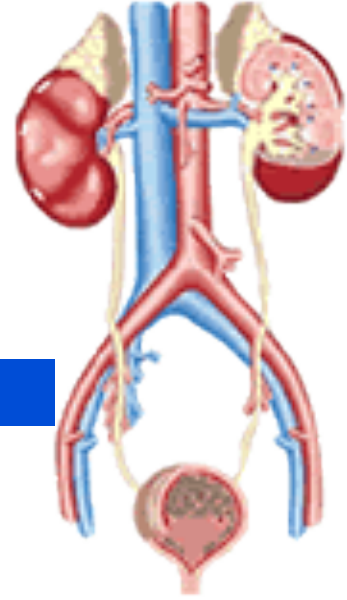


Diğer sistemler

Hepatik yan etkiler

- KCFT'lerinde artış gn. asemptomatiktir.
- Doz azaltılması veya kesilmesi ile düzelir.
- Nadiren fatal seyrederek.
- **Protrombin zamanının artması ve hiperbilüribinemi kötü prognoz işaretidir. Tedavi kesilmelidir.**
- Risk faktörü olan hastalarda 4-6. haftada KCFT kontrol edilmelidir.

Renal yan etkiler



- PG E2 ve I2 supresyonu ile sıvı retansiyonu ve ödem olur,
- Renal fonksiyonlar ilacın kesilmesi ile düzelir.
- Hastaların iyi hidrate olmaları önemlidir.
- Risk faktörü olanlarda minimum efektif doz ile başlanmalıdır.
- Başlangıçta ve 5-7 gün sonra serum kreatinin ve elektrolit düzeyleri bakılmalıdır.

Kutanöz yan etkiler



- Eksfoliatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis gibi fatal seyredebilen ciddi cilt yan etkileri olabilir.
- Bu bulgular hiçbir uyarı vermeden ortaya çıkabilir.
- Ciltte döküntü olduğunda ilaç hemen kesilmelidir.

Hipersensitivite reaksiyonları

- **Bronkodilatasyon yapan PG inhibisyonu ile bronkospazma neden olur.**
- **Aspirine duyarlı kişilerde bu etki belirgindir.**
- **Lipoksijenaz inhibisyonu yapanlarda pulmoner yan etki belirgindir.**
- **Ciddi astım ve nazal polip risk faktörüdür.**

Hematolojik yan etkiler



- **Aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni yapabilir.**
- **60 yaş üzerinde dikkat edilmelidir.**
- **TBX A2 sentezini bloke ederek platelet agregasyonunu reverzibl olarak bozar.**
- **Cerrahi öncesi bu ilaçlar kesilmelidir.**

İlaç etkileşimleri

- İlacın emilim, dağılım, proteine bağlanma, metabolizma ve atılımını etkileyebilir.
- Antiasit ve yiyecekler emilimi geciktirirler, biyoyararlanımı etkilemezler.
- Kafein emilim hızını artırır.

İlaç etkileşimleri

- Oral antikoagülan, oral hipoglisemik, fenitoin, sulfonamid ve metotreksat etkisini artırır.
- Lityumun atılımını azaltır.
- Digoxin düzeyini artırır.
- Tiazid diüretik, beta blokör ve ACE inhibitörlerinin terapötik etkisini azaltır.

Sonuç



- NSAİİ seçiminde hastanın Gİ ve KV risk faktörleri göz önünde bulundurulmalı
- Hastanın aspirin kullanımı dikkate alınmalı
- NSAİİ' lar minimum etkili dozda ve kısa süre kullanılmalı
- Yüksek risk taşıyan hastalarda gastroprotektif ajan kullanılmalı
- Basit analjezikler ve non-farmakolojik tedavi gözardı edilmemeli

Seçenek çok, seçmek zen ister.



TEŞEKKÜRLER